

L'actualité chimique



Année internationale de la
CHIMIE
2011

Mensuel - Janvier-Février 2011 - N° 348-349

La chimie prépare notre avenir

Une sélection des recherches de nos laboratoires

volume

1

Nouveaux objets chimiques,
nouveaux concepts en chimie



Société Chimique de France



les enfants **aiment** la chimie

Donner envie aux nouvelles générations de faire de la chimie est important pour notre avenir. C'est pourquoi nous avons créé dans 15 pays le « Kid's Lab », un laboratoire où les enfants découvrent la chimie et la science en s'amusant à faire des expériences. Et si nous réconcilions les enfants avec les tubes à essai ? Chez BASF, nous créons de la chimie. www.basf.fr/chimie



 **BASF**

The Chemical Company

RÉDACTION

Rédacteur en chef : Paul Rigny

Rédactrice en chef adjointe :

Séverine Bléneau-Serdel

Secrétaire de rédaction : Roselyne Messal

Chef de rubrique, Collection « L'Actualité

Chimique - Livres » : Minh-Thu Dinh-Audouin

Secrétariat : Martine Maman

Webmestre : Jérémie Meyer de Ville

<http://www.etage-13.com>

Comité des rubriques :

Recherche et développement : Paul Rigny, Industrie : Gilbert Schorsch, Enseignement et formation : Michel Boyer et Katia Fajerweg, TP : Xavier Bataille et Nicolas Cheymol, Histoire de la chimie : Marika Blondel-Mégrelis, Comment ça marche ? : Véronique Nardello-Rataj, Chimie des aliments et du goût : Hervé This, À propos de : Bernard Sillion, En bref : Séverine Bléneau-Serdel, Roselyne Messal, Actualités de la SCF et Agenda : Roselyne Messal, Livres et médias : Yves Dubosc

Comité de rédaction :

P. Arpino, H. Belhadj-Tahar, J. Belloni, E. Bordes-Richard, J. Buendia, N. Capron-Joubert, C. Cartier dit Moulin, C. Cordella, J.-C. Daniel, R.-E. Eastes, E. Florentin, J.-P. Foulon, J. Fournier, F. Lafuma, J.-F. Lambert, V. Lucas, M.-T. Ménager, N. Moreau, A. Ouali, J.-M. Paris, P. Pichat, A. Picot, M. Poite, M. Quarton, F. Rocquet, E. Soulié, H. Toulhoat, M. Verdagner, P. Vermeulin, D. von Euw

Partenariat : CNRS, Fondation Internationale de la Maison de la Chimie

Publication analysée ou indexée par :

Chemical Abstracts, base de données PASCAL

ÉDITION : Société Chimique de France

250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

Rédaction : 28 rue Saint-Dominique, 75007 Paris

Tél. : 01 40 46 71 64 - Fax : 01 40 46 71 63

redaction@lactualitechimique.org

<http://www.lactualitechimique.org>

Directeur de la publication : Olivier Homolle,

président de la Société Chimique de France

Imprimerie : SPEI, BP 26, 54425 Pulnoy

Maquette articles : e-Press, Casablanca

Technopark, Route de Nouaceur, Casablanca

(Maroc)

Maquette hors articles : Mag Design

<http://www.magdesign.info>

ISSN version papier 0151 9093

ISSN version électronique 2105 2409

PUBLICITÉ

EDIF, Le Clemenceau, 102 avenue Georges

Clemenceau, 94700 Maisons-Alfort

Tél. : 01 43 53 64 00 - Fax : 01 43 53 48 00

edition@edif.fr, <http://www.edif.fr>

Index des annonceurs : p. 2

© SCF 2011 - Tous droits réservés

Dépôt légal : janvier 2011

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, fait sans le consentement de l'auteur, ou des ayants droits, ou ayant cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1er de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal. La loi du 11 mars 1957 n'autorise, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, que les copies et les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective d'une part, et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration.

TARIFS 2011 - L'ACTUALITÉ CHIMIQUE

(11 numéros par an)

Abonnement papier + électronique

Particuliers : France 95 € - Étranger 100 €

Institutions : France 195 € - Étranger 205 €

Lycées : France 110 € - Étranger 130 €

Abonnement électronique seul (France/Étranger)

Particuliers : 55 € - Institutions : 155 € - Lycées : 70 €

Membres de la SCF (hors membres associés) :

abonnement inclus dans la cotisation

Abonnement : SCF, Nadine Colliot

250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

Tél. : 01 40 46 71 66 - Fax : 01 40 46 71 61

adhesion@societechimiquedefrance.fr

Prix de vente au numéro : 32 € (port inclus)



Le Bureau de la SCF vous souhaite une excellente Année internationale de la chimie 2011 !

Nous quittons une année qui fut particulièrement active pour la Société Chimique de France pour aborder une année qui promet de l'être encore davantage. C'est bien entendu la décision de l'ONU de déclarer 2011 « Année internationale de la chimie » (AIC) qui est à l'origine de cette mobilisation. La responsabilité générale de l'AIC a été confiée à l'UNESCO et à l'IUPAC (Union internationale de chimie pure et appliquée), et nous venons de vivre les deux journées exceptionnelles de la cérémonie d'ouverture à Paris les 27 et 28 janvier. Mais l'Année internationale, c'est aussi et surtout pour nous une multitude d'actions qui vont avoir lieu tout au long de l'année en France, et qui sont destinées à faire connaître et aimer la chimie au public, et avant tout au jeune public, élèves de tous âges et étudiants – l'un des objectifs ambitieux de toute l'opération étant de susciter pour la chimie les vocations qui lui manquent en dépit de son développement et de redresser son image, ce qui est d'autant plus indispensable que la chimie joue et doit jouer demain encore davantage un rôle fondamental face aux grands défis de notre planète.

C'est ainsi que l'on verra fleurir un peu partout en France expositions diverses, opérations portes ouvertes, organisations de concours amicaux, manifestations culturelles, pièces de théâtre, publication de bandes dessinées, etc... autour de thèmes concernant la chimie. D'autre part, les manifestations mettront un accent explicite sur l'apport des femmes aux sciences chimiques puisque 2011 célèbre aussi le centenaire de l'attribution du prix Nobel de chimie à Marie Curie. Toutes ces actions émanent des chimistes des laboratoires eux-mêmes : dans chaque pays, des initiatives ont été proposées par les chimistes et des labellisations AIC 2011 attribuées par l'ensemble des représentants de la chimie. Il n'étonnera personne de savoir que la Société Chimique de France s'implique complètement, par toutes ses composantes (sections régionales, divisions scientifiques, groupes thématiques et siège) dans ce processus si motivant, aux côtés des autres représentants de la chimie française qui se rencontrent au sein du Comité Ambition Chimie créé en mai 2009.

L'année 2010 a par ailleurs marqué la mise en pratique du processus de re-dynamisation de notre association annoncé en 2009. Un séminaire entre les responsables à tous niveaux a montré qu'il fallait de façon impérative impliquer ensemble tous les collègues compétents, dévoués et enthousiastes, qui voient leurs plans d'actions démultipliés par ces contacts. Peut-être est-il trop tôt pour établir des corrélations, mais la campagne d'adhésions pour 2011 semble bien marquer la fin de cette décroissance qui nous préoccupe tant ; mais ne nous le cachons pas et ne ralentissons pas les efforts : quel impressionnant chemin il reste à remonter !

L'année 2010 aura été aussi la première année pleine effective de l'installation d'une partie de la SCF dans ses nouveaux locaux, rue Saint-Dominique. La Maison de la Chimie nous offre à coup sûr l'immersion dans une atmosphère parfaitement pluridisciplinaire en chimie. Le voisinage avec la Fédération Française pour les sciences de la Chimie (FFC), la proximité avec les colloques de la Fondation de la Maison de la Chimie dans lesquels nous sommes partie prenante – par exemple par la publication des volumes de la collection « L'Actualité Chimique - Livres » – enrichissent sensiblement notre horizon. La convivialité avec nos membres y gagne, puisque la rue Saint-Jacques continue de surcroît à offrir les lieux de réunion que nous apprécions tous.

La crise est là et préoccupe naturellement chacun depuis trois ans. Mais nous avons la chance d'être scientifiques : la beauté et l'intérêt de notre travail sont toujours là. La belle Médaille d'or du CNRS décernée en 2010 à Gérard Férey, vice-président de la SCF, est là pour le rappeler et flatter notre fierté collective. Nous avons des atouts, du travail passionnant et une volonté de faire partager les satisfactions que nous apporte la chimie.

Que l'année 2011 constitue une étape décisive vers une certaine prise de conscience collective en France de la place et du rôle de la chimie ! À côté des traditionnels vœux de bonheur personnel pour chacun d'entre vous, c'est là ce que le Bureau de la Société Chimique de France vous souhaite pour cette année nouvelle, à vous tous qui êtes les meilleurs ambassadeurs de la chimie.

Le Bureau de la SCF

Éditorial 1

Le Bureau de la SCF vous souhaite une excellente Année internationale de la chimie 2011 !,
par **le Bureau de la SCF** 1

Chroniques 5

Communication de la chimie
Breaking Bad, par **R.-E. Eastes** 5
Polémiques
Pauvre Rutebeuf, ou la complainte du directeur de labo !, par **J.-C. Bernier** 6



La chimie prépare notre avenir 9-106

Une sélection des recherches de nos laboratoires
Volume 1 - Nouveaux objets chimiques, nouveaux concepts en chimie
Coordinateur : Paul Rigny

Couverture :
Encapsulation et libération de molécules thérapeutiques (antitumorales et antivirales) depuis une cage mésoporeuse du téraphthalate de fer MIL-101. Illustration gracieusement fournie par P. Horcajada, C. Serre et G. Férey.

Un point sur 109

Les polyoléfines : des polymères à applications textiles très particuliers, par **P. Viallier** et **F. Dieval** 109

En bref 111

Livres et médias 116

Agenda 121

Actualités de la SCF 123

2011 : année internationale de la chimie 124

Water: a chemical solution. A global experiment for the International Year of Chemistry, par **T. Wright**
et **J.G. Martinez** 124
Bonne Année internationale de la chimie ! 128

Index des annonceurs

Alfa Aesar	p. 8	Institut Jean Barriol	p. 107
Arkema	4 ^e de couv.	IRCELYON	p. 89
BASF	2 ^e de couv.	Laboratoire de Catalyse en Chimie Organique	p. 108
Bruker	p. 4	Laboratoire de Chimie de Coordination	p. 63
Centre Interdisciplinaire de Nanoscience de Marseille	p. 12	Laboratoire des Matériaux et du Génie Physique	p. 8
CNRS Formation Entreprises	p. 101	Laboratoire des matériaux, surfaces et procédés	
EDP Sciences	p. 56, 115	pour la catalyse	p. 75
EDIF	p. 108	Laboratoire de Spectrochimie Infrarouge et Raman	p. 41
Graine de Chimiste	p. 106	Ressources nationales de chimie	p. 35
Institut de Chimie et des Matériaux de Paris-Est	p. 57	Science et Ingénierie des Matériaux et Procédés	p. 69
Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne	p. 83	UdPPC	p. 122
		UPMC	p. 113



Régie publicitaire : EDIF, Le Clemenceau, 102 avenue Georges Clemenceau, 94700 Maisons-Alfort
Tél. : 01 43 53 64 00 – Fax : 01 43 53 48 00 – edition@edif.fr – <http://www.edif.fr>

La chimie prépare notre avenir

9-106

Une sélection des recherches de nos laboratoires

Avant-propos

9

Avant-propos, par **P. Rigny**

9

Préface

10

La chimie prépare notre avenir I, par **G. Chambaud**

10

Parlons chimie, parlons de notre recherche de pointe I, par **O. Homolle**

11

Nouveaux concepts en chimie

13

*Les actes élémentaires de la réactivité chimique*Les agrégats, précurseurs des nanoparticules, par **J. Belloni** et **M. Mostafavi**

13

La chimie ultra-rapide capturée en temps réel, par **O. Poizat**, **M. Sliwa**, **C. Ruckebusch**, **S. Aloïse** et **G. Buntinx**

21

Synapses artificielles et stress oxydant, par **C. Amatore**, **S. Arbault**, **M. Guille** et **F. Lemaître**

25

*La chimie des liaisons faibles : supramoléculaire, auto-assemblage, adaptative...*La chimie supramoléculaire et ses formes modernes : nouveaux matériaux et nouveaux progrès dans la marche de la chimie vers la conquête du vivant, à la lumière des travaux de Jean-Marie Lehn et de ses collaborateurs, par **P. Rigny**

32

La tectonique moléculaire : des complexes hôte-substrat aux architectures complexes, par **M.W. Hosseini**

36

Translating instructions into function by nucleic acid programmed self-assembly, par **N. Winssinger**

42

L'oléochimie rencontre la chimie supramoléculaire : le caoutchouc autoréparant, par **D. Montarnal**,**F. Tournilhac**, **M. Hidalgo** et **L. Leibler**

49

Apports de la chimie supramoléculaire dans le domaine des matériaux, par **L. Bouteiller**

54

Nouvelles méthodes de synthèse,
nouvelles molécules, nouveaux objets solides

58

Matériaux poreux, stockage et libération de médicaments antitumoraux et antiviraux, par **P. Horcajada**, **C. Serre**, **G. Férey**, **P. Couvreur** et **R. Gref**

58

Vers une chimie douce bio-inspirée, par **J. Livage**

64

La métathèse d'oléfines : une révolution au XX^e siècle pour la synthèse de molécules complexes, par **J. Cossy**

70

Quelques stratégies de synthèse pour l'élaboration de molécules aimants, par **Y. Journaux** et **L. Lisnard**

76

De Pasteur aux liquides ioniques chiraux : petite histoire de l'induction asymétrique promue par le solvant, par **A.-C. Gaumont**, **Y. Génisson**, **F. Guillen** et **J.-C. Plaquevent**

84

Les dendrimères : une thématique en plein essor, par **J.P. Majoral** et **A.-M. Caminade**

90

Méthodologies instrumentales : progrès récents

96

Mais où sont les atomes ? La chimie du solide et la microscopie électronique en transmission, par **M. Hervieu**, **S. Malo**, **O. Pérez** et **P. Boullay**

96

IRM, SRM et chimie, par **J.-C. Beloeil**

102

En encart du numéro papier, vous trouverez un extrait de la BD de Fiami, « Les vies de Marie Curie, une femme dans l'histoire de la chimie » (www.fiami.ch). Si vous êtes abonné à la version électronique et que vous désirez recevoir cet encart, merci d'envoyer un courriel à la rédaction.

Découvrez le « produit du jour » sur www.societechimiquedefrance.fr

Le « produit du jour » n'est pas une publicité pour un magasin de grande surface... quoique la Nature, en conjonction avec la chimie, nous offre une diversité à nulle autre pareille, qui se traduit en milliards de milliards de combinaisons des éléments du tableau périodique : les produits.

Tout au long de l'Année internationale de la chimie, vous trouverez sur le site Internet de la SCF, chaque jour ouvrable – comme beaucoup de magasins – des éléments, des molécules, des matériaux : des « produits » de notre vie quotidienne.

Quelques fins de semaine seront réservées à des personnalités qui, au fil des siècles, ont contribué à améliorer notre vie, grâce à ces produits.

En combinant quelques symboles des 116 éléments répertoriés du tableau périodique, nous vous souhaitons une Bonne Année !



La RMN à la Portée
de Tous



• Haute Résolution, Ultra Compact, Coût Réduit Fourier 300

- Spectromètre de RMN Haute Résolution dédié
- Conçu pour l'analyse chimique de routine, le contrôle qualité, l'enseignement, à un coût abordable
- Hautes performances et extrêmement compact
- Nouvelle tête de mesure Fourier 300 alliant robustesse et facilité d'utilisation
- Logiciel de référence TopSpin™ qui satisfait aux exigences qualité de l'industrie, combinant automatisation et convivialité

Pour plus d'informations: bruker@bruker.fr www.bruker-biospin.com/fourier300

Communication de la chimie

Breaking Bad

Depuis longtemps déjà, dans cette chronique¹, nous mettons en doute la pertinence de fonder la communication de la chimie sur la seule question de son image. À maintes reprises en particulier, nous avons tenté de montrer que le prosélytisme chimique ne pouvait constituer une communication responsable et crédible : nos concitoyens ont l'oreille de plus en plus affûtée pour déceler les tentatives de manipulation de leur opinion et, non seulement ils ne s'en laissent plus compter sans esprit critique, mais ils sont désormais capables de trouver seuls ce qu'on leur cache, éventuellement avec l'aide de protagonistes plus ou moins intégristes qui se retrouvent alors les seuls à parler des sujets qui fâchent.

C'est donc aux chimistes d'évoquer et de discuter des risques industriels ou des perturbateurs endocriniens, des dangers liés à la manipulation des réactifs chimiques, de l'importance du rôle de la chimie dans l'élaboration de nouvelles drogues et produits dopants, et d'assumer ouvertement les incertitudes qui pèsent sur les éventuels usages malveillants qui pourront être faits de toutes leurs découvertes. Et peu importe que cela risque de « ternir l'image de la chimie » ; ne pas en parler risque de la ternir plus encore.

Il reste d'ailleurs à prouver que l'évocation de ces sujets détourne réellement les jeunes de notre discipline, pour ne citer que cet aspect des enjeux de sa communication (la désaffection pour la chimie). Les deux exemples suivants viennent appuyer cette interrogation.

Il y a quelques temps, nous assistions à une réunion de chimistes destinée à organiser des conférences expérimentales dans le cadre de l'Année internationale de la chimie. Un collègue suisse y proposa une conférence qu'il considérait particulièrement importante dans la formation de ses étudiants : « L'explosion chimique maîtrisée, en situation de sécurité ». Immédiatement, la proposition fut balayée : « Vous rendez-vous compte ? Les gens vont repartir chez eux en se disant : Tu as vu ? La chimie, c'est quand même dangereux... » On passa à une autre thématique, donnant elle l'assurance que la chimie serait présentée sous un meilleur jour.

Oui mais... Il est bien possible que « ces gens » se seraient dit le contraire s'ils avaient pu assister à cette conférence-

là : « Tu as vu ? Un bon chimiste peut manipuler des substances explosives sans danger ! C'est incroyable ! » Gageons même qu'après avoir vu la conférence « chimiquement correcte » qui leur sera présentée à la place, certains se diront : « Tu as vu ? Ils se sont bien gardés de nous montrer des trucs dangereux... Ils savent bien qu'ils ne maîtrisent pas tous les risques... » Personne ne va s'aventurer à cacher les dangers du saut en parachute. Mais on fait confiance à l'instructeur parce qu'il est extrêmement entraîné et possède des milliers de sauts à son actif. Pourquoi ne pourrait-il en être de même du chimiste ? Peut-être parce que l'instructeur de parachutisme ne semble pas avoir peur de parler de ces dangers, montrant ainsi qu'ils sont totalement sous contrôle...

Le second exemple est plus intéressant encore. Il y a quelques mois, une série télévisée intitulée *Breaking Bad* est apparue sur les écrans américains et a été diffusée sur Arte en octobre. Dans la veine de *Numb3rs* (mathématiques)² ou de *The Big Bang Theory* (physique)³, elle exploite toutes les caractéristiques d'une discipline scientifique particulière ; en l'occurrence pour *Breaking Bad*, la chimie⁴. Enfin ! La chimie à l'honneur ! Une série télévisée de qualité pour elle toute seule ! Depuis le temps qu'on l'attendait ! Las, me direz-vous... le héros est bien un chimiste brillant qui, à l'instar de

Primo Levi lors de son internement à Auschwitz, utilise sa science pour tenter de sauver sa vie ; mais on est catastrophé dès le premier épisode en se rendant compte que c'est en se lançant dans la synthèse d'amphétamines ultra pures qui se vendront à prix d'or sur le marché de la drogue.

Et patatras... tous nos espoirs s'effondrent. Voilà la chimie une fois encore présentée sous son plus mauvais jour, et le chimiste exposé à la vindicte populaire sous les traits d'un criminel... Que vont penser nos jeunes ? Une fois encore, nous prenons le contrepied de ce désespoir. Et nous prétendons qu'il n'y a pas meilleur scénario pour donner envie aux jeunes de faire de la chimie. Pas de la drogue, de la chimie, oui ! Car ce que le héros de l'histoire parvient à réaliser, dans un domaine qui se trouve être celui de la drogue, est proprement extraordinaire. Qu'il soit aussi un être humain et qu'il ait choisi une activité criminelle plutôt qu'une autre est son affaire et n'a rien à voir avec la chimie. Il a d'ailleurs plutôt de bonnes raisons pour le faire et la suite des épisodes montrera en outre qu'il possède un caractère, des qualités humaines et une détermination propres à susciter l'admiration.

Oui, il utilisera quelques cristaux de « chlorate de quelque chose » pour faire exploser l'appartement d'un trafiquant malveillant du coin. Mais à ce moment-là, qu'est-ce qu'il aimerait être chimiste, l'adolescent obligé



de subir les quolibets de ses copains parce qu'il n'a pas encore appris à se défendre verbalement ! La chimie lui donne alors une impression de puissance, de perfection, de sophistication extrême. Et s'il devenait chimiste, lui aussi ? Mais pour sauver le monde, bien sûr, pas pour se lancer dans le trafic de drogue...

Cher lecteur assidu de ces chroniques et toujours pas convaincu par ce que nous y écrivons : procure-toi les épisodes des deux premières saisons de *Breaking Bad*, désormais disponibles en DVD en France, et prends le plaisir que nous y avons trouvé, tout en

repensant à cette chronique... pour ne pas te le gâcher en ruminant sur l'image de la chimie.

Richard-Emmanuel Eastes,
le 14 janvier 2011

- (1) Retrouvez l'intégralité de ces chroniques sur le blog Parlez-vous chimie ? : www.parlezvouschimie.org
(2) <http://fr.wikipedia.org/wiki/Num3rs>

- (3) http://fr.wikipedia.org/wiki/The_Big_Bang_Theory
(4) http://fr.wikipedia.org/wiki/Breaking_Bad
Walter White, professeur de chimie dans un lycée, vit avec son fils handicapé et sa femme enceinte au Nouveau Mexique. Lorsqu'on lui diagnostique un cancer du poumon en phase terminale, tout s'effondre. Il décide alors de mettre sa famille à l'abri du besoin en montant un laboratoire de méthamphétamine avec un de ses anciens élèves devenu trafiquant.



Photo : S. Querbes

Richard-Emmanuel Eastes est agrégé de chimie, responsable du programme Communication-Éducation-Valorisation-Éthique du Département d'Études cognitives à l'École normale supérieure, Président de l'association Les Atomes Crochus et membre du Bureau de la Commission Chimie et Société.

Depuis le 1^{er} janvier 2011, l'Espace des Sciences Pierre-Gilles de Gennes à l'ESPCI ParisTech est animé par le groupe Traces et dirigé par Richard-Emmanuel Eastes.



Entre espace d'animation grand public, lieu de formation professionnelle et « learning center », ils veulent faire de ce lieu convivial et prestigieux une plateforme de réflexion et d'échange de pratiques autour de la communication scientifique, à l'interface entre science, culture et société.

Dans cet espace à investir, propice à la circulation des idées et axé sur l'innovation en matière de médiation scientifique, vous pourrez trouver des ressources, organiser vos événements, débattre, rencontrer des professionnels de la science et de la culture.

Avec cette nouvelle direction, c'est un champ de possibilités qui s'ouvre à l'ensemble des professionnels concernés par la communication de la science ; un lieu offert à l'imagination et à la créativité.

*Vous souhaitez en savoir plus ou avez déjà des projets en tête qui pourraient trouver leur place dans l'Espace ?
N'hésitez pas à prendre contact !*

- secretariat@groupe-traces.fr, www.groupe-traces.fr
Espace Pierre-Gilles de Gennes, ESPCI ParisTech, 10 rue Vauquelin, Paris 5^e.
www.espgg.org

Polémiques

Pauvre Rutebeuf, ou la complainte du directeur de labo !

Au cours de mes pérégrinations lors de l'évaluation des universités de la vague C, j'ai rencontré peu avant Noël un ami directeur de laboratoire, le soir seul dans un bureau face à son écran, et qui fredonnait doucement sur une musique de Léo Ferré la complainte du directeur de labo en s'accompagnant sur son clavier ; le malheureux !

« *Que sont mes dossiers devenus
Que j'avais de si près relus
Et tant aimés
Ils ont été trop dispersés
Je crois l'ANR les a jetés
Ma chimie est morte
Ce sont projets qu'AERES emporte
Et l'expert devant ma porte
Les emporta
Avec le temps que vienne Labex
Quand il ne reste qu'Inex
Me prend la tête*

*C'est la pauvreté qui me guette
Et de partout je fais la quête
Ma chimie est morte
Que sont mes dossiers devenus
Que j'avais de si près relus
Et tant léchés
Ils ont été mal évalués
Je crois le jury les a jetés
Ma chimie est morte. »*

Je l'ai évidemment réconforté en lui faisant remarquer que jamais les bons labos n'avaient été mieux équipés et qu'apparemment le sien tirait bien son épingle du jeu, mais il m'a expliqué à quel prix. Il était plongé dans un « maelström » depuis que les appels d'offres sur projets pleuvaient sur les unités comme ça tombait à Gravelotte. Depuis l'été, son temps était occupé à rédiger, discuter, réécrire, expliquer au cabinet extérieur, copier-coller, corri-

ger... les multiples réponses à projets :
- les équipements d'excellence en septembre,
- les Instituts de recherche technologique en octobre,
- les laboratoires d'excellence en novembre,
- les initiatives d'excellence en décembre...

Sans oublier : le plan campus, les investissements d'avenir, les projets de recherche collaborative à mettre au point avec le pôle de compétitivité, les projets ANR des trois équipes du labo et le suivi du « joint programme » européen. Son temps et son agenda se partageaient entre les tâches administratives de gestion courante du labo (10 %), l'écriture et la mise au point des réponses aux appels d'offres (50 %), l'évaluation des projets des collègues à Paris (25 %), le suivi et les contrôles hebdomadaires attachés au programme

européen (10 %). Restent encore 5 % à consacrer avec le week-end aux rédactions et corrections des publications des recherches personnelles de son groupe.

Même si c'est caricatural – encore que pas mal de directeurs s'y reconnaîtront –, j'ai alors pris conscience que l'évolution des gouvernances et de la conduite de la recherche depuis 2006 ont profondément changé les habitudes, sinon la culture des unités de recherche et des universités. Après quatre ans d'évolution, il apparaît que l'accumulation dans le temps des appels d'offres en 2010, la crainte de ne pas figurer dans le petit peloton des « Exc », amènent la conduite de la recherche par projets à ses limites humaines.

Je tire du bilan de l'ANR 2009 paru en 2010 que l'agence a traité 6 036 projets soumis avec des délais moyens de préparation de 76 jours par projet (sic), ce qui représente 1 256 années chercheurs. Comme le taux de réussite est de 23 %, cela représente 967 années chercheurs perdues. Par bonté d'âme, je ne compte pas les 168.10⁶ heures des 14 000 experts qui ont été consacrées à l'analyse des dossiers. Il est clair que les comités ou jurys mis en

place pour juger les 680 projets parvenus fin 2010 en Equipex, Inex, Cohortes et autres labex (239 pour ces derniers) ont mobilisé et mobiliseront encore des heures de chercheurs, enseignants et experts durant de nombreuses journées.

Enfin, le dernier aspect tient à la nécessité d'accompagner administrativement la logistique de ces dispositifs et procédures. L'organisation devenue remarquable de l'ANR et de l'AERES a nécessité l'embauche ou l'emploi de centaines d'administratifs et chargés de mission de grande qualité. Le bilan social du CNRS revendique de l'ordre de 3 900 personnels de gestion de la recherche en 2009, par comparaison aux 3 400 en 1999. La dernière évaluation de l'Inserm juge une administration de la recherche trop importante. Ne parlons pas des 32 000 personnels de la Commission européenne de Bruxelles et ne nous étonnons plus de l'imagination fertile des fonctionnaires bruxellois inventant un déchaînement bureaucratique du contrôle de l'utilisation des dotations du 6^e PCRD. Les bons résultats français dans le programme spécifique « idées » à l'administration simplifiée et la baisse de participation française dans le 7^e PCRD sont symptomatiques d'un

rejet de pratiques administratives kafkaïennes et du succès des subventions ANR pour les équipes françaises.

La crainte reste donc que les procédures d'évaluation, les procédures de réponses aux appels d'offres, les contrôles d'utilisation des subventions, les usines à gaz à monter, deviennent trop lourds et complexes, et mobilisent trop d'énergie et de personnels administratifs et comptables au dépend d'énergies plus propres à consacrer à l'imagination et à l'innovation. Les discussions et réflexions avec un ministre dont l'ouverture et la qualité d'écoute restent remarquables devraient nous prémunir contre ces dérives.

J'ai donc consolé notre « pauvre Rutebeuf » fatigué et usé fin 2010 en lui disant non, non et non, notre chimie n'est pas morte, puisqu'elle vivra de son plus fort en 2011 !

Jean-Claude Bernier,
le 12 janvier 2011



Jean-Claude Bernier est vice-président de la SCF.

**« Made in Europe for the World »
Oui, mais avec vos contributions !**

L'Actualité Chimique

Analytical and
Bioanalytical Chemistry
Springer

Les journaux de ChemPubSoc[®]
For new, great, innovative research

WILEY-VCH

- Analytical Chemistry Journal
- European Journal of Organic Chemistry
- European Journal of Inorganic Chemistry
- Journal of Organic Chemistry
- Journal of Polymer Science
- Macromolecules
- Materials Chemistry
- Microchimica Acta
- Monatshefte für Chemie
- Synthesis

**Pour montrer la vitalité de la chimie française,
toutes ces revues attendent vos communications.**



Pour des produits uniques et innovants, consultez Alfa Aesar

Au sein de Alfa Aesar, nous cherchons entre autres à vous proposer un choix aussi varié que possible. C'est pourquoi nous avons le plaisir de vous présenter le **NOUVEAU** catalogue Produits chimiques, Métaux et Matériaux pour la Recherche 2011-13. Dans cette édition de notre catalogue, nous avons ajouté à notre gamme de produits plus de **4 000** composés et matériaux aussi innovants que passionnants. Parmi les produits nouvellement présentés se trouvent:

- Des arylhomopipérazines
- Des échantillons de référence pour analyse
- Des acides boroniques
- Des diamines chirales
- Des composés aromatiques fluorés
- Des nanomatériaux
- Des métaux purs
- Des cibles de pulvérisation en terres rares
- Des silanes et des silanols

Demandez votre catalogue www.alfa.com

www.alfa.com

Alfa Aesar
A Johnson Matthey Company

Portrait LMGP par Bernard Chenevier, Directeur du Laboratoire des Matériaux et du Génie Physique (LMGP), représentant CNRS au COE micro-nano de MINALOGIC

Le LMGP est une unité mixte de recherche à 2 tutelles, le CNRS et Grenoble-INP. Fondé en 1985 et localisé à l'époque sur le campus de Saint-Martin d'Hères, le LMGP a fait partie des nouvelles entités de recherche qui se sont installées sur le site de MINATEC en Mai 2006. Il est situé dans les locaux de PHELMA (Physique - Electronique - Matériaux), une des 6 écoles d'ingénieurs de Grenoble-INP.

Réorganisées dans des locaux adaptés aux concepts de la recherche moderne, les activités du laboratoire sont dédiées aux recherches sur les matériaux fonctionnels avancés autour de 4 grandes thématiques :

- Matériaux pour les Sciences et Technologies de l'Information et de la Communication
- Matériaux pour l'Energie
- Synthèse et Physico-Chimie du Solide
- Interface Matériaux / Matière Biologique

Research & Innovation Partners



Les effectifs du laboratoire sont de 40 permanents et une cinquantaine de doctorants ou post-doctorants.

MINATEC - ENSPG, 3 parvis L. NEEL
38016 Grenoble

Pour plus d'informations sur LMGP, consultez le site du laboratoire : <http://www.lmgp.grenoble-inp.fr>

Avant-propos

Paul Rigny, coordinateur du numéro

L'Actualité Chimique présente en 2011, **Année internationale de la chimie**, une exceptionnelle image de la recherche en chimie en France en deux volumes doubles :

La chimie prépare notre avenir

Une sélection des recherches de nos laboratoires

- 1 – **Nouveaux objets chimiques, nouveaux concepts en chimie**
- 2 – **La recherche en chimie en réponse aux demandes de la société**

Le message principal de cette publication est de montrer le caractère moderne et très actuel de la chimie comme science – une science vigoureuse, inventive, qui fait évoluer ses concepts et ses réalisations. Les progrès spectaculaires et constants des méthodes expérimentales et théoriques qu'utilisent les laboratoires conduisent à un complet changement de paysage de génération en génération : nouveaux objets, nouveaux concepts, nouvelles applications. Par ailleurs, comme on le sait bien, si la chimie reste une « belle science », c'est aussi une « science utile » à (presque) tous les domaines de la vie industrielle et économique. N'est-ce pas l'occasion, en cette Année internationale de la chimie, de faire partager ces observations et ces enthousiasmes ? N'est-ce pas aussi l'occasion de montrer que la qualité des laboratoires français les place au tout premier plan de ces évolutions ?

À qui voulons-nous faire passer ces messages ? Bien sûr, en priorité, à nos lecteurs : les lecteurs de *L'Actualité Chimique* connaissent la nature de la « vulgarisation scientifique » que nous pratiquons – notre « style ». Les articles sont tous rédigés par les chercheurs auteurs des travaux. Rompus à la rédaction d'articles scientifiques plus que professionnels de la vulgarisation, ils réussissent, pour *L'Actualité Chimique*, à rendre leurs textes accessibles à des lecteurs non spécialistes – à condition tout de même que ceux-ci soient scientifiques, voire chimistes. En tant que revue de la Société Chimique de France, nous rêvons aussi de faire connaître la chimie au « grand public ». *L'Actualité Chimique* joue ici un rôle de médiateur ; elle ne s'adresse pas directement au grand public, mais réunit une mine d'informations sur les stratégies de recherche et les résultats de nos chercheurs qui ne manqueront pas d'inspirer les journalistes scientifiques de la presse dont c'est la mission.

L'Actualité Chimique a sollicité de nombreux laboratoires français, presque tous du monde académique (Universités et CNRS), qui reflètent l'actuel bouillonnement scientifique ; les auteurs présentent des résultats marquants par leur nouveauté conceptuelle ou par leurs perspectives de retombées appliquées. Ils ont en général concentré leurs contributions sur un petit nombre de résultats en montrant le pourquoi des recherches et leurs retombées possibles. Ni encyclopédie, ni annuaire, « **La chimie prépare notre avenir : une sélection des recherches de nos laboratoires** » ne prétend à aucune sorte d'exhaustivité. Comment pourrait-elle d'ailleurs, en une trentaine de courtes présentations, couvrir ce si vaste domaine scientifique qu'est la chimie ? Exclusivement basée sur des laboratoires français, elle est loin de tous les couvrir : des études et résultats de grande qualité ne figurent pas ici. Il faut regarder ce volume comme « une exposition de tableaux » : des tableaux et non des moindres peuvent manquer, mais le message est bien présent.

Remerciements

Nous souhaitons remercier le Comité éditorial (Jacqueline Belloni, Françoise Lafuma, Armand Lattes, Bernard Meunier, Jean-Marc Paris, Michel Pouchard, Bernard Sillion), qui nous a aidé dans l'élaboration de ces deux volumes par ses suggestions, ses contacts, ainsi que par ses rédactions. Par ailleurs, l'aide de Jean-Marie Lehn a été particulièrement précieuse pour mettre en forme les nouvelles conceptions issues de la chimie supramoléculaire – qu'il en soit remercié. Merci, bien entendu, et très sincèrement, à tous les auteurs – en particulier à ceux des trois laboratoires de l'industrie – qui ont parfaitement, patiemment et courtoisement accepté de jouer le jeu de *L'Actualité Chimique* qui s'est rendue presque insupportable par ses questions sur les délais et les amendements des premières rédactions. Nous remercions aussi la rédaction de *L'Actualité Chimique* pour son travail éditorial.



Paul Rigny

est rédacteur en chef de *L'Actualité Chimique**.

* SCF, 28 rue Saint-Dominique, F-75007 Paris.

Courriel : paul.rigny@lactualitechimique.org
www.lactualitechimique.org

La chimie prépare notre avenir !

Ces deux numéros spéciaux* que *L'Actualité Chimique* propose en cette Année internationale de la chimie, vont essayer de vous le montrer avec quelques exemples illustrant la diversité et la dynamique créatrice de la chimie française. Vous y verrez que la chimie, métier aux compétences sans cesse développées et renouvelées, est porteuse d'innovation pour l'avenir, aussi bien dans la création de nouvelles matières que dans la conception de nouvelles synthèses, de nouvelles techniques opératoires, de nouvelles technologies d'analyse et d'identification, ou de nouvelles approches de modélisation.

Comme toute science expérimentale, la chimie fonctionne sur trois modes : observer, comprendre, fabriquer. L'observation et la compréhension nécessitent l'utilisation d'outils d'analyse et la mise en œuvre de nouvelles technologies performantes : vous en verrez quelques exemples. La fabrication, ou création de nouvelle matière, nous amène à répondre à deux questions : comment procède-t-on et à quoi sert cette nouvelle matière ? Les contributions de ces deux numéros vous permettront d'entrevoir les nouveaux développements dans ce domaine.

Dans le nanomonde où les chimistes exercent depuis toujours leur art, la réaction chimique est un concept simple de processus élémentaires, ruptures ou créations de liaisons chimiques qui se font à l'échelle des molécules dans des temps ultracourts liés à la rencontre physique des réactifs. Observer ces réactions à ces échelles d'espace et de temps est maintenant possible et cela vous sera montré. On peut voir les atomes, visualiser la matière par différentes techniques de cristallographie ou de spectroscopie, mais on observe aussi à plus grande échelle la matière vivante en y introduisant des traceurs ; c'est une nouvelle mission pour les chimistes de développer ces techniques d'imagerie.

Pour expliciter les nouveaux modes d'action conduisant à la création de matière, nous mettrons en avant une « chimie pensée autrement » pour un développement durable. Les chimistes, plus que n'importe quels autres scientifiques, sont observés et leurs pratiques sont épiées ; on leur demande d'être innovants, mais propres !

Les nouveaux challenges sont donc définis en termes de conception de nouvelles réactions chimiques, d'utilisation d'alternatives aux ressources fossiles, de limitation des risques, mais aussi d'économies d'énergie et de matière, de diminution du nombre d'étapes par un choix judicieux des solvants, des catalyseurs et des milieux réactionnels, et par la conception de nouveaux procédés. Les chimistes pourront s'inspirer des mécanismes du vivant pour concevoir des conditions réactionnelles douces en température, pression ou pH.

Ces produits conçus par les chimistes doivent répondre aux demandes de la société sur le plan du confort quotidien, de l'amélioration de la santé et de l'environnement où l'information foisonnante met en avant tel ou tel produit

« chimique », produit naturel adopté sans crainte mais pas nécessairement sans risque, ou produit de synthèse *a priori* suspect.

Pour le confort et le quotidien, il faut créer de nouveaux matériaux. Pour cela, il faudra certainement partir de nouvelles matières premières, mais les plus grandes avancées concerneront une nouvelle élaboration des matériaux déjà connus. Il faudra aussi transformer et fonctionnaliser la matière, élaborer et contrôler les propriétés des matériaux et nanomatériaux, en particulier les polymères et les matériaux en relation avec l'énergie (notamment le photovoltaïque), les matériaux pour l'optoélectronique, le stockage et le traitement de l'information, les nouveaux matériaux fonctionnels et de structure, les matériaux en conditions extrêmes.

Pour l'amélioration de la santé, il faudra inventer de nouveaux modèles et outils pour la pharmacologie, les biotechnologies, la cosmétologie, l'agroalimentaire et le phytosanitaire, les médicaments, les agents de diagnostic, de vectorisation, les vaccins synthétiques, les biomatériaux, les biocapteurs, l'étude des mécanismes de biosynthèse et les prothèses de façon générale (du dur au mou) dont il faudra allonger la durée de vie.

Dans l'avenir, l'environnement sera incontestablement un vaste domaine d'investigation dans lequel il faudra étudier la chimie des molécules dans l'environnement et développer les outils analytiques pour traquer ces molécules ; il faudra analyser les risques chimiques associés, développer des outils de modélisation et d'analyse de traces pour appréhender le devenir et les effets des molécules ou nanomatériaux et permettre la sauvegarde du patrimoine.

On sollicite aussi la chimie dans le domaine des arts : les substances entrant dans la composition des œuvres d'art forment un large domaine qui reste encore à explorer pour comprendre les modes de vie de nos ancêtres. Longtemps réservées aux produits minéraux, les techniques d'analyse de traces permettent maintenant d'accéder aux résidus organiques incrustés dans les vestiges archéologiques.

Dans toutes ces innovations, la société voit-elle la patte du chimiste, réalise-t-elle les efforts quotidiens accomplis dans nos cent cinquante laboratoires académiques ainsi que dans les centres de recherche industriels, très souvent en collaboration étroite ?

J'invite tous les chimistes à saisir l'opportunité de l'Année internationale de la chimie pour porter ce message et transmettre au public l'énorme potentiel d'innovation et de progrès qu'apporte la chimie.

Gilberte Chambaud

Directrice de l'Institut de Chimie, CNRS

* Le volume 2, « La recherche en chimie en réponse aux demandes de la société », paraîtra en juin-juillet 2011.



Parlons chimie, parlons de notre recherche de pointe !

Cette année 2011 est pour nous tous une occasion unique de célébrer la chimie : comme science et comme enseignement, mais aussi comme industrie. Ces différents visages de la chimie sont en effet indissociables : il ne peut y avoir d'industrie chimique forte sans une recherche fondamentale et une innovation tout aussi fortes, et sans un enseignement qui forme les jeunes et les motive pour le progrès scientifique et technologique.

La chimie est le moteur de l'innovation et une des clés majeures de notre avenir. Le succès et la valeur ajoutée de nombreux secteurs industriels reposent en partie sur la capacité à innover de nos chimistes. C'est pourquoi la chimie joue un rôle essentiel dans notre économie. Il n'y a pas, et il n'y aura pas d'industrie forte sans chimie forte !

En France, la chimie possède l'une des meilleures recherches au monde. Celle-ci va toutefois devoir relever de nombreux défis pour parvenir à conserver cette place de leader, face aux laboratoires non seulement des autres pays industrialisés, mais aussi de ceux de grands pays émergents, comme la Chine. Surtout, qu'elle soit publique ou privée, il lui faudra dépasser la simple recherche au sens traditionnel du terme, et développer sa capacité d'innovation pour permettre de prendre en compte les « megatrends » qui dessinent nos sociétés actuelles, structurant ainsi de nouvelles demandes et de nouveaux marchés. Elle n'y parviendra qu'en orientant ses travaux vers des technologies de rupture, allant dans le sens du développement durable, et seules capables de relever les grands défis d'aujourd'hui et de demain : énergie, environnement, santé, vieillissement de la population, urbanisation croissante, globalisation, problèmes d'alimentation, pénurie d'eau, mobilité, communication, bien-être, etc.

Cette évolution est non seulement une opportunité pour tous les chimistes, mais elle représente aussi une responsabilité collective de nous tous, et elle nécessite une recherche fondamentale ainsi qu'une recherche appliquée qui soient d'excellence. Pour maintenir leur créativité au plus haut niveau, nous devons bien sûr préserver la liberté de chercher de nos chimistes, mais aussi nous assurer qu'une idée ou une découverte puisse devenir une réalité scientifique puis, espérons-le, une réalité industrielle, et enfin une réalité dans la vie quotidienne.

C'est ainsi que la chimie, véritable synonyme d'innovation, deviendra LE moteur du développement durable dans ses trois composantes – l'environnement, l'économie et le social. C'est ainsi aussi qu'elle retrouvera sa place essentielle dans notre société, et changera son image.

Il faut pour cela rapprocher la recherche, l'industrie et l'enseignement. Certes, la querelle entre recherche fondamentale et recherche à but industriel est aujourd'hui dépassée, mais les liens entre les deux types de laboratoires ne se sont pas encore assez développés. C'est pourquoi il faut saluer la mise en place de nombreuses nouvelles structures

favorisant ces échanges et aidant le transfert technologique : pôles de compétitivité, plateformes technologiques, instituts Carnot, ainsi que nombre d'orientations de la LRU qui vont en ce sens.

C'est également le rôle de la Société Chimique de France d'aider et d'encourager tous les acteurs de la chimie à aller dans ce sens. Et nous avons engrangé de premiers résultats. Ainsi toutes les composantes de la chimie en France se sont-elles fédérées autour du projet « Ambition Chimie » : la SCF, la FFC, l'Académie des sciences, le CNRS, l'UIC, la Fondation de la Maison de la Chimie et, bien sûr, la Fédération Gay Lussac. Il est en effet fondamental que les entreprises et les laboratoires de recherche collaborent de manière très étroite avec les enseignants. D'une part pour donner aux jeunes d'aujourd'hui les connaissances et compétences dont nous aurons besoin demain, et d'autre part pour attirer toujours plus de jeunes talents vers la chimie, et les motiver pour la science et la technologie.

L'Année internationale de la chimie coïncide avec le centième anniversaire de l'attribution du prix Nobel de chimie à Marie Curie. À travers elle, ce n'est pas seulement à tous les autres prix Nobel de chimie français que je veux rendre hommage, mais également à tous nos brillants chercheurs ainsi qu'à nos instituts de recherche et à nos universités qui, par leurs travaux, contribuent au rayonnement de la chimie française à travers le monde.

Beaucoup d'entre eux s'expriment dans notre revue et je veux les en remercier. Ce numéro spécial, qui illustre la position de pointe de notre recherche, montre à quel point elle est prête à relever les grands défis scientifiques de demain. Que ce soit dans le développement de nouveaux objets chimiques ou de nouvelles méthodes de synthèse et d'analyse, la recherche française tient une place exceptionnelle au niveau mondial et peut apporter les innovations qui permettront de répondre aux grands enjeux et aux besoins de la société en matière de santé, énergie, alimentation, environnement, communication, culture et loisirs. Ceux qui veulent en savoir plus sur les avancées de nos chercheurs et mieux comprendre les mystères de ces nouveaux concepts trouveront un précieux mentor dans cette belle publication.

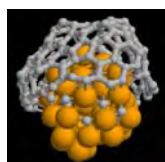
Pour terminer, je voudrais rapporter ici une citation, proposée par un salarié de l'industrie chimique qui vient tout juste de participer à un concours de citation organisé par l'UIC à l'occasion de l'Année internationale de la chimie : « *En chimie, l'imagination de l'homme n'a de cesse que de synthétiser ses rêves.* »

À nous tous de saisir cette opportunité unique que représente l'AIC pour réaliser nos rêves les plus audacieux !

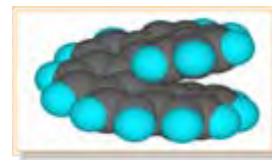
Olivier Homolle
Président de la SCF



5 départements: 180 personnes (2/3 Physiciens, 1/3 Chimistes)



- Ingénierie Moléculaire et Matériaux fonctionnels
- Nanomatériaux et Réactivité
- Sources et Sondes Ponctuelles
- Science et Technologie des Nano-Objets
- Théorie et Simulation Numérique



3 axes de recherche:

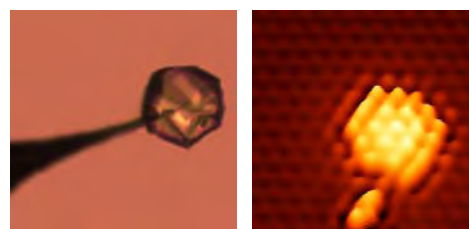


- **Elaboration de nano-objets et nanomatériaux** (synthèse organique, MBE CVD, ALD, croissance en solution, auto-assemblage...)
- **Propriétés physiques et chimiques des nanomatériaux** (structure atomique, transport de charge et de spin, fluorescence, photochromisme, plasmons, réactivité, reconnaissance moléculaire, mouillage, nucléation, croissance, diffusion...)
- **Applications des nanomatériaux** (capteurs chimiques et biochimiques, catalyse et photocatalyse, électronique organique, photovoltaïque, délivrance de médicaments, thérapie génique, biominéralisation...)

6 services de caractérisation:



- **Microscopie Electronique** (HRTEM environnementale, SEM, LEEM-PEEM)
- **STM, AFM, SNOM** (UHV, air, liquide, 5K-800K)
- **Diffraction RX** (XRD, SAXS, GISAXS)
- **Analyse de surfaces** (XPS, AES, ELS)
- **Analyse chimique** (GC-MS, HPLC, DLS, ATD)
- **RMN** (250MHz)

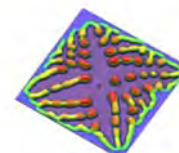
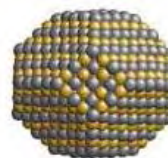
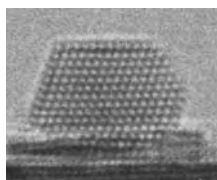
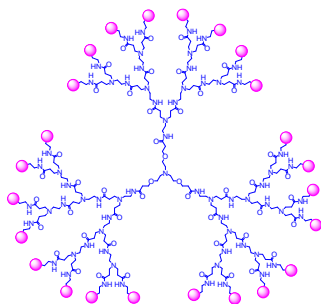


2 plateformes interdisciplinaires:

- **laser: PIALA** (ablation laser, spectroscopie ultra-rapide (ns et fs), expériences pompe-sonde, microscopie confocale)
- **micro/nano fabrication: PLANETE** (lithographie UV et électronique, FIB, RIE...)

Modélisation:

- **Physique du solide, chimie quantique** (DFT, liaisons fortes, champ de force)
- **Simulation** (Dynamique moléculaire, Monte Carlo, mécanique moléculaire)



Contact: Claude Henry (Directeur), henry@cinam.univ-mrs.fr
Frédéric Fagès, fages@cinam.univ-mrs.fr
WEB: www.cinam.univ-mrs.fr **TEL:** 04 91 17 28 01
Campus de Luminy, case 913, 13288 Marseille

Les agrégats, précurseurs des nanoparticules

Jacqueline Belloni et Mehran Mostafavi

Résumé

Les agrégats sont des édifices composés d'un petit nombre (ou nucléarité) n d'atomes ou de molécules. Ils constituent un stade intermédiaire de la matière, appelé aussi mésoscopique, entre les deux états stables des atomes (ou molécules) isolés et de la phase condensée massive. Cet état est resté longtemps inaccessible à l'expérience en raison précisément de sa dimension extrêmement petite et aussi de son caractère souvent éphémère, dans la mesure où, selon les conditions thermodynamiques, les agrégats ont tendance à s'évaporer, se sublimer ou se dissoudre, ou au contraire à grossir vers l'état condensé massif. De même, les agrégats sont restés longtemps inaccessibles à la théorie en raison de la complexité de ces supramolécules multi-atomiques. Pourtant, c'est seulement à ces très petites tailles, entre quelques dixièmes de nanomètres et quelques nanomètres au plus, que leurs propriétés spécifiques et distinctes du matériau massif apparaissent. Leur connaissance est donc cruciale puisque leur comportement détermine la forme, la structure, la réactivité ou la stabilité des particules plus grandes, les nanoparticules, auxquelles les agrégats donnent naissance, et qui ont un rôle grandissant dans les nanotechnologies d'aujourd'hui.

Mots-clés

Agrégats, nucléation-croissance, nanoparticules, thermodynamique, potentiel de réduction.

Abstract

Aggregates, precursors of nanoparticles

Aggregates are compounds constituted of a small number (or nuclearity) n of atoms or molecules. They represent an intermediate state of matter, also named mesoscopic, between both stable states of single atoms (or molecules) and the bulky condensed phase. The aggregates were for long out of reach to experimental observation due to their extremely small size and also to their short life-time. They tend indeed, depending on the thermodynamical conditions, to evaporate, sublime or dissolve, or on the contrary to grow toward the bulky condensed phase. Likewise, theory could not for long describe the aggregates and the complexity of these multi-atomic supra-molecules. However, the very specific properties of aggregates, which are distinct from the bulk, precisely appear for the smallest sizes, between a few tenths of nanometers and a few nanometers. The present knowledge of their behavior is crucial since it governs the shape, structure, reactivity or stability of nanoparticles that they form as precursors and that have an increasing role in nanotechnologies.

Keywords

Aggregates, nucleation-growth, nanoparticles, thermodynamics, reduction potential.

La matière la plus divisée connue depuis la nuit des temps fut d'abord obtenue par broyage, comme dans les pigments, fards, teintures, ou par condensation, comme le noir de fumée dans les encres ; mais les tailles de ces particules étaient de l'ordre du micromètre (μm ou millionième de mètre). Toutefois, comme l'avait compris Michael Faraday, bien plus fines sont les particules de métal d'or ou d'argent incluses dans des verres telles que les obtenaient les verriers dès les premiers siècles de notre ère et qui colorent certains objets précieux et vitraux de nos cathédrales (en rouge pour l'or, en jaune doré pour l'argent). Les sels métalliques correspondants sont dissous dans la masse du verre en fusion où les ions métalliques sont réduits en atomes de métal. Les atomes diffusent et s'agrègent jusqu'à ce que le refroidissement fige rapidement la croissance des particules. Cette approche de type ascendant (« bottom-up ») conduit de fait à des agrégats (voir encadré 1) de quelques nanomètres au plus (nm ou milliardième de mètre), à condition de pouvoir bloquer très tôt leur croissance. Plus tard, Gustav Mie (1908) a su expliquer les couleurs nouvelles du métal sous forme très divisée par l'interaction de la lumière avec le nuage électronique [1]. De nombreuses réactions chimiques peuvent également conduire en solution à des molécules insolubles dont on restreint l'agrégation par liaison avec des charges, polymères, ligands (nanocolloïdes), ou en bloquant

la diffusion dans un milieu confiné ou par dépôt sur des supports. Cependant, hormis leurs propriétés optiques particulières et leur grande aire spécifique qui facilite leur contact avec d'autres réactifs, les autres propriétés de ces nanoparticules furent longtemps supposées identiques à celles du matériau massif et dépendant essentiellement de leur nature chimique.

Techniques d'étude des agrégats

Les agrégats jouent un rôle crucial dans la transition vers l'état condensé dont la structure finale dépend des conditions de la nucléation et de la croissance. Cependant, en quelque sorte, seules des techniques dont la réponse temporelle est plus rapide que la dynamique de l'agrégation peuvent permettre d'observer directement ces phénomènes en vol. L'avènement en 1962 de la radiolyse pulsée, associée à une détection par absorption optique résolue en temps, a permis pour la première fois de suivre les étapes successives de l'agrégation des atomes en solution et d'étudier les agrégats de très petite nucléarité n en croissance (figure 1 et encadré 2) [2]. L'impulsion initiale très brève d'un faisceau d'électrons crée en effet une concentration instantanée appréciable d'électrons solvatés et de radicaux, capables de réduire en une étape des ions

Encadré 1

La nucléarité des agrégats

La nucléarité n ou nombre d'atomes (ou de molécules) d'un agrégat augmente comme le cube de son diamètre. Pour un agrégat sphérique d'argent de 1 nm de diamètre, $n = 30$ atomes environ (pour des nanoparticules de 10 nm, $n = 30\,000$, et pour 100 nm, $n = 30\,000\,000$). Dans la littérature, souvent le terme de *clusters* ou *nanoclusters* nomme indistinctement des objets de taille très différente, de 1 à quelques centaines de nm. Nous restreindrons l'emploi du terme *agrégat* à des édifices de $n \leq 10\,000$ environ pour lesquels les changements de propriétés sont les plus marqués. Au-delà de quelques nm, le terme de *nanoparticules* est plus approprié, tout en remarquant que les plus recherchées pour les applications ont en général des tailles inférieures à 50 nm.

métalliques monovalents en atomes. L'effet réducteur des rayonnements ionisants sur les ions métalliques était connu de fait depuis la découverte en 1895 des rayons X par W.C. Roentgen et de la radioactivité en 1896 par H. Becquerel grâce au voile de plaques photographiques, c'est-à-dire de la réduction d'ions argentiques en agrégats d'argent. Cet effet fut amplement utilisé dans certains dosimètres et dans la radiographie argentique. De nombreux colloïdes métalliques furent également observés dans des solutions ioniques irradiées [3]. Cependant, des résultats inattendus sont apparus qui ne s'expliquaient pas selon la chimie connue de l'époque [4] : temps d'induction avant l'apparition des particules de métal, déficit en atomes par rapport au rendement de réduction établi par ailleurs, oxydation spontanée et rapide par l'oxygène des atomes du métal argent qui est pourtant peu oxydable [2, 4]. Enfin,

Encadré 2

La radiolyse pulsée

Cette méthode consiste à produire, par un accélérateur d'électrons d'une énergie de 0,5 à 10 MeV, une impulsion de faisceau très intense dans un temps très bref, en quelques nanosecondes (milliardièmes de seconde) ou picosecondes (millièmes de milliardième de seconde), tel que dans l'installation picoseconde ELYSE à Orsay. L'énergie ainsi très rapidement déposée par le rayonnement en traversant une solution permet de produire des entités, comme des électrons solvatés ou des radicaux libres du solvant, avec des concentrations suffisamment élevées pour les rendre directement détectables malgré leur grande réactivité. En présence d'un soluté, elles déclenchent une suite de réactions rapides. Un montage de spectrophotométrie ultrarapide synchronisée mesure pour chaque longueur d'onde, comme dans un film, la cinétique des changements de lumière émise ou absorbée qui accompagnent l'évolution des réactions en fonction du temps écoulé depuis l'impulsion (figure 1). Les intermédiaires réactionnels à chaque étape élémentaire sont identifiés d'après le bilan stœchiométrique. De l'analyse cinétique, on déduit le mécanisme réactionnel, la constante de vitesse de chaque étape, l'ordre de la réaction, le spectre d'absorption optique des espèces transitoires et leur coefficient d'absorption molaire.

grâce à l'analyse complète des produits de la réduction radiolytique d'ions cuivreux, on observa de l'hydrogène moléculaire, correspondant au déficit équivalent en cuivre métallique, qui signalait une oxydation là encore inattendue du métal par le solvant [5].

Ces apparentes violations de la thermodynamique furent résolues en 1973 en attribuant aux atomes et aux plus petits agrégats du métal naissant un potentiel de réduction spécifique, bien plus négatif que celui du métal massif, et qui dépendait de la nucléarité n de l'agrégat [5]. Cette interprétation résolument nouvelle rendait ainsi compte de l'oxydation possible d'agrégats de métaux, même nobles, par l'oxygène ou par le solvant. Dès 1975-80, les conditions étaient réunies pour synthétiser par radiolyse des particules métalliques stables aussi petites que possible et ainsi leur conférer une activité catalytique accrue [6]. Le nouveau concept d'un potentiel dépendant de n fut confirmé en 1977 par A. Henglein qui calcula un potentiel de réduction très négatif pour l'atome d'argent ($E^\circ(\text{Ag}^+/\text{Ag}_1) = -1,8 \text{ V}_{\text{ENH}}$ au lieu de $E^\circ(\text{Ag}^+/\text{Ag}_{\text{métal}}) = 0,78 \text{ V}_{\text{ENH}}$ pour le métal massif) [7]. Par les techniques de radiolyse pulsée, les constantes de vitesse de l'oxydation de l'atome Ag_1 et du dimère chargé Ag_2^+ furent mesurées pour toute une série d'accepteurs d'électron [8]. Des calculs et des expériences analogues appliqués à d'autres métaux ont conduit aux mêmes conclusions [9]. Depuis, la radiolyse pulsée s'est révélée très puissante pour déterminer en fonction de n les propriétés d'agrégats métalliques ou semi-conducteurs et les mécanismes compétitifs en jeu lors de leur croissance.

Par ailleurs, dès les années 1980, la dynamique de formation des agrégats et leurs propriétés en phase gazeuse devinrent accessibles grâce à la technique des jets moléculaires supersoniques de vapeurs rapidement refroidies, associée à la détection synchrone par spectrométrie de masse [10-11]. Un corpus très riche de résultats sur les agrégats dans le vide de nombreux éléments et molécules, identiques ou différents, fut ainsi obtenu, qui établit le caractère spécifique de cet état ultime de la matière condensée, dit mésoscopique, entre

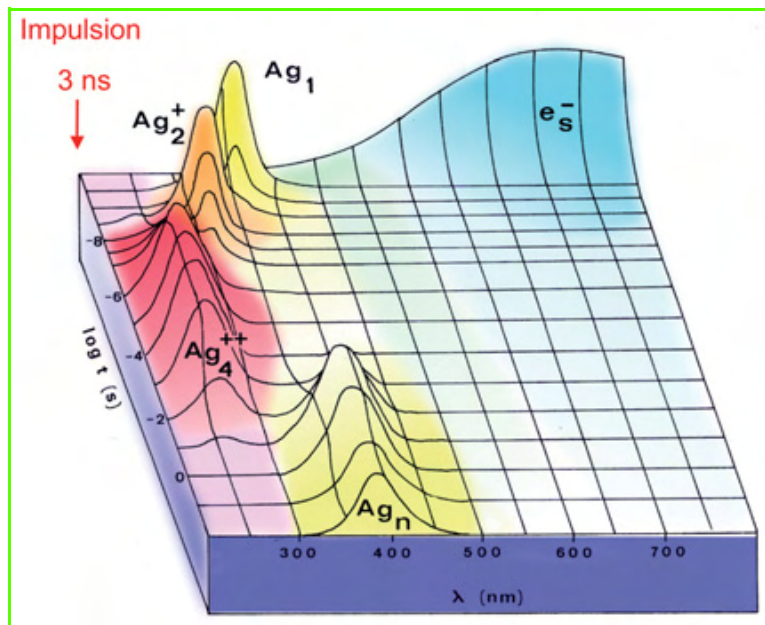


Figure 1 - Spectres d'absorption optique observés par radiolyse pulsée.

L'impulsion du faisceau d'électrons produit des électrons solvatés e_s^- et des radicaux très réducteurs. Dans une solution aqueuse de perchlorate d'argent, ces espèces forment rapidement des atomes d'argent qui s'associent avec les ions en excès et coalescent en agrégats de nucléarité n qui croît avec le temps. Pour déterminer le potentiel de réduction de ces agrégats, on observe comment leur cinétique de croissance est perturbée en présence d'un donneur chimique d'électron D de potentiel connu : en effet, celle-ci s'accélère et le déclin de D commence dès que n est assez grand et que le potentiel de ces agrégats devient juste supérieur à celui de D. La méthode pulsée permet ainsi de déterminer, malgré leur caractère éphémère, la dynamique de croissance, le potentiel de réduction et en général la réactivité des agrégats.

l'atome et le cristal. Les variations avec n de nombreuses propriétés d'agrégats, comme le potentiel d'ionisation, ont été mesurées. De même que la distribution des abondances des différentes tailles, elles indiquent des discontinuités, c'est-à-dire une stabilité thermodynamique préférentielle pour certaines valeurs de n , notamment pour n pair ou pour des valeurs particulières, $n = 8, 20, 34, 40, 58$ comme dans un modèle de remplissage en couches [10]. Des structures nouvelles remarquables très stables furent identifiées, comme par exemple la série des fullerènes, parmi lesquels C_{60} (découvert en 1985 par H. Kroto, R.F. Curl et R.E. Smalley, prix Nobel de chimie 1996), dont tous les atomes de carbone se trouvent aux sommets d'un icosaèdre tronqué à vingt faces hexagonales et douze pentagonales.

L'invention en 1981 par G. Binnig et H. Rohrer, prix Nobel de physique 1986, du microscope à effet tunnel (« scanning tunneling microscope ») et plus généralement celle des techniques à champ proche ont révolutionné le domaine des nanosciences en donnant accès à l'observation directe à l'échelle atomique (dixième de nm) des petits agrégats stables déposés sur support.

Parallèlement, la puissance accrue de la modélisation et des moyens de calcul permettait de déterminer théoriquement en fonction de n la structure électronique et les niveaux d'énergie discrets d'agrégats libres qui conditionnent toutes leurs propriétés physiques ou chimiques. Par exemple, dans l'ensemble l'énergie moyenne de liaison entre les éléments de l'agrégat croît avec n , mais le potentiel d'ionisation décroît. Des discontinuités de plus grande stabilité apparaissent selon la parité de n , ainsi que lors du remplissage successif de couches d'atomes, en accord avec de nombreuses expériences [10-11]. Les effets quantiques de taille sur les propriétés optiques changeantes de nanoparticules de semi-conducteurs ont été interprétés également par la discrétisation des niveaux d'énergie qui dépendent de leur nucléarité [12]. Plus rarement, ont été calculées quelques structures plus complexes d'atomes et dimères liés à des ligands et des molécules de solvant [9].

Mécanismes de nucléation et croissance en solution

Quelle que soit la méthode choisie, la production d'agrégats en solution résulte de plusieurs processus qui coexistent et sont donc en compétition, chacun comportant une cascade de très nombreuses étapes dont l'importance relative dépend de la nucléarité et des conditions de l'expérience. La reproductibilité dans la synthèse des agrégats et des nanoparticules stables finalement obtenus est donc particulièrement sensible, même à température fixée, à de faibles variations des conditions de synthèse, et requiert une bonne compréhension de ces mécanismes afin de pouvoir bien les contrôler. Les mécanismes en solution ne sont accessibles que par la radiolyse pulsée (*figure 1* et *encadré 1*). Bien que des agrégats semi-conducteurs puissent être de même générés et étudiés pendant leur croissance [9], les mécanismes les plus complètement connus sont ceux des agrégats métalliques.

Réduction des ions

Comme dans toute autre synthèse d'agrégats métalliques en solution, les précurseurs sont des ions, parfois multivalents, qui sont réduits en atomes en passant par les états de valence intermédiaires. La particularité de la radiolyse pulsée

est que les espèces radiolytiques réductrices sont produites uniformément et instantanément dans le milieu par l'absorption du rayonnement. Les lois de la cinétique chimique homogène sont donc applicables. L'autre caractéristique de la méthode est que le potentiel de réduction des espèces réductrices est très négatif (par exemple dans l'eau $E^\circ(\text{H}_2\text{O}/e_{\text{aq}}^-) = -2,87 \text{ V}_{\text{NHE}}$). Celui-ci peut donc surmonter aisément, même à température ambiante, la barrière thermodynamique constituée par l'étape de réduction des ions monovalents en atomes qui, selon la remarque déjà indiquée, possèdent un potentiel très négatif. Pour la même raison, et contrairement à la réaction correspondante sur électrode massive, les ions monovalents ne peuvent pas se dismuter spontanément hors d'un support et conduire aux atomes libres et ions divalents. C'est pourquoi, dans la réduction progressive d'ions multivalents que permet l'irradiation à des doses croissantes, on observe que cette dernière étape de la réduction des ions monovalents est limitante, expliquant ainsi les temps d'induction avant l'apparition des atomes et des agrégats [13].

Oxydation des atomes et des petits oligomères

On évite cette oxydation aux premiers stades d'agrégation, qui pourrait survenir même pour les métaux nobles, en éliminant les traces d'oxygène, en neutralisant les protons issus de la réduction, et en favorisant une agrégation rapide pour faire évoluer le potentiel des agrégats vers des valeurs plus positives.

Association des atomes et agrégats avec les ions en excès

La radiolyse pulsée a très bien mis en évidence l'association rapide des atomes avec les ions non encore réduits (*figure 1*), en formant des dimères puis des agrégats chargés de même signe que les ions. Le phénomène a été observé pour tous les métaux et dans différents solvants. Il se produit, même en présence d'agents complexants ou de polymères destinés à empêcher, stériquement ou électrostatiquement, l'approche des agrégats entre eux. Si bien que dans des conditions de réduction lente (faible débit de dose, mais aussi par addition d'un réducteur chimique), une majorité d'ions se trouvent de fait fixés sur les premiers agrégats où ils sont réduits *in situ* malgré la présence des polymères. Dans ce cas, la croissance de l'agrégat procède par *additions successives d'un atome* sur le même nombre restreint d'agrégats et cette accumulation conduit à des tailles finales assez grandes (*figure 2b*). Une autre conséquence de la fixation des ions sur des agrégats est qu'ils peuvent accepter des électrons venant d'agrégats plus petits et donc plus réducteurs. Ce transfert inter-agrégats tend également à privilégier la croissance des gros aux dépens des plus petits. Au contraire, ces phénomènes n'ont pas le temps de se produire lorsque tous les ions sont réduits très rapidement (à haut débit de dose), et la croissance procède en très peu d'étapes par une *coalescence* de nombreux atomes isolés, puis des agrégats neutres deux à deux. La présence en surface de ligands ou de polymères adsorbés peut dans ce cas bloquer la coalescence à une taille finale très petite (*figure 2a*).

Construction d'objets nanométriques stables

Cependant, les processus radiolytiques, que ce soit par addition successive d'atomes ou par coalescence, obéissent

l'un et l'autre à une cinétique homogène, et les tailles finales des agrégats sont remarquablement homodisperses et reproductibles (figure 3a, d et e). Ces agrégats peuvent même

s'auto-assembler en réseaux bidimensionnels par séchage de la suspension nanocolloïdale sur un support (figure 3e). Cette synthèse très homogène sans support conduit souvent aussi

à des structures exotiques à symétrie pentagonale. En effet, dans nombre d'images de microscopie de haute résolution, surtout d'agrégats de platine, d'argent ou de palladium, apparaissent des formes pentagonales, pourtant localement de structure cubique à faces centrées (cfc) comme dans le métal massif. Cela suggère qu'elles sont issues d'un germe initial icosaédrique dont elles conservent la symétrie mais qui, par croissance au-delà d'une certaine taille, bascule vers une structure de cristallites cfc maclés (figure 4) [9]. Les calculs théoriques, tout au moins dans le vide, montrent de fait que des structures d'agrégats de symétrie pentagonale à très petites nucléarités ($n = 7, 13, 55\dots$) peuvent être plus stables que les structures cfc isomères de même n [10].

Certains polymères, tels que le polyacrylate, sont des inhibiteurs puissants de la coalescence. De très petits oligomères, comportant quelques atomes seulement, ont été ainsi stabilisés et observés par microscopie par effet tunnel (STM), tels que Ag_7^{3+} (« argent bleu », dont la couleur est due à l'interaction métal-polyacrylate) (figure 3b), et de petits oligomères de platine ou de nickel [9]. Sous atmosphère de CO, la radiolyse produit aisément des oligomères ligandés par le carbonyle, comme les clusters moléculaires de Chini $[\text{Pt}_3(\text{CO})_6]_m^{2-}$, avec $m = 3-10$ selon la dose absorbée [14].

Parfois, les capteurs de radicaux oxydants ou les agents stabilisants comme les ligands et les polymères peuvent se comporter aussi comme des donneurs d'électrons D (figure 2c). Leur potentiel modéré ne leur permet pas de réduire les ions libres en atomes. Cependant, si les ions sont fixés sur quelques agrégats déjà formés de taille et de potentiel suffisants, par exemple après radiolyse partielle, la réduction *in situ* devient thermodynamiquement possible et tous les transferts d'électrons vers les ions tendent à accumuler les atomes sur les mêmes agrégats initiaux qui se comportent comme des germes de croissance à concentration constante en particules [13]. Les tailles finales sont d'autant plus grandes que le rapport augmente entre les ions réduits *in situ* et par radiolyse. L'interaction préférentielle du donneur d'électrons avec certaines faces de l'agrégat en construction peut même orienter la croissance dans une direction privilégiée pour donner des plaquettes, des bâtonnets ou des fils (figure 3c, f et g) [9].

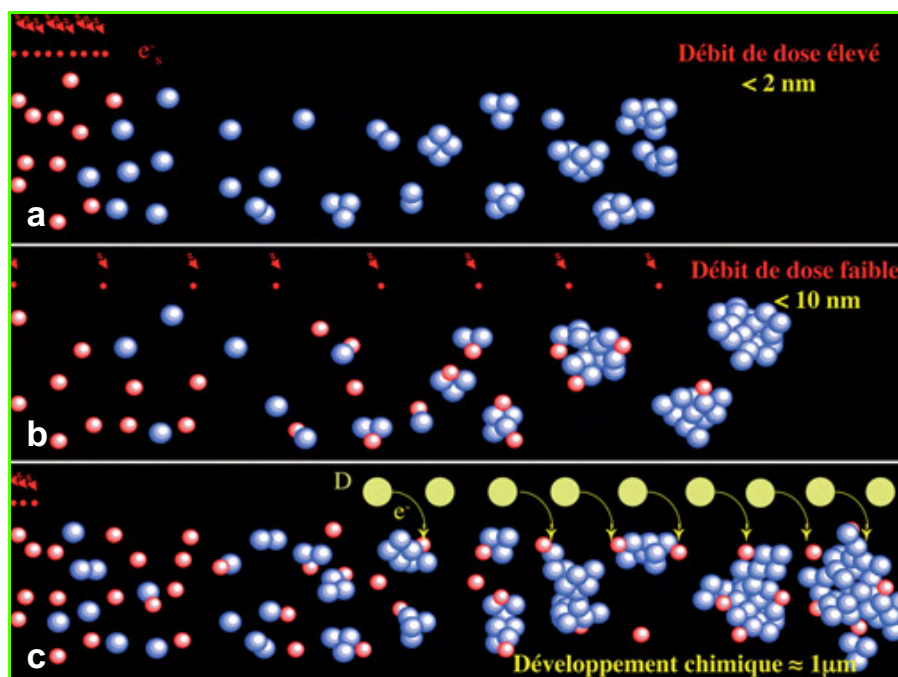


Figure 2 - Nucléation et croissance d'agrégats générés par radiolyse à dose élevée (a) ou faible (b), sans donneur chimique d'électron, ou en présence d'un donneur D (c).

L'effet stabilisant du polymère inhibe seulement la coalescence au-delà d'une certaine valeur de n , mais n'empêche pas les transferts successifs d'ion et d'électron (venant des radicaux radiolytiques à débit de dose faible ou du donneur chimique D), ce qui fait grossir l'agrégat jusqu'à de bien plus grandes tailles qu'à débit de dose élevé.

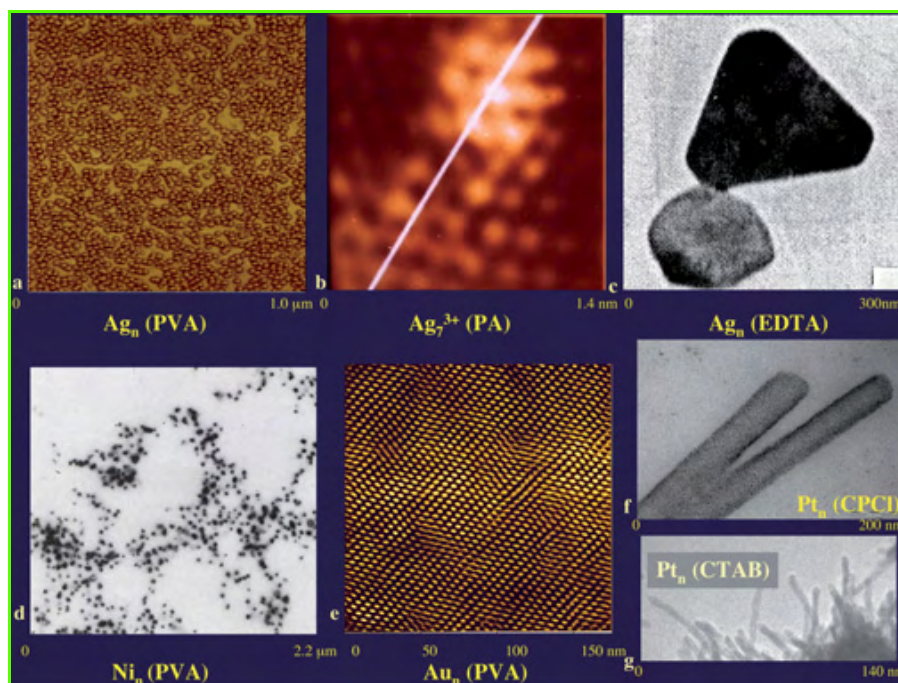


Figure 3 - Agrégats et nanoparticules synthétisés par radiolyse.

a) Aggrégats d'argent stabilisés par PVA (10 nm). b) Image STM d'un agrégat unique d'argent (nanosol « bleu ») Ag_7^{3+} formé par réduction radiolytique incomplète ($n = 4$). c) Nanoparticules Ag_n en plaquettes, obtenues par réduction partielle radiolytique suivie d'un développement chimique par EDTA (100 nm de diamètre et 15 nm d'épaisseur). d) Image TEM d'agrégats de Ni_n , PVA (5 nm). e) Réseau bidimensionnel d'agrégats d'or Au_n , PVA de dimension remarquablement homodisperse (5 nm). f) Nanotubes monocristallins de platine en présence de CPCI (100 nm de longueur et 10 nm de diamètre). g) Nanofils de platine en présence de CTAB (20-40 nm de long et 3-4 nm de diamètre).

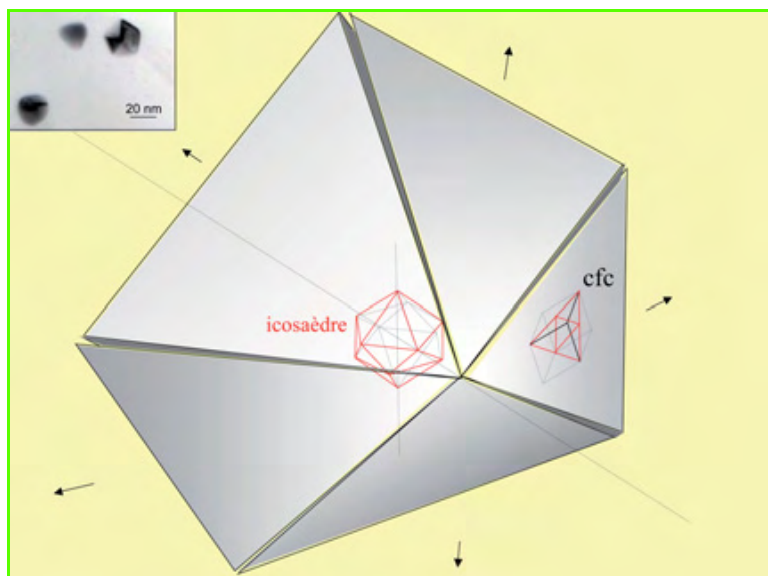


Figure 4 - Formation d'une nanoparticule de forme pentagonale. L'agrégat précurseur est un icosaèdre qui, pour de faibles valeurs de n (7, 13, 55...), est, selon les calculs théoriques, plus stable que la structure cubique isomère. Sur l'exemple représenté : $n = 13$ atomes, soit deux pyramides à base pentagonale entourant un atome central. Les douze atomes de surface sont également répartis sur une sphère en formant vingt faces en forme de triangles équilatéraux. La nucléation en solution libre favorise cette forme qui est la plus symétrique. La croissance se poursuit ensuite selon ces faces, qui sont très proches de la maille dans la direction 111 du système cubique à faces centrées (flèches). À partir d'une certaine taille, seule cette dernière structure cfc demeure stable ainsi que l'indique l'analyse locale par diffraction X, mais la particule conserve la forme de symétrie pentagonale du noyau initial (en haut : image par microscopie électronique d'une nanoparticule d'argent). Les cristallites cfc sont maclés et séparés par des joints de défauts.

Diffusion et confinement

Un moyen de limiter la taille finale des agrégats est de produire les atomes dans des conditions de diffusion restreinte. Les ions précurseurs sont adsorbés sur la surface de supports solides ou confinés dans de petits volumes de solution de micelles ou de pores où, après réduction, la diffusion des atomes et oligomères est bloquée, d'autant mieux que la radiolyse est opérée à température ambiante. La grande pénétration des rayonnements, même dans des systèmes opaques à la lumière, assure la réduction en atomes et une nucléation homogène. Cependant, les oligomères obtenus sont plus sensibles à l'oxydation pendant leur croissance lente, comme il a été montré pour des agrégats d'argent formés dans des canaux de Nafion® à faible dose par impulsion. Des agrégats d'une grande variété morphologique peuvent être obtenus en les produisant dans les volumes confinés de mésophases de cristaux liquides de structure hexagonale, cubique ou lamellaire, que l'on dissout par la suite [15].

Agrégats multimétalliques

Les nanoparticules multimétalliques sont très importantes dans diverses applications, en particulier en catalyse où la présence simultanée en surface de plusieurs métaux peut être requise. Leur nucléation obéit aux mécanismes décrits pour les agrégats monométalliques, auxquels peuvent s'ajouter, comme observé par radiolyse pulsée, des réactions intermétalliques qui sont déterminantes pendant l'étape de réduction [9]. En particulier, les atomes du métal le moins noble peuvent réduire les ions du plus noble, privilégiant ainsi la formation

d'un cœur de ce dernier sur lequel sont réduits en coquille les ions du moins noble (structure « core-shell »). La vitesse de transfert d'électron intermétallique varie beaucoup selon le couple des métaux [16]. Si le transfert n'est pas trop rapide, il peut être empêché par une irradiation soudaine et complète à très haut débit de dose, donnant ainsi des *agrégats alliés* dans le même rapport que les ions précurseurs, soit dans une solution solide, soit dans une structure rigoureusement ordonnée [9, 14]. Les coefficients d'absorption molaire et la longueur d'onde du maximum de la bande de plasmon de surface varient avec la composition selon le modèle de Mie. De la même façon, on peut synthétiser des agrégats alliés multimétalliques. Notons que ces structures obtenues à température ambiante, donc loin de l'équilibre, peuvent s'écarter notablement des alliages métalliques massifs obtenus en métallurgie où dominent les paramètres de maille. La conclusion sur le caractère allié ou ségrégué en couches d'un très petit agrégat est toutefois difficile et requiert des techniques très spécifiques, qui puissent sonder une particule unique dans son épaisseur, détecter l'agencement ordonné éventuel des différents atomes ou caractériser les agrégats à différents stades de la synthèse.

Potentiel de réduction des agrégats métalliques

Les mécanismes de réduction des ions en atomes et agrégats ou la fragilité des agrégats à la corrosion dans leur milieu de synthèse sont régis pour une grande part par leur potentiel de réduction qui joue un rôle majeur dans le contrôle des structures finales.

Cependant, bien que la variation de cette propriété avec n ait été très tôt invoquée [5], la mesure expérimentale du potentiel $E^\circ(M_n^+/M_n)$ d'agrégats en cours de croissance était plus délicate. Elle devait faire appel à une étude cinétique par radiolyse pulsée (voir *figure 1* et *encadré 1*) de la compétition entre leur coalescence et leur réactivité avec un donneur d'électrons ajouté D de potentiel connu [17]. La nucléarité n est déterminée par la concentration initiale des atomes formés dans l'impulsion, la constante de vitesse de coalescence et le temps écoulé. Le transfert d'électron de D à M_n^+ est observé seulement après une nucléarité critique n_c , donc après un temps critique, lorsque le potentiel $E^\circ(M_{n_c}^+/M_{n_c})$ devient juste supérieur à $E^\circ(D^+/D)$. L'analyse cinétique permet de déduire à quelle valeur de n_c correspond ce potentiel. En employant une série de donneurs différents, la variation de $E^\circ(M_n^+/M_n)$ avec n a été établie (*figure 5*) [18]. La valeur du potentiel varie peu au-delà d'environ $n = 1\ 000$. Bien que le potentiel d'un agrégat dépende de chaque métal, solvant et ligand ou support éventuel auquel il est lié, une variation similaire est attendue dans tous ces cas. Remarquons que la tendance de la variation de $E^\circ(M_n^+/M_n)$ en solution est en revanche opposée à celle du potentiel d'ionisation P_I en phase gazeuse, donné sur la figure pour comparaison [19]. En effet, la différence $E^\circ(M_n^+/M_n) - P_I$ est due à l'énergie de solvatation par atome de l'agrégat chargé M_n^+ qui est élevée pour $n = 1$, mais décroît ensuite comme $1/n$. Le potentiel d'ionisation d'agrégats mixtes comportant un seul atome d'argent et un nombre croissant de molécules de solvant a d'ailleurs été trouvé comme décroissant, conformément à la *figure 5*.

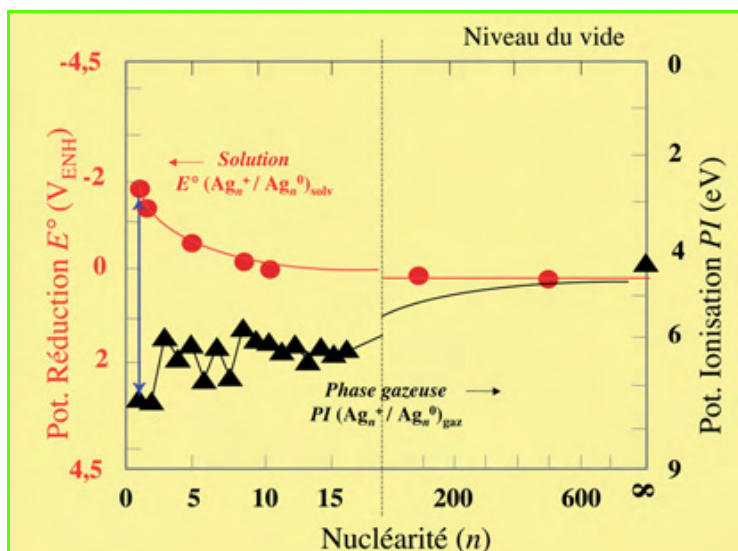


Figure 5 - Variation en fonction de la nucléarité du potentiel de réduction dans l'eau d'agrégats d'argent (par rapport au potentiel de l'électrode normale à hydrogène qui est à 4,5 eV au-dessus du vide) [17-18] et de leur potentiel d'ionisation PI en phase gazeuse (en eV par rapport au vide) [19].

On remarque des oscillations de PI avec la parité de n en accord avec les calculs théoriques. En revanche, les mesures en solution n'ont pas permis jusqu'ici de sonder des valeurs de n aussi proches. La différence entre les deux potentiels E° et PI (flèche bleue) et le sens opposé de leur variation avec n sont dus à l'énergie de solvation par atome du cation Ag_n^+ qui décroît comme $1/n$. Le changement des ligands *aquo* autour de l'atome par des ligands *cyano* abaisse son potentiel.

Spécificité des mécanismes impliquant des agrégats

Nous décrivons ici quelques mécanismes spécifiques où le rôle crucial des agrégats a été démontré.

Synthèse

Nous avons vu plus haut combien la nucléarité des agrégats influençait leurs propriétés, leur dynamique de croissance et finalement les taille, forme et structure des nanoparticules mono- ou multimétalliques stables auxquelles ils donnent naissance. Cette connaissance sert à guider la synthèse de nanoparticules, parfois incluses dans des architectures très élaborées, afin de répondre à la pression de demande en miniaturisation des matériaux pour un nombre grandissant d'applications dans de très nombreux domaines, dont la catalyse, l'électronique, l'optique, l'imagerie, la cristallogénèse (voir encadré 3), le magnétisme, la médecine, la cosmétique... que l'on englobe sous le terme de nanotechnologies [20-21].

Catalyse

Les petites particules de métal sont bien connues pour déclencher ou accélérer des réactions qui seraient inefficaces en leur absence en raison de l'énergie d'activation élevée. Ces catalyseurs, bien qu'intégralement conservés, réagissent en fait comme relais réversible au cours de la réaction catalytique qu'ils permettent d'entretenir pendant de très nombreux cycles (« turn-overs »). On admet depuis longtemps que la cinétique de ces échanges avec les réactifs en surface du catalyseur est favorisée par la grande aire spécifique offerte par le catalyseur sous forme très divisée.

Cependant, les propriétés variant avec la nucléarité qui ont été récemment mises en évidence pour les agrégats font apparaître un autre aspect thermodynamique beaucoup plus important, et le plus souvent négligé, de leur rôle en catalyse [22]. Par exemple, la thermodynamique de la catalyse du transfert d'électron entre un donneur D et un accepteur A dépend clairement de la valeur du potentiel de réduction de l'agrégat, donc de sa nucléarité (figure 6). Il peut agir comme un relais réversible d'électron entre D et A seulement si son potentiel de réduction se trouve dans l'intervalle approprié intermédiaire entre les deux seuils imposés par ceux de D et de A [21]. Sinon, l'une des étapes du relais, venant de D ou allant vers A, est thermodynamiquement interdite et interrompt la chaîne catalytique (figure 6).

Pour que le facteur de turn-over du catalyseur soit optimum entre ces deux limites, il est en outre essentiel que les vitesses des deux étapes (incluant adsorption des réactifs et désorption des produits) soient comparables. L'efficacité et la sélectivité remarquables des catalyseurs métalliques préparés radiolytiquement tiennent probablement à leur distribution en taille très petite et très monodisperse. Citons comme exemple l'activité catalytique particulièrement élevée et à des températures nettement basses du catalyseur radiolytique Ni/CeO₂ dans la réaction d'hydrogénation du benzène [21]. La possibilité d'associer en outre des métaux différents en surface d'agrégats alliés permet de catalyser efficacement les étapes successives distinctes d'un processus multi-étapes. Ajoutons que les propriétés des agrégats peuvent être extrapolées à des surfaces rugueuses considérées comme des matériaux massifs où seraient déposées des populations d'agrégats de même nature, dont les plus petites nucléarités et les potentiels les plus négatifs correspondraient aux pointes et arêtes, donc plus sensibles à la corrosion (figure 6).

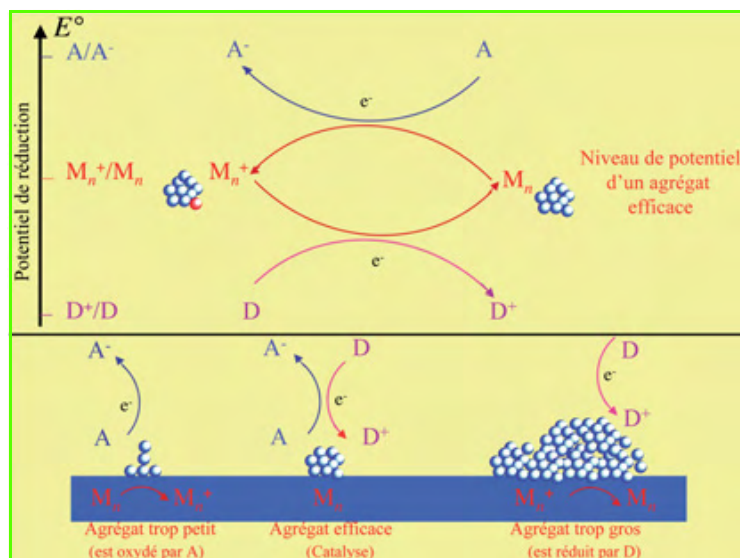


Figure 6 - Mécanisme d'un transfert d'électron catalysé par un agrégat métallique [9, 22].

En haut : potentiels de réduction respectifs du donneur D, de l'accepteur A et du potentiel intermédiaire de l'agrégat M_n permettant une grande fréquence de *turn-over* sur le catalyseur. En bas : de même, sur une surface rugueuse, simulée par des agrégats supportés de nucléarité variable, la catalyse est thermodynamiquement permise seulement pour n tel que le potentiel de M_n soit intermédiaire entre ceux de D et A. Sinon, les électrons sont transférés irréversiblement depuis M_n vers A (les agrégats sont oxydés), ou depuis D vers M_n^+ (les agrégats sont réduits).

Imagerie argentique

Ce procédé est basé sur la formation, par exposition à la lumière, d'une image latente faite d'agrégats Ag_n distribués chacun à la surface de cristaux d'halogénure d'argent cimentés par de la gélatine. Selon l'intensité du flux lumineux reçu localement, les agrégats contiennent entre $n = 0$ et environ 10 atomes seulement. Le développement consiste, après l'exposition, à compléter par un donneur d'électrons la réduction de tous les ions Ag^+ dans les cristaux contenant les

agrégats les plus gros, qui se comportent comme des germes de croissance autocatalytique (figure 7). Cette amplification est donc de 10^7 - 10^8 ! Les photographes savaient depuis longtemps, sans pouvoir l'expliquer [23], que le développement se produisait sélectivement pour un nombre minimum critique d'atomes dans l'agrégat, nombre qui varie d'ailleurs avec le révélateur employé. Pour expliquer ces phénomènes de seuil sélectif et d'amplification, nous avons proposé d'appliquer le même mécanisme que celui démontré pour la croissance d'agrégats libres dans l'eau en présence d'un

Encadré 3

Le rôle des agrégats lors de la nucléation dans les phases sursaturées

La transition entre deux phases se produit dans des conditions bien définies de pression et de température (et de concentration pour les solutions). Par exemple, à pression normale, la glace fond en eau à 0°C , température de fusion qui est prise comme origine de l'échelle des degrés Celsius. C'est aussi en principe la température de la transition inverse de l'eau qui gèle. Cependant, on sait aussi que de l'eau très pure peut être portée à une température bien plus négative sans geler et rester ainsi surfondue. De même, un soluté peut devenir, par évaporation du solvant ou abaissement de la température, plus concentré que la limite de solubilité mesurée par addition progressive de soluté qui figure dans les tables. Ces phases surfondues ou sursaturées sont dites métastables, car elles sont de fait thermodynamiquement instables par rapport à la phase condensée correspondante et subissent la transition si des germes solides leur sont ajoutés. Cette sursaturation, appelée parfois aussi hystérésis thermique, joue un rôle primordial en cristallogénèse et science des matériaux, en géologie ou en science de l'atmosphère et climatologie.

Il ne suffit donc pas pour une transition de la phase diluée vers la phase condensée que l'état final soit *thermodynamiquement* plus stable que l'état de départ. Il faut aussi que *cinétiquement* les conditions du phénomène de la nucléation homogène, c'est-à-dire de la naissance de petits agrégats ou germes d'une nouvelle phase condensée au cœur d'une phase de monomères diluée, soient réunies. La théorie classique de la nucléation homogène [i] implique que des fluctuations locales d'énergie puissent créer des noyaux critiques de taille suffisante telle que la condensation/cristallisation soit plus rapide que la sublimation/dissolution et qu'ils puissent croître par gains successifs de monomères de la phase mère. Cependant, cette probabilité est calculée comme négligeable en regard de la possible croissance hétérogène sur des germes exogènes tels que des impuretés.

Un modèle récent de nucléation homogène, dit moléculaire [ii], prend de fait en compte la cinétique de croissance des toutes premières étapes d'agrégation à partir du dimère et la variation avec la nucléarité n de l'énergie libre moyenne de liaison par monomère qu'ont calculée les modèles théoriques [iii]. À chaque population d'agrégats M_n , considérés chacun comme une molécule chimique distincte et différente du monomère M_1 et de la phase massive M_∞ , on fait correspondre un potentiel spécifique de Gibbs $\Delta G(M_n)$ (voir figure) qui, à pression donnée, décroît lorsque T ou n croissent. Selon les probabilités cinétiques de rencontre des monomères dispersés, la dimérisation est nécessairement la première étape de la nucléation. Elle peut se produire seulement pour $\Delta G(M_2) \approx \Delta G(M_1)$, soit à une température $T_{1 \leftrightarrow 2}$ beaucoup plus basse que la température de transition inverse de sublimation/dissolution de la phase condensée massive vers des monomères, $T_{\infty \rightarrow 1}$. Lorsque T décroît et qu'on approche de $T_{1 \leftrightarrow 2}$, M_2 est formé, puis *a fortiori* les agrégats supérieurs, et la croissance devient rapide jusqu'à épuisement de M_1 . L'étape imposée de la dimérisation et la croissance de l'énergie libre de liaison avec n permettent donc de comprendre l'asymétrie ou hystérésis de température entre les deux sens de la transition. L'intervalle entre les deux délimite le domaine de métastabilité de sursaturation (voir figure). On a pu expliquer aussi pourquoi la température de sublimation de petits agrégats dépendait de leur nucléarité [iii]. Des expériences très récentes par laser pulsé ont permis d'observer directement la cristallisation d'une phase amorphe d'alliage de Ag-In dans Sb_2Te [iv].

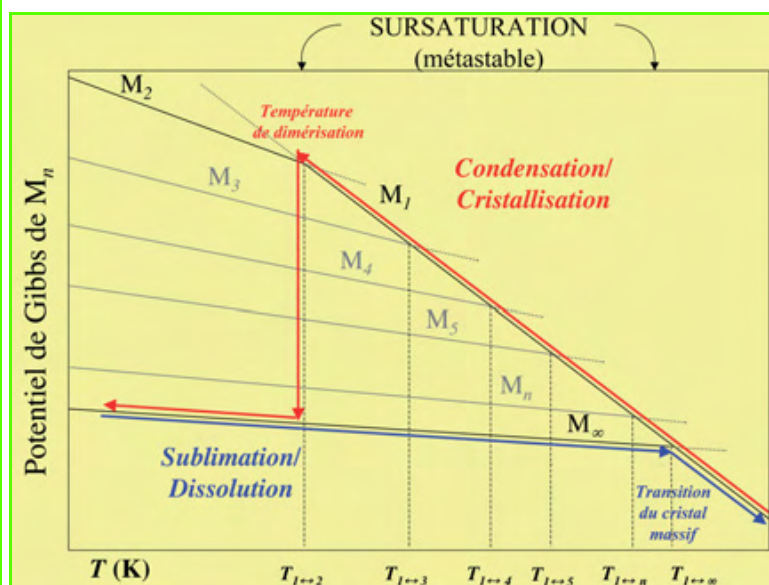


Figure - **Modèle moléculaire de transition d'une phase sursaturée.**

Dans ce modèle, on attribue des potentiels de Gibbs distincts (représentés ici à pression constante) aux monomères isolés M_1 de la phase diluée, à la phase condensée M_∞ , mais aussi à chaque agrégat M_n . Ces potentiels sont différents pour chaque valeur de n en raison de la croissance avec n de l'énergie libre de liaison moyenne par atome de l'agrégat. Cinétiquement, la probabilité des rencontres impose que la transition de M_1 vers la phase condensée commence par une dimérisation de M_1 en M_2 près de $T_{1 \leftrightarrow 2}$ seulement (flèche rouge), alors que la transition inverse de la phase condensée vers la phase diluée M_1 (flèche bleue) se produit à une température bien plus élevée $T_{\infty \rightarrow 1}$, créant ainsi un domaine métastable de la sursaturation dans l'intervalle $T_{1 \leftrightarrow 2} - T_{\infty \rightarrow 1}$ [i].

- [i] L'Hermite J.M., *Phys. Rev. E*, **2009**, 80, p. 051602.
- [ii] Belloni J., Pernot P., *J. Phys. Chem. B*, **2003**, 107, p. 7299.
- [iii] Joyes P., *Les agrégats inorganiques élémentaires*, Éditions de Physique, **1990**.
- [iv] Lee B.S., Burr G.W., Shelby R.M., Raoux S., Rettner C.T., Bogle S.N., Darmawikarta K., Bishop S.G., Abelson J.R., *Science*, **2009**, 326, p. 980.

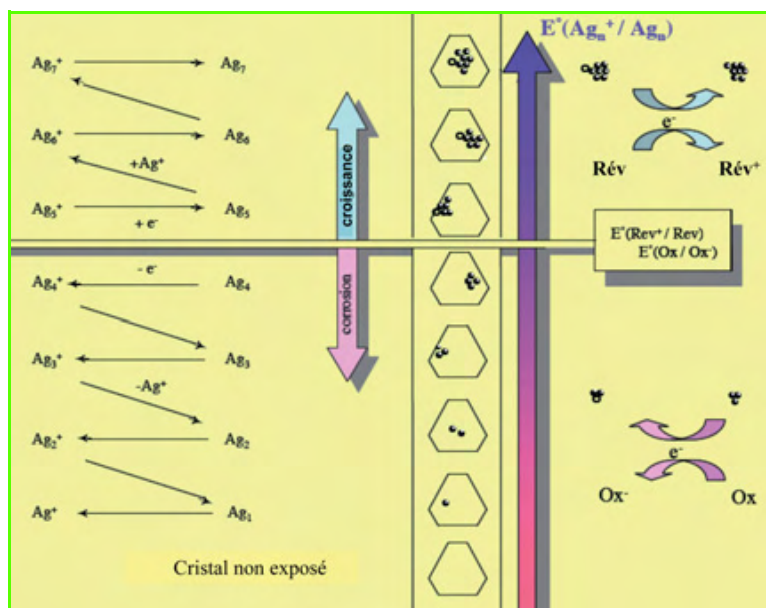


Figure 7 - Mécanisme du développement photographique.

Le potentiel de réduction des agrégats d'argent de l'image latente $E^\circ(\text{Ag}_n^+/\text{Ag}_n)$ croît avec n . Un seuil de développabilité avec une nucléarité critique n_c est donc créé par le potentiel de réduction du révélateur donneur d'électrons. Si $n > n_c$ et $E^\circ(\text{Ag}_n^+/\text{Ag}_n) > E^\circ(\text{D}^+/\text{D})$, le transfert alternatif d'électron et d'ion Ag^+ fait grossir autocatalytiquement l'agrégat aux dépens des ions Ag^+ du cristal de AgBr qui le contient jusqu'à complète réduction. En revanche, si $n < n_c$ et $E^\circ(\text{Ag}_n^+/\text{Ag}_n) < E^\circ(\text{D}^+/\text{D})$, les agrégats sont oxydables par le révélateur oxydé [17].

donneur d'électrons (figure 7) [17-18]. La sélection des agrégats développables parmi la population de tous les agrégats de nucléarités différentes résulte du seuil imposé par le potentiel de réduction du révélateur qui ne peut transférer des électrons qu'aux agrégats de potentiels qui lui sont supérieurs ($E^\circ(\text{Ag}_n^+/\text{Ag}_n) \geq E^\circ(\text{D}^+/\text{D})$) (figure 7). Ce modèle, aujourd'hui largement accepté, s'applique à toute l'imagerie argentique. La photographie fut donc historiquement la première application de l'effet quantique de taille, qui ne pouvait cependant pas être reconnu tant que la spécificité de la matière à l'échelle des agrégats n'avait pas été mise en évidence.

L'augmentation de la sensibilité photographique est une autre retombée de ces concepts. Les photoélectrons et les atomes de l'image latente subissent en effet des pertes sévères du fait de leur grande fragilité à l'oxydation par les photo-trous produits simultanément avec les électrons. L'addition dans les cristaux de bromure d'argent d'un dopant comme les ions formiate, capables de capter les trous et de produire à leur place un radical puissant donneur d'électrons, a permis d'annuler toutes ces pertes et de multiplier la sensibilité de tous les systèmes argentiques par un facteur dix [24]. Cependant, compte tenu du basculement récent de l'imagerie vers le numérique, les applications actuelles du procédé sont restreintes à des niches comme l'holographie argentique.

Conclusion

L'avènement de la radiolyse pulsée en solution ou de la technique des jets moléculaires en phase gazeuse et la mise en évidence de propriétés spécifiques de la matière sous forme d'agrégats de petite nucléarité ont ouvert un nouveau champ immense et multidisciplinaire de connaissances : celui des nanosciences et de leurs applications multiples. Ces méthodes en vol ont permis en effet de comprendre leurs mécanismes rapides de nucléation, croissance et réaction. Ces agrégats peuvent être de mieux en mieux caractérisés

grâce au développement de techniques d'observation appropriées à ces très petits objets. La montée en puissance des techniques de modélisation a permis d'établir la structure intime de ces quasi-molécules et l'origine de leurs propriétés si particulières. Toutes ces connaissances sont mises à profit pour guider, à partir de ces précurseurs, la synthèse de nanoparticules stables très diverses destinées à des applications spécifiques toujours plus nombreuses.

Références

- [1] Mie G., *Ann. Phys. Leipzig*, **1908**, 25, p. 377.
- [2] Baxendale J.H., Fielden E.M., Keene J.P., Ebert M., *Pulse Radiolysis*, J.P. Keene, A. Swallow, J.H. Baxendale (eds), Acad. Press, **1965**, p. 207.
- [3] Haissinsky M., *La Chimie nucléaire et ses Applications*, Masson, Paris, **1956**.
- [4] Haissinsky M., *Radiation Chemistry*, J. Dobo, P. Hedwig (eds), Akademiai Kiado, Budapest, **1972**, Vol. II, p. 1353.
- [5] Delcourt M.-O., Belloni J., *Radiochem. Radioanal. Lett.*, **1973**, 13, p. 329.
- [6] Belloni J., Delcourt M.-O., Leclère C., *Nouv. J. Chim.*, **1982**, 6, p. 507.
- [7] Henglein A., *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, **1977**, 81, p. 556.
- [8] Tausch-Tremel R., Henglein A., Lilie J., *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, **1978**, 80, p. 1335.
- [9] Belloni J., Mostafavi M., *Studies in physical and theoretical chemistry 87, Radiation Chemistry: Present Status and Future Trends*, C.D. Jonah, M. Rao (eds), Elsevier, **2001**, p. 411.
- [10] Joyes P., *Les Agrégats inorganiques élémentaires*, EDP Sciences, **1990**.
- [11] Haberland H., Clusters of atoms and molecules, *Springer Series in Chemical Physics*, vol. I, **1993**, 52 et vol. II, **1994**, 56 ; Bréchnignac C., Cahuzac P., Les agrégats, N° spécial collectif, *C.R. Acad. Sciences*, **2002**, 3.
- [12] Brus L., Quantum dots in clusters of atoms and molecules, *Springer Series in Chemical Physics*, H. Haberland (ed), vol. II, **1994**, 56, p. 313.
- [13] Gachard E., Remita H., Khatouri J., Keita B., Nadjo L., Belloni J., *New J. Chem.*, **1998**, 22, p. 1257.
- [14] Belloni J., Mostafavi M., Remita H., Marignier J.-L., Delcourt M.-O., *New J. Chem.*, **1998**, 22, p. 1239.
- [15] Surendran G., Tokumoto M., Pena dos Santos E., Remita H., Ramos L., Kooyman P.J., Santilli C.V., Bourgaux C., Dieudonné P., Prouzet E., *Chem. Mat.*, **2005**, 17, p. 1505.
- [16] Marignier J.-L., Belloni J., Delcourt M.-O., Chevalier J.-P., *Nature*, **1985**, 317, p. 344.
- [17] Mostafavi M., Marignier J.-L., Amblard J., Belloni J., *Radiat. Phys. Chem.*, **1989**, 34, p. 605.
- [18] a) Khatouri J., Mostafavi M., Amblard J., Belloni J., *Z. Phys. D*, **1993**, 26, p. 82 ; b) Khatouri J., Mostafavi M., Belloni J., Photochemistry and radiation chemistry: complementary methods for the study of electron transfer, J. Wishart, D. Nocera (eds), *Adv. Chem. Series*, **1998**, 54, p. 293.
- [19] a) Jackschath C., Rabin I., Schulze W., *Z. Phys. D*, **1992**, 22, p. 517 ; b) Alameddine G., Hunter J., Cameron D., *Chem. Phys. Letters*, **1992**, 192, p. 122.
- [20] Johnston R.L., *Atomic and Molecular Clusters*, Taylor and Francis, **2002**.
- [21] Ferrando R., Jellinek J., Johnston R.L., *Chem. Rev.*, **2008**, 108, p. 845.
- [22] a) Belloni J., *Catal. Today*, **2006**, 113, p. 141 ; b) Chettibi S., Keghouche N., Wojcieszak R., Boudjennad E.H., Belloni J., Bettahar M.M., *Catal. Today*, **2006**, 113, p. 157.
- [23] Hamilton J., *Growth and Properties of Metal Clusters*, J. Bourdon (ed), Elsevier, **1980**, p. 289.
- [24] Belloni J., Treguer M., Remita H., De Keyzer R., *Nature*, **1999**, 402, p. 865.



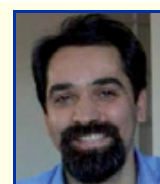
J. Belloni

Jacqueline Belloni

est directrice de recherche émérite au CNRS, Laboratoire de Chimie Physique, ELYSE-CLIO*.

Mehran Mostafavi

est professeur et dirige le Laboratoire de Chimie Physique, Centre ELYSE-CLIO*.



M. Mostafavi

* Laboratoire de Chimie Physique, Centre ELYSE-CLIO, UMR 8000 CNRS/UPS, bât. 349, Université Paris-Sud, F-91405 Orsay.
Courriels : jacqueline.belloni@u-psud.fr, mehran.mostafavi@u-psud.fr

La chimie ultra-rapide capturée en temps réel

Olivier Poizat, Michel Sliwa, Cyril Ruckebusch, Stéphane Aloïse et Guy Buntinx

Résumé	L'aptitude remarquable des spectrométries d'absorption transitoire et de diffusion Raman à haute résolution temporelle à renseigner sur les mécanismes de processus réactionnels photoinduits est illustrée par deux exemples. D'une part, l'étude de la protonation par H ₂ O d'un anion radical ultra-basique généré par photoréduction démontre que la réaction est contrôlée par la dynamique de solvation de l'ion OH ⁻ libéré lors du transfert de proton et informe sur la structure d'hydratation de cet ion. D'autre part, l'étude de la photocommutation de composés photochromes bistables révèle le caractère ultra-rapide du processus, condition essentielle pour des applications en optoélectronique.
Mots-clés	Spectroscopie d'absorption femtoseconde, spectroscopie Raman picoseconde, transfert de proton, dynamique de solvation, photochromisme.
Abstract	Real-time capture of ultrafast chemical events This paper presents two results that illustrate the remarkable ability of ultrafast transient absorption and Raman scattering spectroscopic techniques to provide detailed information on the mechanism of photoinduced reactions. In a first example, the analysis of the protonation by H ₂ O of a strongly basic anion radical produced <i>via</i> photoreduction shows that this reaction is governed by the solvation dynamics of the OH ⁻ ion that is released in the proton transfer and provides information on the hydration structure of this ion. The second example is related to the characterization of the ultrafast kinetics of photocommutation in bistable photochromic compounds, which is a determinant parameter for applications in photonics.
Keywords	Femtosecond absorption spectroscopy, picosecond Raman spectroscopy, proton transfer, solvation dynamics, photochromism.

Une réaction chimique résulte d'un enchaînement plus ou moins complexe d'étapes appelé *chemin réactionnel*, qui conduit des réactifs aux produits *via* une succession d'espèces chimiques intermédiaires métastables. Comprendre pourquoi et comment la réaction procède, c'est parvenir à élucider son mécanisme à l'échelle moléculaire, c'est-à-dire décrire le plus précisément possible le chemin réactionnel : identifier les espèces intermédiaires impliquées, caractériser leur structure, enfin déterminer les cinétiques des différentes étapes et les facteurs qui influencent ces cinétiques. C'est assurément un enjeu majeur de la chimie pour l'optimisation des processus industriels de synthèse (rendement, sélectivité), mais aussi pour la compréhension des phénomènes biochimiques tels que l'activité des protéines, ou encore l'élaboration de matériaux moléculaires fonctionnels en vue d'applications spécifiques, par exemple pour les télécommunications, l'électronique moléculaire, le stockage de l'information, le stockage de l'énergie...

Si la réaction que l'on cherche à étudier est lente (ordre de grandeur de la minute ou davantage), elle peut être suivie sans difficulté par les techniques de spectroscopie stationnaire conventionnelles. Les cinétiques de formation et de déclin des différentes espèces mises en jeu ainsi que leurs propriétés électroniques et structurales peuvent être déduites de mesures spectroscopiques répétées à intervalles réguliers pendant l'évolution de la réaction. Mais les réactions sont généralement trop rapides pour permettre de procéder ainsi. La plupart des propriétés chimiques ou biologiques découlent en effet de processus réactionnels

élémentaires ultra-rapides, se produisant souvent à l'échelle temporelle de la femtoseconde (1 fs = 10⁻¹⁵ s).

Pour caractériser spectroscopiquement une espèce chimique transitoire extrêmement fugitive mise en jeu dans de tels processus, il faut pouvoir la « photographier » avec un obturateur s'ouvrant pendant un laps de temps inférieur à sa durée de vie et activable au moment de son existence, c'est-à-dire avec un retard précisément contrôlable après l'initiation de la réaction. Il est donc nécessaire qu'aussi bien le déclenchement de la réaction que la détection spectroscopique soient des événements impulsions plus rapides que la durée de vie de l'espèce à détecter, et décalés temporellement l'un par rapport à l'autre avec un délai contrôlable précisément. C'est ce que permettent aujourd'hui les techniques spectroscopiques ultra-rapides dont le développement a été rendu possible grâce à l'apparition de lasers à impulsions ultra-brèves (pico- et femtosecondes) et de détecteurs ultra-sensibles (voir *encadré*). La maîtrise de ces techniques contribue de façon essentielle à l'élucidation des actes élémentaires de la chimie : ceux-ci sont observés à leur échelle de temps propre de sorte que l'existence d'états ou d'espèces intermédiaires devient une réalité physique et non plus une déduction tirée de phénomènes se situant à une autre échelle de temps [1-2].

Dans cet article, nous présentons deux exemples d'études mécanistiques de processus photochimiques réalisées à partir de mesures de spectroscopie résolue en temps par absorption UV-visible femtoseconde et diffusion Raman picoseconde, selon la méthode dite de

Les techniques de spectroscopie transitoire « pompe-sonde »

En principe, l'initiation impulsienne d'une réaction peut être effectuée de différentes façons selon sa nature : mélange des réactifs (réaction spontanée), saut de température (réaction thermiquement activée), saut de pH (processus acido-basique), saut de potentiel (réaction électrochimique), etc. Cependant, seules les réactions photochimiques peuvent être induites à l'échelle des femtosecondes, voire même des attosecondes, par l'utilisation d'impulsions laser ultra-brèves. L'observation des étapes élémentaires les plus rapides est alors possible. C'est pourquoi la spectroscopie résolue en temps est essentiellement appliquée à l'étude de processus photoinduits dans divers systèmes : molécules organiques ou organométalliques, agrégats, polymères, molécules biologiques...

L'évolution du système chimique après initiation photoinduite de la réaction peut être sondée par diverses techniques transitoires : diffraction des rayons X, EXAFS (« extended X-ray absorption fine structure »), spectrométries de masse et de photoélectron, spectroscopies optiques. Ces dernières sont les plus courantes et les plus faciles à mettre en œuvre car elles utilisent une seconde impulsion laser (*la sonde*) qui mesure une caractéristique optique du système (absorbance, réflectivité, luminescence, diffusion Raman) en fonction du retard par rapport à l'impulsion initiant la réaction (*la pompe*). Ces expériences de spectroscopie résolues en temps appelées « pompe-sonde » permettent de caractériser la succession des espèces intermédiaires et leurs cinétiques tout au long du processus réactionnel à partir de l'évolution en fonction du temps des spectres électroniques ou vibrationnels transitoires (voir *figure*) [1-2].

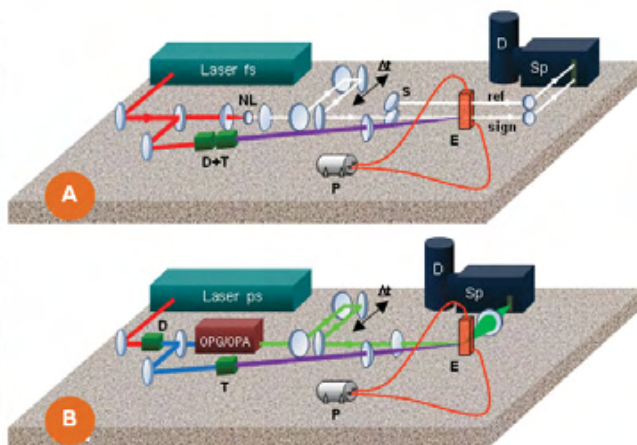
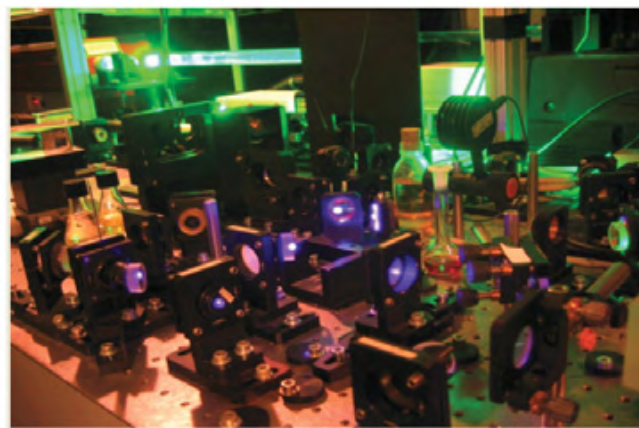


Figure - (A) Montage d'absorption UV-visible transitoire femtoseconde : l'impulsion initiale à 800 nm délivrée par un laser titane-saphir est séparée en deux voies. L'une est convertie par doublage ou triplage de fréquence (D+T) en une impulsion UV (*la pompe*) qui excite l'échantillon et initie la réaction au temps $t = 0$. La seconde est transformée par effets non linéaires (NL) en une impulsion de lumière blanche (*la sonde*) qui est retardée par rapport à la pompe à l'aide d'une ligne à retard optique micrométrique (délai Δt), puis séparée en deux voies parallèles (S) qui sondent respectivement la zone excitée par la pompe et une zone non perturbée de l'échantillon E. Le traitement des deux signaux (signal/référence) transmis au détecteur D (caméra CCD) après dispersion par un spectrographe (Sp) fournit un spectre d'absorption différentiel qui correspond aux variations d'absorbance induites par l'excitation de pompe au temps Δt . Ce spectre caractérise les espèces transitoires photoinduites présentes dans le milieu au temps Δt et décrit donc l'état de système à ce temps. En répétant la mesure pour différents Δt , on reconstruit l'évolution spectro-cinétique complète du système au cours du processus réactionnel photoinduit. (B) Montage de diffusion Raman résolue en temps : la sonde est ici une impulsion laser monochromatique focalisée dans la région excitée de l'échantillon. La lumière diffusée est collectée perpendiculairement et transmise via le spectrographe au détecteur.

« pompe-sonde » (voir *encadré*). Le premier cas s'intéresse à la structure de l'ion OH^- en solution aqueuse telle qu'elle peut être révélée par la dynamique d'une réaction acido-basique photoinduite. Le second exemple conduit à déterminer la vitesse d'un processus de photocommutation ultra-rapide dans une famille de molécules bistables, paramètre essentiel en vue d'applications pour l'optoélectronique. Ces deux études illustrent pleinement les potentialités de ces techniques expérimentales pour le suivi en temps réel de réactions photoinduites.

Dynamique de solvation et structure de l'ion hydroxyle

La mobilité anormalement rapide des ions H^+ et OH^- dans l'eau est une propriété d'importance capitale en biologie, mais aussi en électrochimie et en catalyse. Elle résulte de ce que ces ions sont fortement hydratés, c'est-à-dire complexés à des molécules d'eau par des liaisons hydrogène (LH) qui se rompent et se reforment constamment du fait des fluctuations thermiques. De ce fait, leur mobilité n'a pas lieu par transport de matière mais par transfert de charge le long de chaînes de molécules d'eau via un processus concerté d'interconversion entre formes complexées voisines équivalentes (mécanisme

de Grotthuss). Ce mécanisme est fortement dépendant de la structure d'hydratation des ions. Or, si celle-ci est bien établie pour H^+ , elle reste peu explorée et sujette à controverse pour OH^- . Pour contourner ce problème, une approche indirecte consiste à étudier une réaction libérant un ion OH^- et dont la cinétique est contrôlée par la stabilisation de cet ion par hydratation, c'est-à-dire par sa dynamique de solvation. L'ordre de la réaction doit dans ce cas être corrélé au nombre n de molécules d'eau impliquées dans le complexe de solvation $\text{OH}^-(\text{H}_2\text{O})_n$.

Un cas idéal est la protonation intracomplexe d'un anion radical ultra-basique R^- issu de la photoréduction d'un hétérocycle azoté dérivé de la pyridine, la 4,4'-bipyridine :



Ce processus est le dernier stade d'une série d'étapes réactionnelles initiée par excitation lumineuse. L'évolution complète de la réaction dans différents mélanges de solvants acétonitrile/eau de proportions variables, suivie par absorption femtoseconde et Raman picoseconde (*figure 1*), révèle successivement la formation initiale de l'état singulet excité S_1 , puis son passage à l'état triplet excité T_1 , puis la réduction de T_1 en R^- par un donneur d'électron présent dans la solution (amine aliphatique), et enfin la protonation

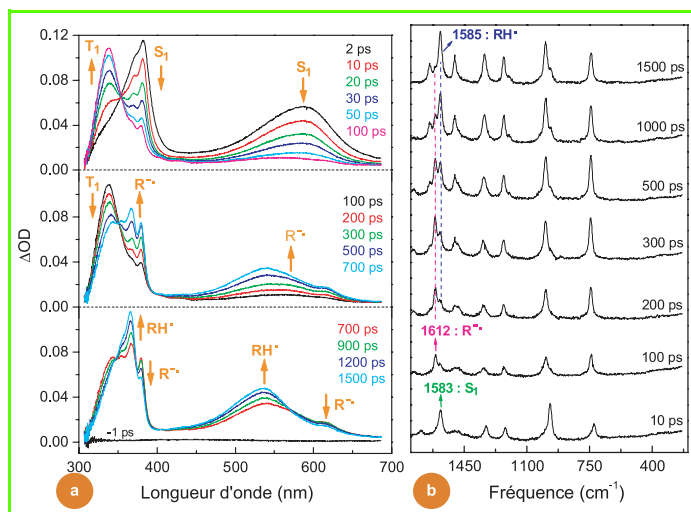


Figure 1 - Spectres enregistrés à différents délais après excitation à 266 nm de la 4,4'-bipyridine dans un mélange 70 % acétonitrile/30 % eau : a) spectres d'absorption transitoire (les flèches indiquent le sens d'évolution) et b) spectres Raman résolus en temps (une raie caractéristique de chaque espèce chimique participant à ces spectres est indiquée).

par l'eau de $R^{\bullet-}$ conduisant au radical RH^{\bullet} (éq. 1). L'analyse des fréquences de vibration Raman à l'aide de calculs quantiques montre que $R^{\bullet-}$ est complexé à l'eau par LH dès sa formation, attestant le caractère intracomplexe du transfert de proton final (éq. 1). Or la cinétique de ce transfert, mesurée par la vitesse d'apparition de RH^{\bullet} extraite par analyse globale de l'évolution spectro-cinétique, augmente comme le cube de la teneur en eau du solvant. Ce résultat fondamental révèle que le transfert de proton intracomplexe n'est effectif que lorsque trois molécules d'eau ont migré par diffusion au voisinage de l'entité

$R^{\bullet-} \dots HO-H$, en accord avec un contrôle du processus par la dynamique de solvation de l'ion OH^- résiduel au sein d'un complexe à quatre ligands, selon le schéma de la figure 2 [3]. Cette information expérimentale directe confirme les prédictions théoriques les plus récentes en faveur d'un complexe d'hydratation par acceptation de quatre liaisons hydrogène comme structure la plus stable de OH^- en solution aqueuse [4].

Dynamique de photocommutation dans une molécule photochrome

Les molécules photochromes sont caractérisées par deux conformations A et B présentant des spectres d'absorption différents et commutables par action de la lumière. Cette transformation réversible photoinduite peut engendrer la commutation de diverses propriétés physiques telles que l'indice de réfraction, la fluorescence, les propriétés optiques non linéaires (ONL) ou le couplage magnétique. De ce fait, l'étude de ces systèmes constitue un enjeu majeur du début de ce XXI^e siècle pour la conception de matériaux dits « intelligents » pour les nouvelles technologies optiques et photoniques de transmission et stockage de l'information (mémoires, commutateurs optiques, capteurs, actionneurs mécaniques photoactivables, etc.), avec pour ambition la substitution d'une technologie « tout optique » à celle basée sur l'électronique [5].

La possibilité de modifier la fréquence d'un signal optique par effet ONL, par exemple par génération de seconde harmonique (GSH, conversion d'un rayonnement de longueur d'onde λ en un rayonnement $\lambda/2$), est particulièrement intéressante pour les technologies photoniques. Ainsi la photocommutation des propriétés de GSH de cristaux à base de molécules organiques photochromes de la famille des anils, démontrée récemment [6], permet d'envisager la conception de photointerrupteurs

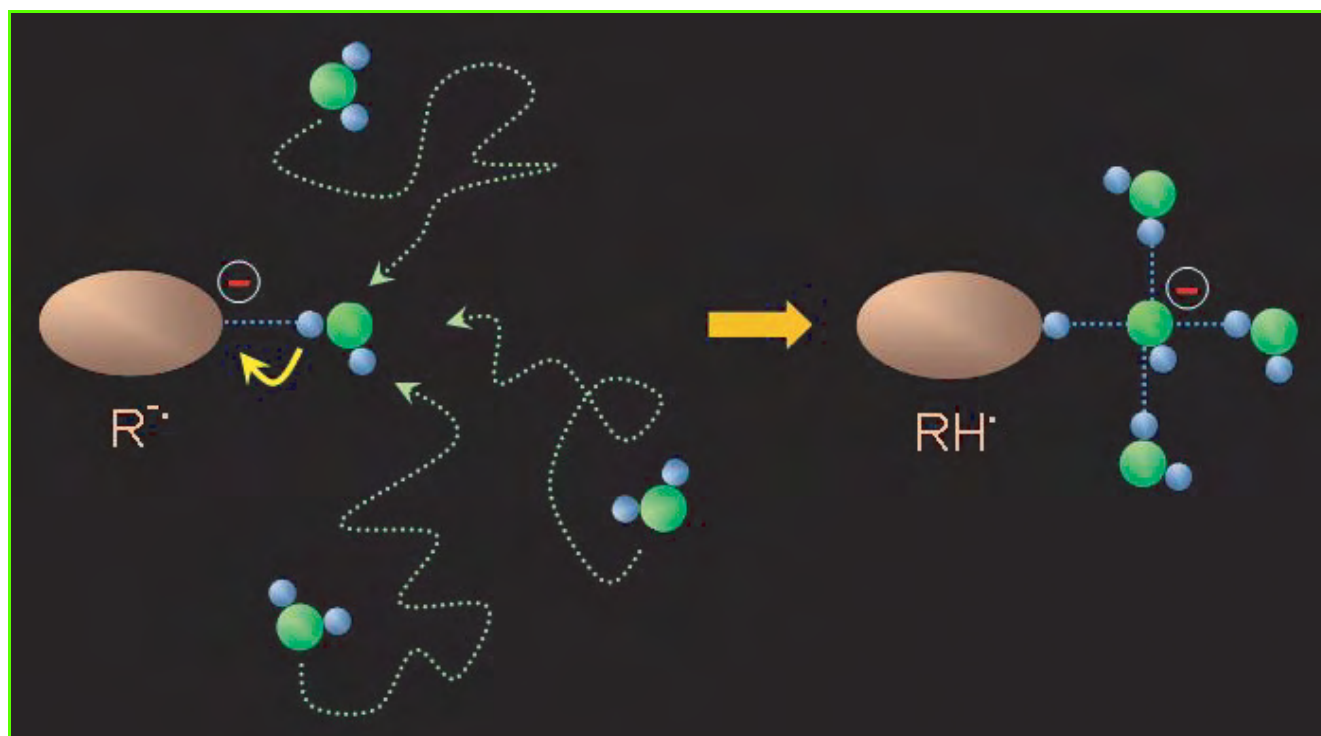


Figure 2 - Mécanisme de protonation de l'anion $R^{\bullet-}$ en solution aqueuse contrôlée par la dynamique de solvation de l'ion OH^- résiduel (les lignes pointillées bleues indiquent les liaisons hydrogène).

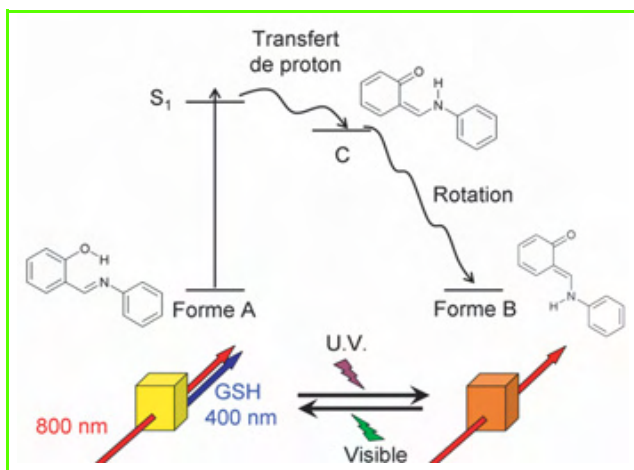


Figure 3 - Mécanisme de photocommutation des anils (le salicylidène aniline est présenté comme exemple) et illustration d'application à la photomodulation de GSH.

ultra-rapides : seule la forme A des anils est active pour la GSH et génère un rayonnement de fréquence double. La photocommutation A→B « éteint » ce rayonnement tandis que la réaction inverse le « rallume ». La rapidité et l'efficacité de la commutation, qui résulte d'un transfert de proton photoinduit (A→S₁→C) suivi de rotation moléculaire (C→B) (figure 3), sont deux paramètres déterminants pour les applications industrielles. À partir de mesures par absorption transitoire femtoseconde (figure 4), traitées par des techniques avancées d'analyse de données développées spécifiquement, nous avons caractérisé l'ensemble du chemin réactionnel pour différents anils [7]. Les temps extraits pour la photoréaction A→B (~ 6 ps en solution, 250 ps à l'état solide) s'avèrent très prometteurs malgré une efficacité de photoconversion inférieure à 20 %. L'identification de plusieurs voies réactives compétitives a permis de comprendre l'origine de ce faible rendement, et d'envisager des modifications de structure moléculaire et de conditions d'irradiation

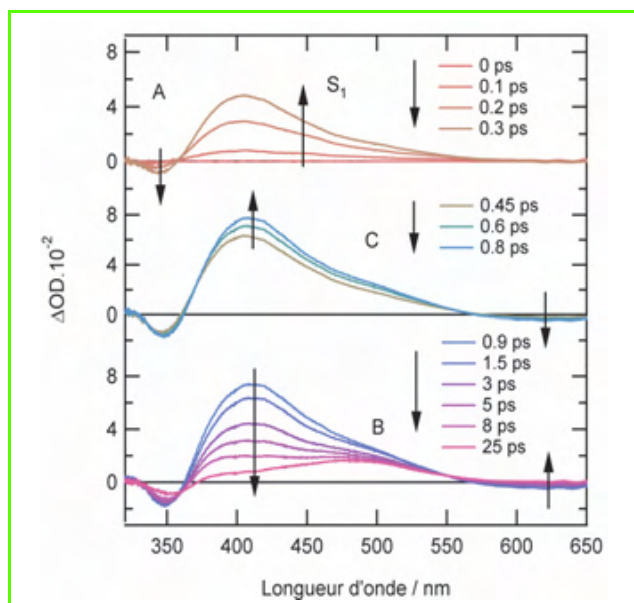


Figure 4 - Spectres d'absorption transitoire enregistrés à différents délais après excitation à 266 nm du salicylidène aniline dans l'acétonitrile (les flèches indiquent le sens d'évolution).

susceptibles d'accroître et d'optimiser l'efficacité de photocommutation.

Conclusion

Nous avons présenté deux exemples d'études mécanistiques de processus réactionnels photoinduits par les techniques de spectroscopies résolues en temps d'absorption UV-visible femtoseconde et de diffusion Raman picoseconde. D'une part, l'étude de la protonation par H₂O d'un anion radical ultra-basique, généré par photoréduction dans des mélanges binaires eau/acétonitrile, a démontré que la réaction est contrôlée par la dynamique de stabilisation par solvation de l'ion OH⁻ libéré lors du transfert de proton. Les résultats sont en accord avec une structure d'hydratation de cet ion au sein d'un complexe à quatre ligands. D'autre part, l'étude de la réactivité photochimique de composés photochromes bistables de la famille des anils a révélé le caractère ultra-rapide du processus de photocommutation des propriétés de génération de seconde harmonique, confirmant l'intérêt de ces composés pour l'élaboration de photo-interrupteurs ultra-rapides pour l'optoélectronique.

Références

- [1] Numéro spécial « La femtochimie », *L'Act. Chim.*, fév. 2001 (pdf en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org/larevue_som.php?cle=67).
- [2] Mostafavi M., Gustavsson T., *Réactions ultra-rapides en solution, approches expérimentales et théoriques*, CNRS Éditions, 2006.
- [3] Poizat O., Buntinx G., Boilet L., *J. Phys. Chem. A*, 2005, 109, p. 10813.
- [4] Tuckermann M.E., Chandra A., Marx D., *Acc. Chem. Res.*, 2006, 39, p. 151.
- [5] Irie M., *Chem. Rev.*, 2000, 100, p. 1683.
- [6] Sliwa M., Letard S., Malfant I., Nierlich M., Lacroix P.G., Asahi T., Masuhara H., Yu P., Nakatani K., *Chem. Mater.*, 2005, 17, p. 4727.
- [7] Sliwa M., Mouton N., Ruckebusch C., Aloïse S., Poizat O., Buntinx G., Metivier R., Nakatani K., Masuhara H., Asahi T., *J. Phys. Chem. C*, 2009, 113, p. 11959.



O. Poizat



M. Sliwa



C. Ruckebusch

Olivier Poizat (auteur correspondant) est directeur de recherche CNRS, Michel Sliwa, chargé de recherche CNRS, Cyril Ruckebusch et Stéphane Aloïse, maîtres de conférences, et Guy Buntinx, directeur de recherche CNRS et directeur du LASIR, Université des Sciences et Technologies de Lille*.



S. Aloïse



G. Buntinx

* Laboratoire de Spectrochimie Infrarouge et Raman (LASIR, UMR 8516), Bât. C5, Université des Sciences et Technologies de Lille, F-59655 Villeneuve d'Ascq Cedex.
Courriels : olivier.poizat@univ-lille1.fr,
michel.sliwa@univ-lille1.fr,
cyril.ruckebusch@univ-lille1.fr,
stephane.aloise@univ-lille1.fr,
guy.buntinx@univ-lille1.fr.

Synapses artificielles et stress oxydant

Christian Amatore, Stéphane Arbault, Manon Guille et Frédéric Lemaître

Résumé

La production de radicaux libres par les êtres vivants aérobiques a certainement une très mauvaise presse, car on ne s'attache généralement qu'à leurs effets délétères. Or les mécanismes de stress oxydant sont une composante essentielle de nos défenses immunitaires aussi bien que de plusieurs grands mécanismes de régulation. C'est en particulier vrai pour les espèces primaires du stress oxydant que sont les produits de l'anion superoxyde et du monoxyde d'azote. Cependant, l'étude directe de la production de ces espèces primaires et de leurs premiers sous-produits était impossible jusqu'à l'introduction dans cette problématique de la méthode de « synapse artificielle » par notre groupe. Cet article décrit tout d'abord le principe de la méthode en justifiant la performance analytique, puis illustre l'application à l'étude de deux grands mécanismes impliquant le stress oxydant : la phagocytose, qui nous procure un moyen non spécifique de lutter contre les microbes grâce à nos macrophages, et le couplage neurovasculaire cérébral, qui permet à nos neurones de réguler leur apport sanguin en fonction de leur activité et dont l'existence sous-tend l'imagerie actuelle du fonctionnement du cerveau.

Mots-clés

Amperométrie, anion superoxyde, électrochimie, microélectrodes, monoxyde d'azote, phagocytose, stress oxydant, vasodilatation cérébrale.

Abstract

Artificial synapses and oxidative stress

Free radical production in aerobic living beings is generally perceived only through a negative viewpoint since one focuses mostly on their deleterious effects. Yet, oxidative stress is an essential mechanism underlying many important functions in aerobic organisms including non specific immune defenses or many regulations. This is mostly true for the primary species of oxidative stress, namely the superoxide anion and nitric oxide. However, any direct investigation of the production of these primary species was hampered up to the introduction by our group of the "artificial synapse" in this context. This article describes in first instance the principle of the method and justifies its high analytical performance. It focuses then onto its application to the investigation of two central mechanisms relying on oxidative stress: phagocytosis, active in macrophages, which provides non-specific means of fighting against microbial infections, and neurovascular coupling in brain, which allows our neurons to regulate their blood supply as a function of their activity and which is at the very basis of the current imaging techniques of brain activity.

Keywords

Amperometry, superoxide anion, electrochemistry, microelectrodes, nitric oxide, phagocytosis, oxidative stress, vasodilatation.

Bref historique

Depuis leur invention au début des années 1980, les microélectrodes (ou ultramicroélectrodes) ont fait l'objet de nombreuses applications. Des réseaux de capteurs à l'électrochimie rapide, en passant par la microscopie électrochimique, leur utilisation a permis de repousser les limites de l'électrochimie inhérentes aux électrodes millimétriques. Le développement de nouveaux capteurs en chimie (bio)analytique en est l'une des conséquences. En particulier, leur utilisation pour la détection de l'émission d'espèces par des organismes cellulaires individuels ou au sein d'un tissu vivant représente une contribution importante et originale en biologie. Au sein de cet article, nous présenterons certaines de ces applications.

Principe de détection et propriétés des microélectrodes

Les microélectrodes (*figure 1*), dont une dimension au moins est micrométrique ou inférieure, constituent des capteurs de variations localisées de concentration et permettent

la détection de quantités infinitésimales de molécules électroactives relâchées par une cellule unique ou un tissu vivant [1]. Elles autorisent ainsi l'observation de processus fondamentaux de la biologie. Le premier avantage évident des microélectrodes est intrinsèquement lié à leur taille : il s'agit de la résolution spatiale qu'elles offrent car une taille donnée permet d'explorer des changements de concentration dans un domaine de taille comparable. **Une microélectrode de dimensions micrométriques peut donc être aisément placée au voisinage d'une cellule vivante** (dont le diamètre est de quelques microns) au moyen de micromanipulateurs sous le champ du microscope, et renseigner ainsi sur les modifications locales de la concentration des espèces détectées avec une résolution micrométrique.

Néanmoins, limiter la définition d'une microélectrode à sa taille n'est pas correct. En effet, les microélectrodes possèdent des propriétés électrochimiques spécifiques qui ne découlent qu'indirectement de leurs dimensions [2]. Ainsi, une expérience d'électrochimie consiste à perturber électriquement une solution *via* une électrode et à analyser le courant passant à travers cette électrode en fonction du temps pour un type de potentiel imposé (fréquence, amplitude,

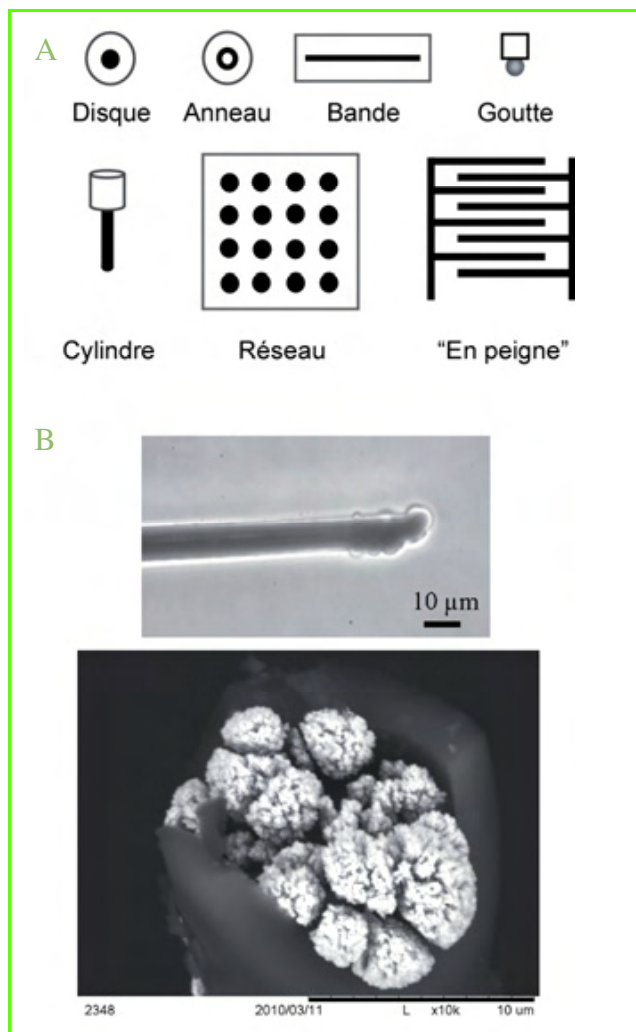


Figure 1 - A) Différentes configurations possibles de microélectrodes. B) Images d'une microélectrode à fibre de carbone platinée. Haut : réalisée par microscopie optique à contraste de phase. Bas : réalisée par microscopie à balayage électronique.

forme...) ou, à l'inverse, à interpréter l'évolution du potentiel quand le courant est imposé. Le courant détecté a deux origines. Le *courant capacitif* n'implique aucun échange d'électron ni aucune transformation chimique dans le milieu, mais provient uniquement d'une structuration électrostatique de l'interface électrode/solution : appauvrissement ou enrichissement ionique d'un type d'ion spécifique en réponse à la densité de charge imposée à l'électrode. Le *courant faradique*, au contraire, correspond à une réaction redox. Il est proportionnel au flux d'espèces consommées par oxydation ou réduction et mesure un flux d'électrons à travers l'interface électrochimique. Par ailleurs, la solution électrolysée est un milieu ionique résistif, dont la résistance R_{sol} est fonction de la forme et de la taille de l'électrode puisque celle-ci limite les tubes du champ électrocinétique. Comme dans tout conducteur ohmique, le passage du courant capacitif et/ou faradique s'accompagne donc d'une chute de potentiel qui dépend du courant suivant la loi d'Ohm. Le potentiel de l'électrode n'est ainsi connu qu'à cette chute de potentiel près, la *chute ohmique*, par rapport au potentiel de la solution. Celle-ci est égale à $(i_C + i_F) \times R_{sol}$, où i_C et i_F sont respectivement les courants capacitif et faradique. La capacité de l'interface électrode/solution, C_{el} , introduit elle aussi deux effets. D'une part, elle introduit du bruit dans la mesure

électrochimique (bruit proportionnel à la capacité C_{el}). D'autre part, elle constitue un filtre de constante de temps τ qui limite la vitesse des variations de potentiel que l'on peut imposer à l'électrode : $\tau = R_{sol} \times C_{el}$. La capacité d'une électrode constituée par un disque de rayon r_0 est proportionnelle à sa surface, c'est-à-dire à $(r_0)^2$. La résistance de la solution, R_{sol} , est inversement proportionnelle au rayon r_0 de l'électrode dès que celle-ci est suffisamment petite. Ainsi, la constante de temps dépend de r_0 . De fait, **plus l'électrode est petite, plus des signaux rapides pourront lui être appliqués**. Les microélectrodes sont donc des électrodes de choix pour l'étude de phénomènes rapides, jusqu'à la gamme de temps des nanosecondes [3-4].

De plus, l'expression du courant dépend du type d'électrode et de la gamme de temps considérée et est liée à la taille de la couche de diffusion, zone dans laquelle les concentrations en espèces électroactives diffèrent de celles au sein de la solution. En régime transitoire ($t \ll r_0^2/D$, avec D le coefficient de diffusion des espèces transformées à l'électrode), l'épaisseur de la couche de diffusion est suffisamment faible devant le rayon de l'électrode pour que sa courbure soit imperceptible (diffusion plane). En régime stationnaire ($t \gg r_0^2/D$), l'épaisseur de la couche de diffusion est très grande devant le rayon de l'électrode, le mode de diffusion devient alors convergent et stationnaire : il est dit sphérique. Les microélectrodes utilisées dans ce travail sont des électrodes assimilables à des disques dont l'expression du courant stationnaire est : $i = 4nFD C_0 r_0$, où n est le nombre d'électrons échangés, F la constante de Faraday, et C_0 la concentration des espèces dans le sein de la solution à une distance $r \gg r_0$. L'expression du courant connue, et R_{sol} étant inversement proportionnelle à r_0 , il est possible de déduire la variation de la chute ohmique en fonction de la taille de l'électrode. En régime transitoire, i est proportionnel à l'aire de l'interface : r_0^2 ; la chute ohmique ($i \times R_{sol}$) est alors proportionnelle à r_0 . La diminution de la taille de l'électrode s'accompagne donc d'une baisse de la chute ohmique. En régime stationnaire, i est proportionnel à r_0 : **la chute ohmique est alors indépendante de la taille de l'électrode**.

Enfin, le rapport signal faradique sur bruit est lié au rapport des courants faradique et capacitif. En régime stationnaire, il varie donc inversement avec la taille de l'électrode r_0 . **Les microélectrodes permettent ainsi la détection de très faibles courants avec un rapport signal faradique sur bruit supérieur, toutes choses égales par ailleurs, à celui obtenu en utilisant des électrodes millimétriques classiques.**

Ces propriétés électrochimiques particulières au régime stationnaire découlent du fait que la couche de diffusion et la taille de la microélectrode sont alors du même ordre de grandeur, caractéristique impossible à atteindre pour les électrodes usuelles. Cela signifie que l'électrode ne « perçoit » que ce qui se passe dans une sphère de diamètre égal à quelques fois son rayon. Cette propriété majeure est à l'origine de l'utilisation des microélectrodes comme capteurs locaux micrométriques, et en particulier du travail sur cellule unique.

Mesures ampérométriques sur cellule unique : la configuration « synapse artificielle »

La détection de l'émission de molécules par une cellule unique au moyen d'une microélectrode située à son contact

constitue une configuration baptisée « synapse artificielle » du fait de son identification marquée, du double point de vue du concept et de la fonction, avec la synapse neuronale. En effet, la transmission rapide de l'information dans les synapses du système nerveux résulte *in fine* de la propagation d'un potentiel d'action (modification du potentiel membranaire des neurones) de la cellule émettrice vers la cellule réceptrice. Les synapses « électriques » et les synapses « chimiques » permettent d'assurer cette transmission rapide de l'information. Dans le second cas, la transmission de l'information est effectuée par libération d'un petit nombre (quelques milliers à quelques millions) de molécules de neurotransmetteurs chimiques dans la fente synaptique (*i.e.* dans l'espace séparant physiquement les deux cellules nerveuses). Les neurotransmetteurs se fixent ensuite sur les récepteurs de la membrane du neurone post-synaptique, déclenchant de nombreux effets sur ce neurone qui émettra, à son tour, un potentiel d'action. La fiabilité et la spécificité de la transmission de l'information nécessitent une sensibilité de détection élevée, c'est-à-dire un grand rapport signal/bruit. Compte tenu du faible nombre de molécules émises, la Nature a résolu ce problème en opérant la libération dans un volume très faible entre les deux neurones. La concentration en neurotransmetteurs y est donc élevée pendant la transmission synaptique, en tout cas assez importante pour permettre au récepteur de la membrane du neurone post-synaptique une détection très rapide, très sensible et très sélective de l'information.

Ce phénomène biologique primordial qu'est la transmission de l'information dans la synapse chimique peut ainsi être mimé par l'électrochimiste en réalisant, dans ce but, une synapse dite « artificielle », constituée de l'ensemble cellule/espace entre la cellule et l'électrode/microélectrode. En effet, le signal faradique détecté par la microélectrode répond instantanément de manière proportionnelle aux variations de la concentration locale de molécules, à l'instar de la rapidité de reconnaissance du récepteur du neurone post-synaptique. Le rôle de la membrane du neurone émetteur de neurotransmetteurs est donc joué par celle d'une cellule unique, principalement en culture dans une boîte de Petri. Celui de la membrane du neurone récepteur et de ses récepteurs biologiques est remplacé par celui de la microélectrode dont les propriétés, comme vu précédemment, permettent une détection de flux infinitésimaux de molécules électroactives, avec un temps de réponse de l'ordre de la milliseconde et une sensibilité de l'ordre de l'attomole (10^{-18} moles). La fente synaptique elle-même sera l'espace contenu entre la cellule et la microélectrode (distance $< 0,1 \mu\text{m}$), d'un volume de l'ordre du femtolitre ($1 \mu\text{m}^3$). La concentration résultante, lorsque quelques milliers de molécules sont libérés par la cellule émettrice, peut aller du micromolaire (μM) au millimolaire (mM). La mesure électrochimique est ainsi possible dans la mesure où le champ de perception de la microélectrode recouvre le champ de diffusion des espèces électroactives émises par la cellule unique émettrice (*figure 2*).

Cette configuration permet donc une détection idéale de molécules électroactives à l'échelle d'une cellule unique en termes de : i) *sensibilité*, puisque l'on peut analyser des flux aussi faibles que 1 000 molécules/ms ; ii) *temps de réponse* : la cinétique des phénomènes biologiques détectés est observée en temps réel de manière fidèle, sans distorsion temporelle, pourvu que leurs cinétiques caractéristiques

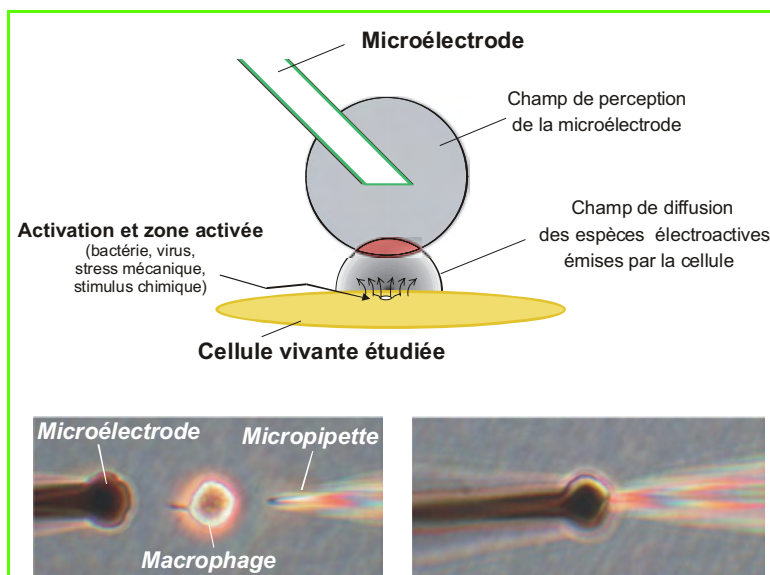


Figure 2 - Haut : principe de la synapse « artificielle ». Bas : stimulation mécanique d'un macrophage en présence d'une microélectrode (fibre de carbone platiné) au voisinage de ce dernier.

soient supérieures à la milliseconde (le temps de réponse de la microélectrode compte tenu de la diffusion extracellulaire) ; iii) *sélectivité* : celle-ci est offerte par le choix du potentiel d'oxydation adéquat et par la réalisation de mesures à différents potentiels en cas de nécessité ; iv) *résolution spatiale* : la microélectrode dont la taille est ajustable par rapport aux cellules étudiées est sensible aux variations de concentration ayant lieu dans un volume de solution égal à quelques fois son rayon ; elle permet donc une désignation de l'origine de l'émission très précise sur la cellule émettrice avec une résolution égale à sa taille. Les microélectrodes ont ainsi permis l'étude de mécanismes du vivant, notamment le « stress oxydant cellulaire », qui est présenté dans le paragraphe qui suit.

Qu'est-ce que le stress oxydant ? Nature labile des espèces mesurées

Le stress oxydant a généralement été défini comme l'ensemble des processus conduisant à la modification, la déstructuration, la dégénérescence ou à la mortalité de cellules suite à une production, par elles-mêmes ou par d'autres cellules (ex : les phagocytes), d'espèces à caractère oxydant, peroxydant, nitrant ou nitrosant [5]. Les sites d'action de ces espèces sont multiples, incluant l'ADN (à différents niveaux), les lipides membranaires, certains acides aminés des protéines, et des enzymes (*figure 3*). Les modifications de ces macromolécules sont normalement réparées par des enzymes spécialisées, ou prévenues par élimination directe des espèces nocives, grâce aux antioxydants et à des enzymes spécifiques (catalase, superoxyde dismutase ou SOD, peroxydases...). Néanmoins, lorsque ces modifications ont lieu avec une trop forte intensité et/ou se répètent trop fréquemment, elles peuvent conduire au cours du temps à la perte de fonctions d'un organe, d'un tissu ou d'un organisme tout entier. Il est maintenant démontré que le stress oxydant peut être à l'origine ou participer à un nombre important de pathologies humaines, telles que certains cancers (peau, foie, poumons...), des infections virales, des maladies neurodégénératives (Alzheimer), des maladies cardiovasculaires... [6].

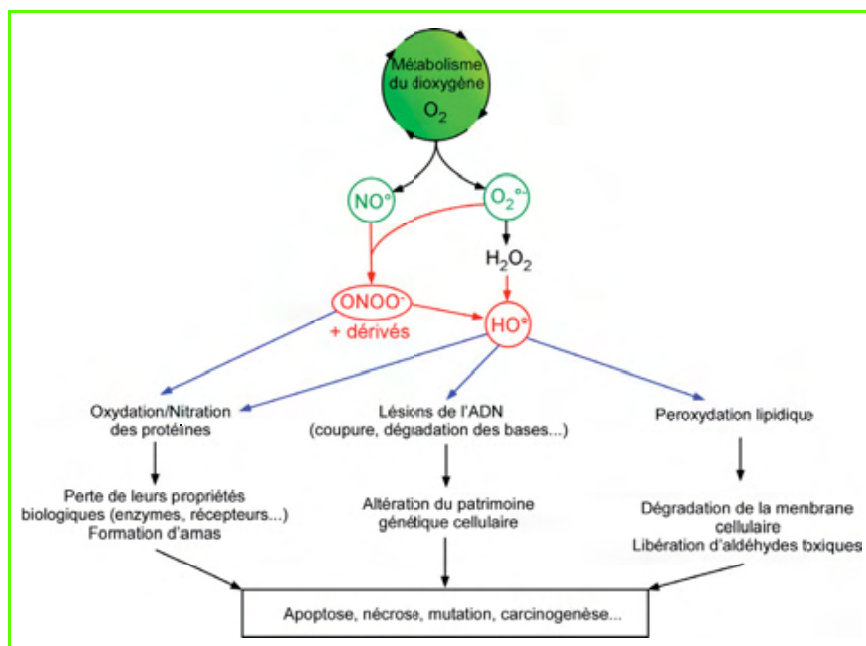


Figure 3 - Schéma général et simplifié de la production d'espèces responsables de la situation de stress oxydant.

Les méthodes analytiques employées dans ce domaine d'étude de la biologie et de la médecine étaient jusqu'à récemment de type indirect et fondées sur la détection des produits de dégradation issus à long terme du stress oxydant. L'apport essentiel de l'analyse à l'échelle de la cellule a donc été de pouvoir détecter les espèces chimiques initiatrices du stress oxydant et de caractériser leurs mécanismes de libération. Ces espèces issues du métabolisme de l'oxygène constituent une famille de composés dérivés de la production enzymatique par différentes sources de deux espèces de faible poids moléculaire et porteuses d'un électron non apparié : l'ion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ et le monoxyde d'azote NO^{\bullet} . Ces espèces primaires ne sont, en tant que telles, que faiblement oxydantes (chimiquement, ce sont même plutôt des réducteurs). Elles ont un rôle de messager, de régulateur de certaines activités métaboliques. Ainsi, la première fonction biologique de NO^{\bullet} ayant été démontrée est celle du contrôle de la dilatation des vaisseaux et artères par induction du relâchement des cellules musculaires lisses entourant les cellules endothéliales (productrices du NO^{\bullet}) composant le conduit vasculaire [7]. Ce mécanisme est illustré dans les études du couplage neurovasculaire ci-après (voir le dernier paragraphe). L'ion superoxyde a quant à lui pour cible principale des protéines de régulation du développement et de la multiplication cellulaire. Néanmoins, $O_2^{\bullet-}$ diminue rapidement, spontanément ou *via* la catalyse par les SOD, en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et conduit par les réactions dites de Fenton et d'Haber-Weiss à une espèce fortement réactive, le radical hydroxyle (HO^{\bullet}), initiatrice des peroxydations lipidiques et de modifications des bases de l'ADN (figure 3). L'anion superoxyde réagit par ailleurs à la vitesse limite de diffusion avec le monoxyde d'azote pour former les peroxynitrites ($ONOO^-$ et sa forme acide $ONOOH$), mais aussi à quantité d'autres espèces encore plus réactives (NO_2^{\bullet} , NO_2^+ , $ONOOCO_2^{\bullet}$...), au fort pouvoir nitrant et nitrosant. On comprend dès lors l'intérêt pour la recherche biomédicale liée au stress oxydant de pouvoir quantifier et identifier, au niveau d'une cellule et en temps réel, les

espèces primaires conduisant aux modifications métaboliques et pathologiques observées par leurs conséquences à moyen et long termes.

L'analyse selon la méthode de synapse artificielle de la production d' $O_2^{\bullet-}$ et de NO^{\bullet} ou de leurs dérivés par une cellule vivante a été appliquée à différents types cellulaires, en particulier aux cellules de la peau (fibroblastes et kératinocytes) [8] et aux cellules du système immunitaire (lymphocytes, monocytes, macrophages) [9]. Ces analyses ont été le plus souvent effectuées sur des cellules isolées en culture et assez rarement au sein d'un tissu vivant, de par les difficultés expérimentales supplémentaires que cela représente. Nous présentons par la suite deux exemples représentatifs de chaque cas : la détection de la production d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote par un macrophage en culture, et la détection de la libération du monoxyde d'azote à l'échelle d'un neurone au sein du tissu cérébral [10-11].

Caractérisation des espèces réactives conférant une activité antimicrobienne aux macrophages

La production d'espèces chimiques réactives, notamment celles issues de l'oxygène et de l'azote, est un mécanisme essentiel dans la défense cellulaire mis en œuvre par les cellules immunitaires. Notre groupe s'est intéressé à un système cellulaire, les macrophages, et à l'un des mécanismes élémentaires de l'immunité : la phagocytose. La phagocytose constitue la première barrière de l'immunité non spécifique, au cours de laquelle les macrophages (et les neutrophiles) présents dans les alvéoles pulmonaires ou le péritoine ingèrent (phagocytent) et inactivent des bactéries, virus et particules qui tentent de pénétrer l'organisme. Les voies d'inactivation sont enzymatiques mais aussi, et surtout, se font par production dans le phagosome, e.g. la vacuole où est ingéré l'élément étranger, d'espèces oxydantes ou nitrantes dérivées de $O_2^{\bullet-}$ et NO^{\bullet} . Cependant, bien que ce principe de la phagocytose ait été découvert il y a plus d'un siècle, la nature, la cinétique et les quantités d'espèces réactives produites au cours du processus n'étaient toujours pas clairement définies. En particulier, il était essentiel de répondre à la question de l'implication du peroxynitrite dans ce mécanisme, qui fait débat au sein de la communauté scientifique des immunologistes et des biologistes du métabolisme de NO^{\bullet} . Ces difficultés proviennent logiquement de l'impossibilité à détecter et analyser ces informations avec les techniques biochimiques classiques. Nous avons donc employé la méthode de la synapse artificielle basée sur des microélectrodes à fibre de carbone platiné pour recueillir des informations quantitatives et dynamiques sur la production des espèces oxydantes et nitrantes au cours de la phagocytose.

Ces études ont été rendues possibles grâce au développement de microélectrodes à fibre de carbone dont la surface a été modifiée par un dépôt nanostructuré de platine, dit « noir de platine » (voir figure 2). La grande surface active de ce dépôt, ses propriétés polycristallines et électrocatalytiques particulières, ont permis d'effectuer des détections très sensibles (jusqu'à 10 nM) et sélectives de

plusieurs dérivés de $O_2^{\circ-}$ et NO° , dont H_2O_2 , $ONOO^-$, NO_2^- et NO° , en condition *in vitro* puis sur cellules vivantes [9, 12]. Ces propriétés analytiques ont été mises à profit pour étudier la réponse de macrophages uniques en culture (d'origine murine ou humaine) soumis à une activation par des facteurs immunologiques en solution (l'interféron gamma ou $IFN\gamma$, et une endotoxine de bactéries, le lipopolysaccharide- α ou LPS). Cela représentait *a priori* un véritable défi de tenter une analyse sur cellule individuelle, de par les faibles flux de dérivés de $O_2^{\circ-}$ et NO° relargués, selon ce qu'il est possible de reconstituer à partir des résultats obtenus par méthodes spectroscopiques (UV ou fluorescence) sur de larges populations cellulaires [13].

Nous avons observé dans les conditions d'activation par des facteurs immunologiques, l'apparition d'un grand nombre de phagosomes dans les macrophages (figure 4) et avons détecté conjointement une réponse ampérométrique à l'électrode placée au plus proche de macrophages isolés. Chaque réponse cellulaire s'avère être de très faible amplitude (quelques picoampères au maximum), d'une grande complexité cinétique, souvent constituée de plusieurs patrons temporels, et par conséquent très variable [14]. L'examen microscopique suggère que les phagosomes fusionnent avec la membrane cellulaire, délivrant ainsi leur contenu vers le milieu extracellulaire avant de se résorber. Les caractéristiques cinétiques des signaux (pics soudains) suggèrent que l'on observe bien une production de monoxyde d'azote et de ses dérivés au cours de tels événements brefs et non pas une simple diffusion du contenu. En effet, un relargage par diffusion devrait donner, du fait du filtrage diffusif, une mesure très lissée sans pics à montée rapide comme observé sur la figure 4. L'analyse de ces réponses cellulaires à différents potentiels, sélectifs de l'oxydation de plusieurs dérivés de $O_2^{\circ-}$ et NO° (H_2O_2 , $ONOO^-$, NO_2^- et NO°), a permis de déterminer la composition et les quantités des espèces mises en jeu. Ces résultats ont démontré que l'activation d'enzymes de type NO synthases inductibles était responsable de la production initiale de NO° , et que du peroxy-nitrite était bien formé *in situ* dans chaque vésicule. Ces études démontrent donc le très fort intérêt de la méthode de synapse artificielle *via* l'analyse

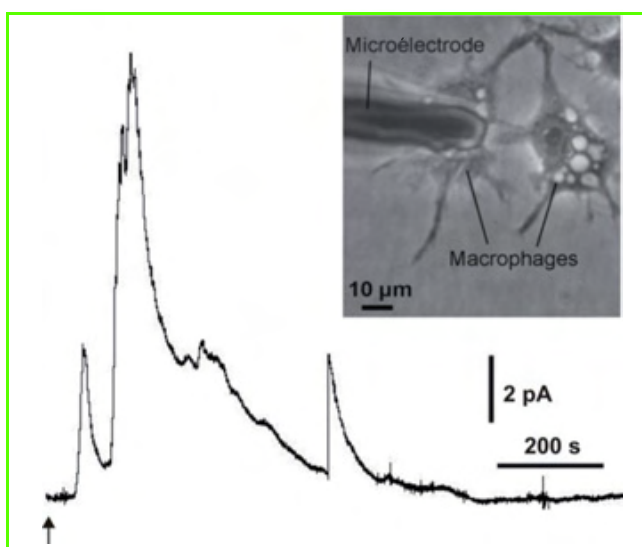


Figure 4 - Détection des espèces réactives produites par un macrophage au cours d'une réponse immunitaire.

Composition de la réponse cellulaire (flux des espèces) : 9 fmol/h de NO° , 8 fmol/h de $ONOO^-$, 4 fmol/h de NO_2^- .

qu'elle permet de chaque événement de libération et production de molécules réactives du stress oxydant et nitrant sur une cellule placée en condition d'activation [14].

Détection d'un vasodilatateur du cerveau (le monoxyde d'azote) émis par un neurone unique

De manière générale, la cellule, pour effectuer ses réactions métaboliques, utilise de l'énergie sous forme de glucose et d'oxygène et élimine du gaz carbonique. Elle trouve les premiers dans le sang : le glucose est issu des aliments et l'oxygène des poumons, et élimine aussi le dernier, le CO_2 , *via* la circulation sanguine. Or le cerveau consomme environ 25 % de notre énergie et son autonomie est limitée à quelques minutes. Ses réserves énergétiques et son fonctionnement sont par conséquent très tributaires d'un afflux de glucose et d'oxygène, donc de sang, proportionné à son activité. Cette autonomie limitée est contrebalancée par le phénomène nommé « couplage neurovasculaire », en l'occurrence la régulation de la distribution du flux sanguin cérébral localement et en fonction de l'activité neuronale des différentes zones du cerveau. En médecine, les techniques d'imagerie cérébrale exploitent d'ailleurs cette relation proportionnelle entre afflux de sang et activité neuronale. Avant les études présentées ici, les neurones en activité étaient supposés réguler ces flux sanguins en produisant eux-mêmes les agents vasodilatateurs, dont le NO° , nécessaires au maintien de leur activité [15]. L'idée que le gaz NO° pouvait être un messenger intercellulaire dans le système nerveux central provient des travaux effectués en 1988 par l'équipe de J. Garthwaite au Royaume-Uni [16]. Ces travaux ont élargi le concept de neurotransmission chimique classique car le NO° n'est pas stocké dans des vésicules comme c'est le cas des neurotransmetteurs « classiques », mais serait fabriqué pour l'occasion au moment où son émission est nécessaire. Celui-ci diffuse rapidement à travers les membranes ; il franchirait l'espace interneuronal et pénétrerait dans les cellules voisines. Néanmoins, la réalité de ce concept reposait sur une relation de cause à effet plutôt que sur une mise en évidence réelle *in situ* du flux de NO° et de son couplage avec la vasodilatation.

La détection et le titrage du NO° dans les systèmes biologiques est un enjeu analytique majeur au regard de la diversité des rôles de ce gaz dans les processus physiologiques fondamentaux (contrôle du flux sanguin, neurotransmission, stress oxydatif...). Il existe des méthodes indirectes de dosage du NO° par titrage de ses métabolites (absorptiométrie selon la méthode de Griess, chromatographie en phase liquide, électrophorèse capillaire, chimioluminescence pour les nitrites ou nitrates, fluorescence pour les nitrites, la RPE...), mais seules les méthodes électrochimiques au moyen de microélectrodes permettent la mesure directe, rapide et *in situ* du NO° , avec des sensibilités de l'ordre du nanomolaire. Il peut s'agir des microélectrodes de type Clark, fondées sur la présence d'une membrane sélective au NO° . Leur principe repose sur une séparation des espèces gazeuses à détecter par diffusion à travers une membrane perméable aux gaz. Ainsi la détection s'affranchit des interférents à la mesure du NO° , principalement les anions nitrites. En 1990, K. Shibuki a été le premier à proposer l'utilisation de ce type d'électrode pour détecter le monoxyde d'azote dans le cerveau [17]. L'autre option consiste à modifier la surface de l'électrode (par un complexe métallique de type porphyrine

par exemple) permettant l'oxydation catalytique du NO° . Ce type d'électrodes fait appel à des complexes métalliques immobilisés directement à leur surface et qui réalisent la complexation des substrats à détecter, ainsi que des réactions de médiation ou de catalyse électrochimique. Il est possible d'immobiliser ces complexes métalliques dans des matrices minérales comme des zéolithes ou des argiles, dans des films conducteurs comme les polypyrroles, ou enfin de les déposer sur la surface de l'électrode de par leur propre nature polymérisable. Un exemple de ce type de complexe permettant de réaliser ces réactions est donné par les métalloporphyrines. T. Malinski et Z. Taha ont ainsi présenté pour la première fois en 1992 une électrode fonctionnelle, fondée sur ce dernier modèle, permettant la détection électrochimique du NO sur cellule unique [18-19].

Dans le contexte du couplage neurovasculaire, l'électrochimie sur ultramicroélectrode peut donc apporter des précisions supplémentaires très importantes. En collaboration avec l'équipe du Pr. Jean Rossier de l'ESPCI à Paris, nous avons mesuré au moyen d'une microélectrode dans une coupe de tissu de cervelet *ex vivo* la production neuronale du NO° , et corrélié sa cinétique de production à la réactivité vasculaire des microvaisseaux de ce tissu par mesure vidéomicroscopique. La mesure électrochimique est effectuée grâce à une microélectrode de carbone platine de diamètre $5\ \mu\text{m}$. Il est à noter qu'au-delà de la localisation micrométrique de la mesure, cette faible taille minimise le caractère intrusif du capteur dans le tissu. La platination de la pointe de la fibre de carbone augmente la sensibilité de la microélectrode vis-à-vis du NO° . La microélectrode est insérée à quelques micromètres de profondeur, au contact d'un neurone, dans une tranche de cervelet de rat de $300\ \mu\text{m}$ d'épaisseur perfusée par un tampon qui mime le liquide céphalo-rachidien contenu dans le cerveau (pH 7,4, température ambiante).

La méthode électrochimique de mesure des variations de flux de NO° dans la tranche de cervelet est l'ampérométrie à potentiel constant par rapport à une électrode de référence Ag/AgCl. Le courant recueilli reflète alors le flux de NO° émis par le neurone au cours du temps. Par ailleurs, la sécrétion peut être déclenchée par voie pharmacologique (perfusion de l'ensemble des neurones de la tranche placée dans la chambre d'enregistrement par une solution contenant un activateur comme le NMDA – acide *N*-méthyl-*D*-aspartique) ou électrophysiologique (stimulation électrique d'un neurone unique par patch-clamp). Ces différentes stimulations ont pour but de provoquer, entre autres, une entrée de calcium dans le neurone, et par conséquent de stimuler des enzymes synthétisant le NO° (les NO synthétases neuronales, dépendantes du calcium). Suite à la stimulation, le NO° est donc libéré par un ou plusieurs neurones, selon la méthode de stimulation, et diffuse vers la microélectrode où il est détecté par son oxydation monoélectronique.

Cette détection ampérométrique du NO° étant combinée à un suivi par vidéomicroscopie du diamètre des microvaisseaux de la tranche de cervelet, le lien entre production de NO° et dynamique vasculaire a pu en outre être établi. Les vaisseaux étudiés ici ont un diamètre de 8 à $30\ \mu\text{m}$ et sont localisés à une distance inférieure à $40\ \mu\text{m}$ de un ou plusieurs neurones pouvant être stimulés. Leur dilatation provoquée par le flux de NO° se limite à des zones où leur diamètre est restreint dans l'état au repos (voir *figure 5*).

Les signaux ampérométriques obtenus présentent la forme d'une « marche » de courant. La production de NO° est directement reliée cinétiquement à la durée de la stimulation, de l'ordre de quelques minutes, et ne

correspond donc pas à un appauvrissement énergétique de la cellule dans les conditions de travail. Les valeurs moyennes des flux de NO° mesurés par les microélectrodes de carbone platine et de l'analyse du comportement vasculaire des microvaisseaux figurent dans le *tableau* qui résume les résultats obtenus pour les différents types de stimulation. On observe ainsi que l'amplitude de la réponse de dilatation croît avec le flux de NO° mesuré mais ne lui est pas proportionnelle, ce qui établit le lien entre les deux mais indique vraisemblablement une saturation ou une cinétique vasculaire complexe.

L'étude du couplage neurovasculaire réalisée au cours de ce travail constituait d'une part un enjeu analytique majeur car il a offert, pour la première fois, une détection ampérométrique par microélectrode *in situ*, *i.e.* directement dans un tissu, du NO° produit par un neurone unique stimulé par électrophysiologie, ce qui était *a priori* difficile à réaliser en termes de sensibilité de la mesure et restait de ce fait uniquement une hypothèse vraisemblable avant ce travail. D'autre part, il a permis de mettre en lumière le phénomène

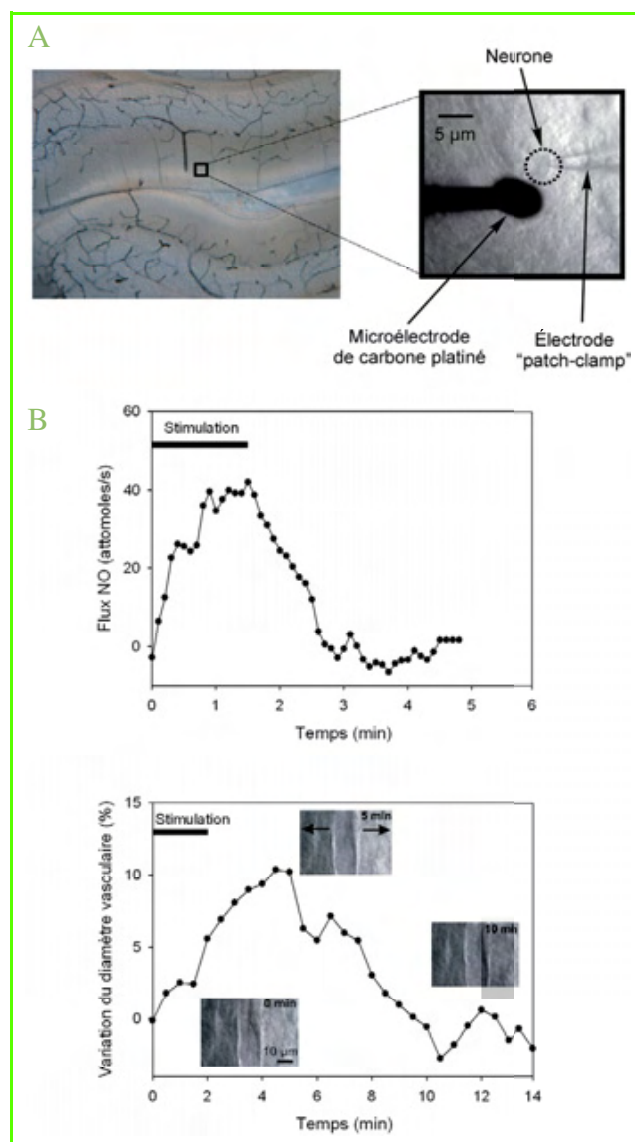


Figure 5 - Détection du NO dans un tissu cérébral.

A) Gauche : vue de dessus du tissu cérébral ; droite : configuration expérimentale de la mesure ampérométrique avec une stimulation neuronale électrophysiologique. B) Haut : production de NO par un neurone unique ; bas : dilatation concomitante d'un vaisseau.

Tableau - Récapitulatif des résultats obtenus lors de la mesure du NO^o par microélectrode de carbone platiné dans une tranche de cervelet de rat.

Les différentes stimulations (trois types) ont donné lieu à un flux de NO^o mesuré et à une dilatation de microvaisseaux de la tranche de cervelet.

Origine de la production de NO ^o dans la tranche	Types de stimulation		Flux de NO ^o (femtomo/s)	Dilatation de la zone restreinte des microvaisseaux (%)
Exogène	Donneur de NO ^o	DEA NONOate 100 µM	0,75	86
Endogène	Pharmacologique	NMDA 100 µM	0,15	45
Endogène	Électrophysiologique	Patch-clamp	0,04	10

biologique primordial qu'est le couplage neurovasculaire et le lien entre production de NO^o et réactivité vasculaire.

Les travaux présentés dans cet article ont été réalisés au sein de l'UMR 8640, du CNRS et du département de Chimie de l'ENS ; S. Arbault a rejoint depuis l'UMR 5255 (Université de Bordeaux 1). Le travail présenté sur la vasodilatation a été réalisé en collaboration avec l'équipe de Jean Rossier (UMR 7637, ESPCI).

Références

- [1] Amatore C., Arbault S., Guille M., Lemaître F., Electrochemical monitoring of single cell secretion: vesicular exocytosis and oxidative stress, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, p. 2585.
- [2] Stulik K., Amatore C., Holub K., Marecek V., Kutner W., Microelectrodes. Definitions, characterization and applications (Technical report), *Pure Appl. Chem.*, **2000**, *72*, p. 1483.
- [3] Amatore C., Maisonhaute E., When voltammetry reaches nanoseconds, *Anal. Chem.*, **2005**, *77*, p. 303A.
- [4] Amatore C., Maisonhaute E., Schollhorn B., Molecular electrochemistry pushed to its limits: from nanosecond kinetics to the dynamic study of nanometric objects, *L'Act. Chim.*, **2008**, *320-321*, p. 69.
- [5] Finkel T., Oxidant signals and oxidative stress, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **2003**, *15*, p. 247.
- [6] Halliwell B., Gutteridge J.M.C., *Free Radicals in Biology and Medicine*, University Press, Oxford, **2007**.
- [7] Palmer R.M.J., Ashton D.S., Moncada S., Vascular endothelial-cells synthesize nitric-oxide from L-arginine, *Nature*, **1988**, *333*, p. 664.
- [8] Amatore C., Arbault S., Bruce D., de Oliveira P., Erard M., Vuillaume M., Analysis of individual biochemical events based on artificial synapses using ultramicroelectrodes: cellular oxidative burst, *Faraday Discuss.*, **2000**, *116*, p. 319.
- [9] Amatore C., Arbault S., Bouton C., Coffi K., Drapier J.C., Ghandour H., Tong Y.H., Monitoring in real time with a microelectrode the release of reactive oxygen and nitrogen species by a single macrophage stimulated by its membrane mechanical depolarization, *ChemBioChem*, **2006**, *7*, p. 653.
- [10] Amatore C., Arbault S., Bouret Y., Cauli B., Guille M., Rancillac A., Rossier J., Nitric oxide release during evoked neuronal activity in cerebellum slices: detection with platinized carbon-fiber microelectrodes, *ChemPhysChem*, **2006**, *7*, p. 181.
- [11] Rancillac A., Rossier J., Guille M., Tong X.K., Geoffroy H., Amatore C., Arbault S., Hamel E., Cauli B., Glutamatergic control of microvascular tone by distinct GABA neurons in the cerebellum, *J. Neurosci.*, **2006**, *26*, p. 6997.
- [12] Amatore C., Arbault S., Bruce D., de Oliveira P., Erard M., Vuillaume M., Characterization of the electrochemical oxidation of peroxytrinitrate: relevance to oxidative stress bursts measured at the single cell level, *Chemistry-A European Journal*, **2001**, *7*, p. 4171.
- [13] Kelm M., Dahmann R., Wink D., Feelisch M., The nitric oxide superoxide assay - Insights into the biological chemistry of the NO/O₂⁻ (center dot) interaction, *J. Biol. Chem.*, **1997**, *272*, p. 9922.
- [14] Amatore C., Arbault S., Bouton C., Drapier J.C., Ghandour H., Koh A.C.W., Real-time amperometric analysis of reactive oxygen and nitrogen

species released by single immunostimulated macrophages, *ChemBioChem*, **2008**, *9*, p. 1472.

- [15] Yang G., Huard J.M.T., Beitz A.J., Ross M.E., Iadecola C., Stellate neurons mediate functional hyperemia in the cerebellar molecular layer, *J. Neurosci.*, **2000**, *20*, p. 6968.
- [16] Garthwaite J., Charles S.L., Chesswilliams R., Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain, *Nature*, **1988**, *336*, p. 385.
- [17] Shibuki K., An electrochemical microprobe for detecting nitric-oxide release in brain-tissue, *Neuroscience Research*, **1990**, *9*, p. 69.
- [18] Malinski T., Taha Z., Nitric-oxide release from a single cell measured *in situ* by a porphyrinic-based microsensor, *Nature*, **1992**, *358*, p. 676.
- [19] Bedioui F., Villeneuve N., Electrochemical nitric oxide sensors for biological samples - Principle, selected examples and applications, *Electroanalysis*, **2003**, *15*, p. 5.



C. Amatore



S. Arbault



M. Guille

Christian Amatore

(auteur correspondant) est directeur de recherche de classe exceptionnelle au CNRS (École Normale Supérieure)* et membre de l'Académie des sciences.

Stéphane Arbault

est chargé de recherche au CNRS à l'Institut des Sciences moléculaires de Bordeaux**.

Manon Guille et Frédéric Lemaître

sont maîtres de conférences à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris 6)*.



F. Lemaître

* Laboratoire Pasteur, École Normale Supérieure, CNRS UPMC, Département de Chimie, 24 rue Lhomond, F-75231 Paris Cedex 05.

Courriels : christian.amatore@ens.fr, manon.guille@ens.fr, frederic.lemaître@ens.fr

** Groupe Nanosystèmes Analytiques, Institut des Sciences Moléculaires, UMR 5255, ENSCBP, Université de Bordeaux 1, 16 avenue Pey Berland, F-33607 Pessac.

Courriel : stephane.arbault@enscbp.fr

La chimie supramoléculaire et ses formes modernes

Nouveaux matériaux et nouveaux progrès dans la marche de la chimie vers la conquête du vivant, à la lumière des travaux de Jean-Marie Lehn et de ses collaborateurs

Paul Rigny

Résumé Introduit dans les années 70, le concept de chimie supramoléculaire s'est enrichi depuis en plusieurs étapes chaque fois marquées par la création de nouveaux objets chimiques – en particulier dans le domaine des matériaux et dans celui des sciences de la vie – et par l'ouverture de nouvelles perspectives vers la conquête de la matière complexe. Cette « success story », celle de Jean-Marie Lehn et de ses collaborateurs, est évoquée dans cet article en introduction à quelques beaux exemples expérimentaux.

Mots-clés Chimie supramoléculaire, reconnaissance moléculaire, auto-organisation, matériaux adaptatifs.

Abstract **Supramolecular chemistry and its modern developments**
Since the 70's when it was introduced, the concept of supramolecular chemistry underwent several mutations each of them illustrated by new chemical objects – in particular in the fields of material and life sciences – and new conceptual perspectives towards the understanding of complex matter. This "success story", that of Jean-Marie Lehn and his co-workers, is briefly recalled in this article as an introduction to the presentation of beautiful experimental results.

Keywords **Supramolecular chemistry, molecular recognition, self-organisation, adaptative materials.**

La chimie supramoléculaire ouvre aujourd'hui à la chimie les plus hautes ambitions imaginables : la conquête de la matière complexe et même de la matière vivante. Il est indispensable à tout chimiste de lire les publications récentes de Jean-Marie Lehn qui retracent cette aventure scientifique en en faisant ressortir la richesse et les visions d'avenir (voir par exemple [1]). Dans ce numéro spécial sur les belles contributions actuelles des laboratoires, *L'Actualité Chimique* veut présenter dans ce chapitre des résultats obtenus dans la ligne de ces concepts de la chimie supramoléculaire. Après les quelques pages de résumé (à grands traits) de la démarche scientifique générale, le lecteur découvrira dans les articles suivants des retombées inattendues sur les matériaux et sur la biochimie.

Origines

La synthèse du cryptate de potassium, publiée en 1969 [2], avait étonné et ravi les chimistes. Cette molécule en effet n'apparaissait « pas comme les autres » du fait de deux caractéristiques : elle est la réunion de deux entités, l'ion K^+ et le crypt, qui existent chacune séparément ; ces entités gardent leur identité au point que dans certaines conditions leur couplage se fait et se défait dans un équilibre dynamique rapide. Ces propriétés se rattachent au rôle des « forces faibles » dans des liaisons chimiques (forces de van der Waals, liaisons hydrogène, interactions électrostatiques, liaisons de coordination dans certains cas) : le cryptate existe bien comme objet moléculaire, mais la liaison entre l'ion potassium et le crypt ne doit rien à la liaison covalente. Cette situation n'est pas une curiosité isolée ; au contraire,

les travaux des années suivantes ont mis au jour son caractère général et la puissance du concept de « reconnaissance moléculaire ». C'était la naissance d'une nouvelle branche de la chimie que Jean-Marie Lehn, en 1978, baptisait « chimie supramoléculaire » [3].

Aujourd'hui, l'étonnement premier devant ces nouveaux objets moléculaires s'est atténué, mais s'est vite vu remplacé par d'autres. Au colloque « systèmes moléculaires organisés » (SMO) que nous avons organisé à Bordeaux en 1991, J.-M. Lehn avait ainsi mis l'accent sur les capacités des mécanismes d'auto-assemblage qui reposent sur la reconnaissance moléculaire. Ces mécanismes sont déjà à l'œuvre dans les éthers couronnes ou les cryptates pour donner naissance – en quelque sorte « naturellement » – à de nouveaux objets moléculaires, mais l'étude en a été depuis poursuivie et généralisée à travers plusieurs étapes dont chacune a ouvert de nouvelles perspectives conceptuelles, créé de nouveaux objets, suggéré de nouvelles applications dans le domaine des matériaux ou dans celui des sciences du vivant.

Une clé pour appréhender la chimie supramoléculaire : la reconnaissance moléculaire

L'association d'éléments moléculaires par forces faibles (c'est-à-dire par des forces qui les perturbent peu) n'est pas incompatible avec la formation d'édifices de configurations géométriques définies : il suffit pour cela de choisir judicieusement les constituants moléculaires (position des

atomes coordinants par exemple ou susceptibles d'entrer en liaison hydrogène). Cette situation suggère un langage imagé ; chaque élément a « reconnu » l'autre et s'est associé avec lui : c'est le concept de « reconnaissance moléculaire » qui fournit un accès vers la compréhension de la formation de systèmes moléculaires organisés [5].

Notre connaissance des forces intermoléculaires est suffisante pour prévoir les traits structuraux qui vont gouverner la reconnaissance moléculaire. L'image de l'interaction clé-serrure est utilisée : un site « clé » est fixé sur une molécule, un site « serrure » sur une autre : on a créé les conditions d'un assemblage. On sait que le fonctionnement des enzymes peut se décrire par un tel processus : c'est cette propriété que le chimiste confisque, adopte et adapte. Réaliser la validité de ces mécanismes de liaison et les conditions de leur mise en œuvre, c'est s'ouvrir le chemin de la constitution de matière moléculaire complexe. Ainsi si plusieurs sites clés (ou serrures) sont portés par une même molécule, des édifices complexes, impliquant plusieurs (voire de nombreux) composants moléculaires de départ peuvent se former et donner des assemblages complexes (bi- ou tridimensionnels par exemple). La *figure 1* schématise de tels exemples par la formation de grilles 2X2, 3X3 ou 4X4 à partir de brins possédant 2, 3 ou 4 unités complexantes.

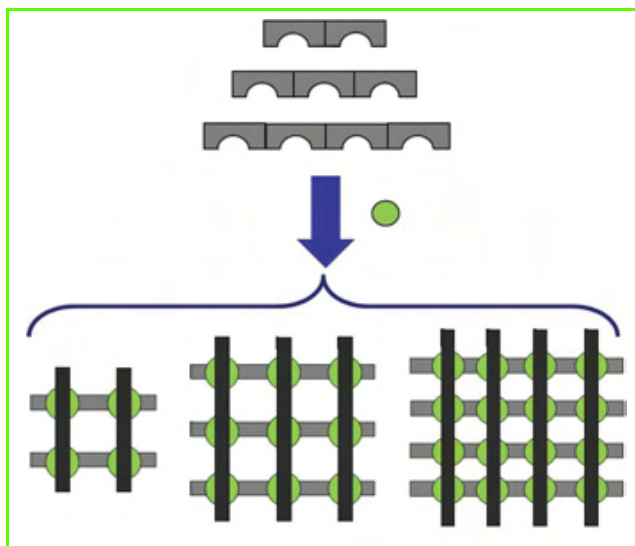


Figure 1 - Exemple de l'auto-assemblage en grilles d'architectures métallo-supra (d'après [5]).

La puissance des liaisons fragiles

Faibles par nature, atténuées encore par les interactions des substrats avec les molécules de solvant, les liaisons entre les molécules de la chimie supramoléculaire se font et se défont constamment, de façon réversible et avec des cinétiques rapides (les temps caractéristiques peuvent aller de la microseconde à environ la milliseconde en solvant fluide et croissent rapidement avec la viscosité). La liaison rompue, mais le solvant étant animé de sa fluidité propre, c'est peut-être un nouvel accepteur qui se présente ; c'est peut-être une liaison différente qui va se former... puis se redéfaire. Au bout du compte, ce sont les liaisons les plus stables qui vont être privilégiées – elles seront statistiquement plus nombreuses. La *figure 2* décrit un mélange d'hélicates formés à partir de ligands tritopiques et d'ions métalliques

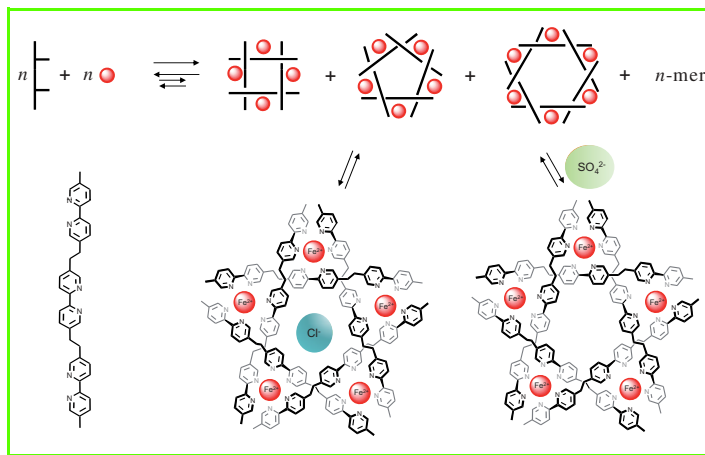


Figure 2 - Exemples des hélicates qui « choisissent » leur structure en fonction de l'anion présent (Cl⁻ ou SO₄²⁻) (d'après [5]).

à coordination octaédrale ; selon l'anion présent (ici Cl⁻ ou SO₄²⁻), un assemblage ou un autre apparaît.

J.-M. Lehn a nommé « auto-organisation avec sélection » ce processus intimement dépendant des propriétés dynamiques du milieu par lequel le système « choisit » de former l'assemblage qui minimise son énergie.

Intrinsèquement, il règne dans ces systèmes un haut niveau de « désordre » : les associations entre molécules étant d'énergies très voisines (car les différences entre elles proviennent de liaisons peu énergétiques), il va en coexister une très grande variété : on a affaire à une véritable *bibliothèque combinatoire dynamique* (CDL, « constitutional dynamic library »), composée des molécules de base et de toutes les associations résultant des interactions faibles entre elles, dans des proportions imposées par leurs énergies et leurs concentrations respectives [5]. Mais le chimiste a la maîtrise des paramètres externes (par exemple la température ou l'application d'un champ électrique induisant une transition vers un cristal liquide) ou internes par l'ajout d'effecteurs chimiques (un sel, un acide, un métal coordinant). Le voilà capable de conduire l'évolution de la bibliothèque dynamique vers l'état final qu'il recherche. La *figure 3* illustre comment la présence d'un ion métallique approprié peut forcer l'évolution de la bibliothèque dynamique vers la structure privilégiée par la thermodynamique (ici la grille 2X2).

Ces approches enrichissent l'éventail des méthodes accessibles au chimiste. Elles peuvent être mises à profit



Figure 3 - Exemple de la bibliothèque de filaments hélicoïdaux sous l'effet de l'ajout d'un métal coordinant (d'après [5]).

dans nombre de travaux de synthèses nouvelles et par exemple dans la recherche de nouveaux médicaments. Une bibliothèque dynamique s'étant formée par le mélange de quelques composants moléculaires – et non pas par la synthèse de tous ses constituants –, le composant moléculaire ajouté va venir lui-même se servir en provoquant la formation de l'assemblage le plus stable. La contribution de l'équipe de N. Winssinger (p. 42) montre comment l'exploration d'un monde de synthèse analogue au monde biologique peut être mise en œuvre par l'application de ces concepts : des rêves ou des fantasmes en marche !

Ce n'est qu'en fonction du processus que le chimiste aura voulu mettre en œuvre qu'on pourra éventuellement parler « d'organisation » – en particulier quand les concentrations sont assez fortes pour favoriser les associations – et ouvrir la voie à la fabrication de nouveaux édifices moléculaires. Les propriétés mentionnées de la dynamique des liaisons faibles de se détruire et se reconstruire incessamment peuvent être utilisées pour construire les assemblages les plus étonnants, comme si la seule limite était celle de l'imagination du chimiste. On verra plus loin des exemples de réseaux moléculaires cristallisés (la tectonique moléculaire) réalisés par l'équipe de M.W. Hosseini grâce à ces concepts (p. 36).

Matériaux : les étonnants polymères dynamiques !

Les concepts de la chimie supramoléculaire et de l'auto-organisation conduisent à des développements naguère insoupçonnés dans le domaine des matériaux et pour lesquels on peut déjà faire état d'applications pratiques (voir article de L. Bouteiller, p. 54). Les développements sont particulièrement actifs en chimie supramoléculaire des polymères [6], où nous sommes conduits, selon le choix des monomères qu'on insère dans les chaînes, selon leur type de liaison, leur capacité à se fixer à deux ou à trois chaînons, par liaison hydrogène ou par les propriétés de métaux coordinaux, à découvrir des propriétés étonnantes et prometteuses. La *figure 4* montre ainsi une image obtenue par microscopie électronique de structures hélicoïdales formées selon un mécanisme de reconnaissance moléculaire, à partir de monomères constitués d'un cœur du type « acide

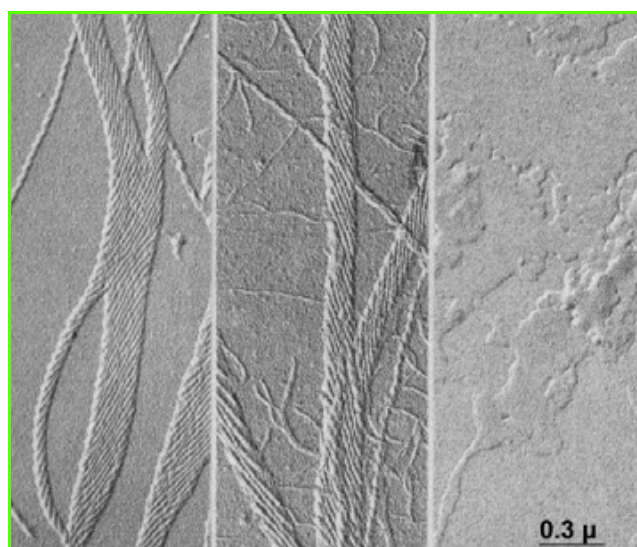


Figure 4.

tartrique» lié à deux groupes porteurs de triples liaisons hydrogène dérivés de la 2,6-diaminopyridine (P) et de l'uracile (U).

Un autre exemple, parmi une multitude de possibilités, est celui de la formation par auto-assemblage de nanotubes inorganiques dont les images par microscopie électronique sont représentées sur la *figure 5*. Ils sont formés par l'addition d'ion Cu(I) de $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ à une solution de ligands dérivés de l'acide tartrique.

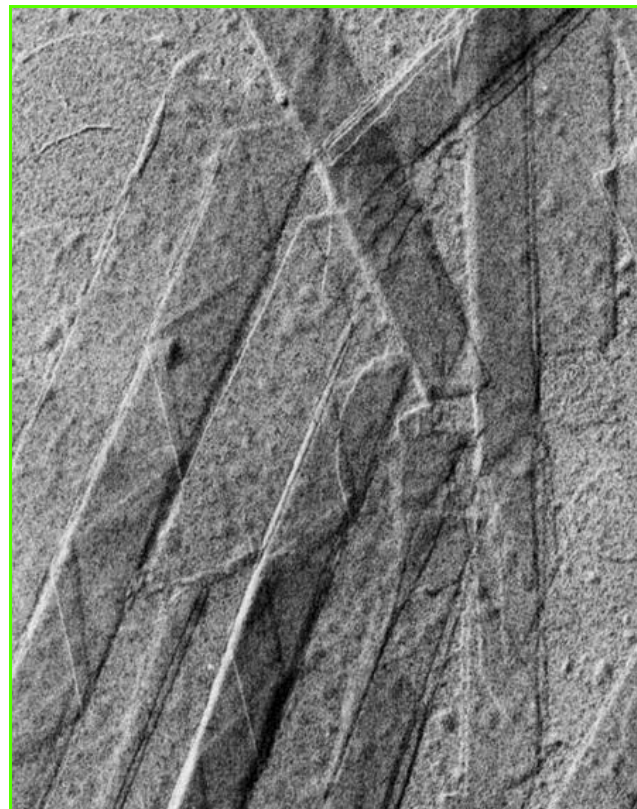


Figure 5 - Le diamètre d'un tube est d'environ 0,2 µ.

La panoplie du choix des composants de départ de ces synthèses supramoléculaires conduit à une variété infinie d'arrangements structuraux possibles. Elle peut être mise à profit pour conférer aux produits fabriqués une variété de propriétés surprenantes : c'est un nouveau monde des matériaux qui s'ouvre. Un bel exemple est celui des matériaux autoréparants, ces matériaux capables de réparer spontanément les dommages résultant de diverses agressions (la chaleur, la lumière, les agresseurs chimiques...) (voir article de L. Leibler *et coll.*, p. 49). Cette propriété étonnante est obtenue par l'insertion dans les chaînes polymères de monomères comportant des groupes fonctionnels complémentaires permettant la reconnaissance moléculaire entre eux. Lorsqu'elles sont sans partenaires, ce qui arrive nécessairement au cours du processus de rupture-réassemblage, elles peuvent se lier à une chaîne voisine de leur chaîne d'origine, pour peu que celle-ci offre à ce moment là le bon groupe complémentaire. Une chaîne ou un groupe de chaînes rompues trouvant ainsi de nouveaux partenaires de liaison chimique : il s'agit bien d'un processus d'autoréparation.

La propriété de ces polymères de se constituer par auto-assemblage et leur capacité – résultat du caractère labile des liaisons faibles et application directe de la thermodynamique – de « choisir » leur composition en fonction des conditions chimiques (présence ou non de tel ou tel monomère potentiel

présent, de tel ou tel ion coordinant, etc.) ou physiques (température, champ électrique ou magnétique comme pour l'apparition de structures cristallines liquides, etc.) les fait qualifier de *matériaux adaptatifs*. Cette expression anthropomorphe ne retire rien au chimiste qui est celui qui « programme » le système en choisissant soigneusement la composition chimique du milieu pour en obtenir les propriétés d'ajustement (d'adaptation) aux conditions variables qu'il lui prévoit [7].

Conclusion : la chimie conquiert la matière vivante !

La chimie supramoléculaire et les concepts qui en ont été dérivés ont non seulement enrichi mais transformé notre vision du rôle de la chimie dans la compréhension de la vie : la « matière complexe » qu'elle permet d'appréhender et de simuler, c'est au bout du compte la matière vivante. Il ne faut plus limiter la chimie à la description du fonctionnement des êtres vivants, ni même à l'invention d'effecteurs qui viennent le modifier, car vraiment elle se projette dans une autre dimension, celle qui concerne les cellules, les tissus, les organes, les organismes, plus loin que dans la compréhension de leur fonctionnement, dans celle de leur croissance et même leur évolution. Il s'agit d'un véritable changement de paradigme.

C'est un plaisir d'emprunter ici à J.-M. Lehn l'étonnante conclusion qu'il a lui-même empruntée à nul autre que... Léonard de Vinci [1] : « *Where nature finishes to produce its own species, man begins, using natural things, in harmony with this very nature, to create (synthesize!) an infinity of (non-living and living!) species.* »

Deux remarques additionnelles tout de même : la présentation « conceptuelle » qui est faite du domaine de la chimie supramoléculaire et de ses prolongements ne doit pas occulter la face immergée de l'iceberg. Tous les travaux sur lesquels elle est construite sont d'une chimie formidablement avancée : la connaissance fine des liaisons chimiques – en particulier des liaisons faibles –, de leur thermodynamique, de leur stéréochimie, de leur cinétique, est le pré-requis qui permet la sélection des composants capables de déployer les remarquables propriétés recherchées. De même, il est certainement clair au lecteur qu'un travail considérable de caractérisation des systèmes au niveau moléculaire (composition, tailles des assemblages, longueurs des chaînes, structures, etc.) est nécessaire et doit faire appel aux techniques les plus avancées de la chimie d'aujourd'hui. Les créations d'objet dont il s'agit sont le fruit du haut degré de maturité qu'a atteint la chimie, et demandent des chimistes qui en ont intégré toutes les sophistications.

La deuxième réflexion s'élabore sur l'intuition de Léonard de Vinci : il est indispensable de rapprocher la chimie de la nature chimique et physico-chimique des organismes ou d'abord des organes du monde vivant. Ceux-ci sont par exemple dotés de membranes qui les définissent mais qui sont perméables, influençables en interactions constantes – allers et retours, « du et vers » – avec le milieu extérieur. Ces organes fonctionnent par des processus chimiques et certes ceci est bien compris, et depuis longtemps. Mais ils peuvent évoluer – la croissance, la maladie, voire l'évolution des espèces – et cela c'est aussi *via* des processus chimiques moléculaires et supramoléculaires : cet aspect, on ne l'a pas encore bien réalisé [8] !

La chimie n'est pas seulement ce qui décrit le fonctionnement du vivant, elle est ce qui décrit « complètement » l'être vivant : rien ne peut se passer chez lui qui ne passe par des molécules, des excitations chimiques, des réactions chimiques – rien, pas même son adaptation dans l'environnement, pas même sa naissance, pas même sa mort. La chimie, que J.-M. Lehn libère de son statut traditionnel d'intercesseur pour la compréhension du monde vivant pour en faire l'arbitre de l'évolution des espèces, est donc, plus que nous ne le réalisons, la clé de la vie.

Références

- [1] Lehn J.-M., Par delà la synthèse : l'auto-organisation, *C.R. Chimie*, **2010**, sous presse. Disponible en ligne depuis le 10 mars 2010.
- [2] a) Dietrich B., Lehn J.-M., Sauvage J.-P., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, p. 2885 ; b) *ibid.* p. 2889.
- [3] Lehn J.-M., Nobel Lecture, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, p. 89.
- [4] a) Colloque « Systèmes moléculaires organisés », Bordeaux, **1991** – l'un des « grands colloques de prospective » du Ministère de la Recherche et de la Technologie ; b) *De la matière au vivant : les systèmes moléculaires organisés*, publié sous la direction de P. Rigny, Images de la Recherche, CNRS, Paris, **1994**.
- [5] Lehn J.-M., *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, p. 151.
- [6] Lehn J.-M., *Polym. Int.*, **2002**, 51, p. 825.
- [7] Lehn J.-M., *Prog. Polym. Sci.*, **2005**, 30, p. 814.
- [8] Lehn J.-M., Vers la matière complexe - Chimie supramoléculaire et auto-organisation, *Le Débat*, **2008**, 152, p. 116.



Paul Rigny

est rédacteur en chef de *L'Actualité Chimique**.

* SCF, 28 rue Saint-Dominique, F-75007 Paris.

Courriel : paul.rigny@actualitechimique.org
www.lactualitechimique.org

Ressources nationales de chimie

www.educnet.education.fr/rnchimie



RNChimie (Ressources nationales de chimie) est un site destiné aux enseignants des lycées généraux et technologiques, des BTS et des CPGE. Vous y trouverez plus de 600 protocoles de travaux pratiques, des recommandations pédagogiques, des cours, des exercices, des présentations sous forme de diaporamas télé-chargeables, des fiches techniques de TP, des informations relatives à la sécurité mais aussi de l'histoire des sciences, des informations et des données sur les techniques spectroscopiques et chromatographiques dont des données expérimentales directement utilisables. Vous y trouverez également des cours, TD et applications sur les plans d'expérience (mathématiques), des cours et exercices de génie chimique, des exemples de TP basés sur la démarche d'investigation.

**RNChimie, c'est 600 pages web,
700 fichiers doc/zip, 930 documents pdf
et des dizaines de diaporamas à votre disposition !**

© Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche - Direction de la Technologie - SDTICE

La tectonique moléculaire

Des complexes hôte-substrat aux architectures complexes

Mir Wais Hosseini

Résumé La tectonique moléculaire, une approche à l'intersection de la chimie supramoléculaire et de la chimie moléculaire de l'état solide, s'intéresse à la formation de réseaux moléculaires, architectures périodiques de grande taille, à l'état cristallin. Elle utilise des processus itératifs de reconnaissance moléculaire entre tectons complémentaires (briques de construction actives) pour générer des architectures complexes par auto-assemblage. Cette approche, en considérant le cristal moléculaire comme une hypermolécule, permet non seulement d'analyser et de décrire les cristaux en termes de réseaux, mais également de concevoir des réseaux moléculaires par la conception de tectons et nœuds d'assemblage qui sont des motifs de reconnaissance entre les tectons.

Mots-clés Tectonique moléculaire, chimie supramoléculaire, cristal, réseaux moléculaires, auto-assemblage.

Abstract **Molecular tectonics: complex architecture by self-assembly processes**
Molecular tectonics, an approach at the intersection between supramolecular chemistry and molecular solid state chemistry, deals with the formation of molecular networks, large size periodic architectures, in the crystalline phase. This approach exploits iterative recognition events between complementary tectons (active construction units) for the formation of complex architecture by self-assembly processes. This approach, by considering a crystal as a hypermolecule, not only permits to analyse and describe crystals as molecular networks, but in addition, allows to conceive molecular networks by the design of tectons and assembling nodes which are recognition motifs between them.

Keywords Molecular tectonics, supramolecular chemistry, crystal, molecular networks, self-assembly.

Chimie supramoléculaire, auto-assemblage et matériaux

Les perspectives qu'offre la chimie supramoléculaire [1] orientée vers la construction contrôlée d'assemblages moléculaires finis ou infinis de grande taille sont immenses. Le panorama rapide et non exhaustif décrit ci-après a pour finalité de susciter une réflexion sur un domaine de recherche en expansion qui a pour objet l'élaboration de nouveaux systèmes moléculaires organisés, dont les propriétés comme la préparation sont contrôlées par la maîtrise des interactions intermoléculaires.

Des molécules aux matériaux et dispositifs intelligents

L'Homme cherche depuis toujours à puiser dans son environnement la matière pour la transformer en nouveaux matériaux répondant à ses besoins. Le terme « matériaux » signifie ici une matière élaborée répondant à une nécessité ou à un besoin de propriétés spécifiques. Aujourd'hui, le besoin de miniaturisation atteint l'échelle moléculaire. Ce monde microscopique est précisément celui de la chimie. Le contrôle et la manipulation de la matière à cette échelle requièrent une grande maîtrise des méthodes d'organisation moléculaire permettant de contrôler les positions relatives des molécules et des atomes à l'échelle du nanomètre.

Ainsi, par analogie avec les circuits imprimés composés de résistances, de condensateurs et de transistors, etc., reliés entre eux de façon spécifique et aboutissant à une fonction élaborée, on peut envisager des systèmes moléculaires (circuits moléculaires) constitués de composants moléculaires dotés de fonctions particulières et organisés de façon spécifique en entités moléculaires assemblées capables d'effectuer des tâches ciblées. L'étape ultime dans ce domaine sera l'intégration de multiples sous-unités dans un dispositif unique dont la fonction serait contrôlée par des couples d'action-réaction entre les sous-unités permettant ainsi d'enclencher et de contrôler la tâche effectuée par l'une des parties par une ou plusieurs autres.

Dans ce contexte, les chimies moléculaire et supramoléculaire ont des rôles primordiaux à jouer. En effet, alors que la chimie moléculaire, par son arsenal de méthodes synthétiques et par la connaissance fine des propriétés des molécules, occupe une place centrale dans la conception et la confection des entités moléculaires, la chimie supramoléculaire permet quant à elle d'assembler ces entités en architectures nettement plus grandes et complexes [2]. Cette approche, en combinant les chimies moléculaire et supramoléculaire à travers des processus d'assemblage et/ou d'auto-assemblage, conduit à une chimie intégrée que l'on peut qualifier de chimie des systèmes moléculaires complexes multi-échelles. De cette approche naîtront dans les années à venir des systèmes moléculaires opérationnels présentant

des intérêts propres, ou des modules de substitution ou non pouvant être intégrés dans des organismes vivants.

Programmation et algorithmique moléculaire

L'auto-assemblage moléculaire est un processus qui permet d'aboutir à des architectures moléculaires complexes à partir d'éléments moléculaires plus ou moins simples que l'on peut qualifier d'unités de construction élémentaires. En termes d'information, ces briques moléculaires portent dans leur structure des sites spécifiques de reconnaissance et par conséquent, un algorithme d'assemblage qui opère lorsqu'elles sont en présence. L'exploitation de l'auto-assemblage comme stratégie de confection d'architectures étendues requiert l'utilisation de processus réversibles de reconnaissance entre les unités de construction. De ce fait, cette stratégie relève de la chimie supramoléculaire. La réversibilité des interactions intermoléculaires permet la mise en place de processus d'autoréparation ou de cicatrisants (voir l'article de L. Leibler *et al.*, p. 49). Ces processus peuvent opérer soit sur des architectures endommagées (réparation post-construction) ou alors durant la construction des édifices. À travers des processus de reconnaissance moléculaire, l'auto-assemblage permet de contrôler, de façon fort efficace, la mise en place de systèmes moléculaires discrets ou infinis possédant des caractéristiques géométriques et topologiques simples ou très complexes. L'un des attraits de cette stratégie réside dans le fait que les briques de construction sont à l'échelle moléculaire (10-30 Å) et par conséquent, leur synthèse est parfaitement abordable, en termes de coût et de temps, par les méthodologies synthétiques (organiques et inorganiques).

Dans le domaine des solides moléculaires, la confection de nouveaux matériaux d'avenir, qualifiés également de « matériaux intelligents », dont les caractéristiques structurales et fonctionnelles seront programmées au niveau moléculaire, sera assurée par des processus d'auto-assemblage. Les propriétés de ces matériaux moléculaires résultant de l'organisation spatiale et dans certains cas temporelle des molécules agissant comme unités de construction peuvent par conséquent être modulées par la nature des briques de construction et par leur mode de connexion.

La tectonique moléculaire, de la molécule aux réseaux moléculaires

L'extension de la chimie supramoléculaire à l'état cristallin a donné naissance à la tectonique moléculaire qui se situe en grande partie à l'intersection entre la chimie supramoléculaire et la chimie moléculaire du solide [3-4]. En effet, pour cette approche, un cristal moléculaire est considéré comme une architecture supramoléculaire [5] périodique résultant d'interactions entre des briques que l'on nomme tectons [6]. En considérant les interactions spécifiques entre les tectons, on peut décrire le cristal comme une hypermolécule composée de réseaux moléculaires [7] dont les nœuds d'assemblage sont les motifs de reconnaissance. Ainsi, la dimension (1-, 2- ou 3D) et la topologie de ces réseaux peuvent être

contrôlées par des processus de reconnaissance moléculaire. Ce contrôle au niveau moléculaire permet de mettre en place un ordre à courte (réseaux discrets) ou à grande distance (réseaux infinis).

Cette approche est pertinente, car non seulement elle permet d'analyser à travers les yeux de la chimie supramoléculaire la nature des interactions entre les unités et de décrire ainsi des cristaux moléculaires comme des réseaux, mais elle ouvre de plus des perspectives intéressantes en termes de confection de cristaux sur mesure par la conception des nœuds d'assemblage dont la formation est contrôlée par la nature des tectons.

Ce domaine a une vingtaine d'années et durant cette période, un grand nombre de nouvelles architectures et matériaux ont vu le jour. Par manque d'espace, nous n'allons présenter ici que quelques exemples illustrant des défis dans ce domaine et qui sont encore d'actualité.

Cristaux luminescents

La confection de cristaux fonctionnels exhibant des propriétés luminescentes est intéressante pour des applications en photonique moléculaire. En combinant des interactions électrostatiques et la formation de liaisons hydrogène, il est possible de construire des réseaux moléculaires 1D. La combinaison de dications de type bis-amidinium cyclique $1-2H^+$ (figure 1a) capables de donner quatre liaisons hydrogène avec des entités de type dicyanoaurate ($[M(CN)_2]^-$, $M = Au, Ag$) conduit à la formation de réseaux moléculaires 1D neutres (figure 1b) avec un contrôle très précis, par la nature de l'unité connectant les deux cycles amidinium, de la distance M-M intra-réseau aboutissant à la génération de cristaux luminescents sous excitation (figure 1c) [8].

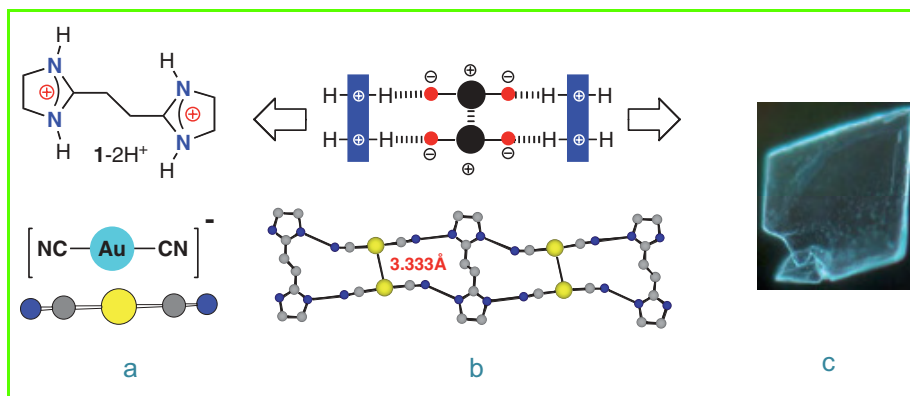


Figure 1 - La combinaison du dication $1-2H^+$ donneur de quatre liaisons hydrogène avec le dicyanoaurate (a) conduit à l'état cristallin à la formation d'un réseau 1D (b). La courte distance Au-Au imposée par la nature de l'unité connectant les deux groupes amidinium cycliques permet la mise en place d'interactions aurophiles à l'origine de la luminescence bleue du cristal (c).

Cristaux liquides luminescents

Les concepts développés dans le cadre de la tectonique moléculaire peuvent être utilisés pour la formation de cristaux liquides ioniques luminescents. En effet, une combinaison du tecton dicationique $2-H^+$ (figure 2a) comportant un cœur rigide et des chaînes flexibles empêchant la cristallisation avec le dicyanoargentate (figure 2a) conduit à la formation d'un réseau moléculaire 1D (figure 2b) maintenu par des interactions électrostatiques combinées à des liaisons hydrogène. Au sein de ce réseau, la distance Ag-Ag courte

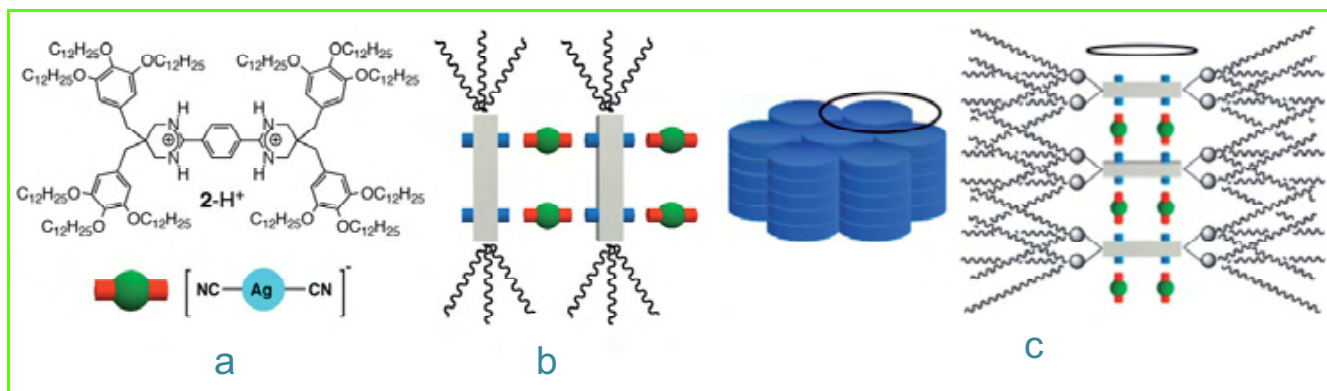


Figure 2 - La combinaison du dication $2\text{-}2\text{H}^+$ donneur de quatre liaisons hydrogène avec le dicyanoargentate (a) conduit à l'état cristallin à la formation d'un réseau 1D (b). Ces réseaux s'organisent en une mésophase colonnaire (c) luminescente due à la courte distance Ag-Ag imposée par le dication $2\text{-}2\text{H}^+$.

imposée par le tecton organique donne naissance à des interactions argentophiles conduisant à l'émission de lumière bleue (430 nm) sous excitation à 380 m. Ces réseaux s'organisent en une structure colonnaire (Col_h) conduisant à la formation d'une mésophase (figure 2c). Le domaine thermique d'existence de ce cristal liquide luminescent s'étend de 25 à 110 °C [9].

Solutions solides

Une solution solide moléculaire est un cristal multicomposant, périodique en position mais pas en composition. En d'autres termes, la périodicité des positions occupées par les entités moléculaires confère le caractère cristallin à l'ensemble, mais la distribution des molécules différentes est aléatoire au sein du cristal. La combinaison du tecton 3-H^+ (figure 3) avec divers hexacyanométallates ($[\text{M}(\text{CN})_6]^{3-}$, M = Fe, Co, Cr) conduit à la formation d'un réseau moléculaire 2D du type nid d'abeille pour lequel tous les cations et anions sont liés par interactions électrostatiques et liaisons hydrogène. Les cristaux (figure 3a, c et d) obtenus avec les trois anions sont isostructuraux (même disposition des unités dans le cristal) et isométriques (des paramètres de maille proches). En s'appuyant sur cette identité d'organisation et similitude métrique, une solution solide composée du même

tecton organique 3-H^+ et de trois hexacyanométallates avec un rapport 1/1/1 (système à quatre composants) a été obtenue (figure 3b). En faisant varier la proportion des différents anions, on peut moduler la couleur des solutions solides. Il est intéressant de noter que le type de connectivité entre les tectons conduisant à l'organisation en nid d'abeille génère des canaux qui sont occupés par des molécules d'eau formant entre elles une chaîne polymère maintenue par des liaisons hydrogène [10].

Cristaux de cristaux

La confection contrôlée de cristaux de cristaux est un véritable défi car il s'agit d'une construction hiérarchique de cristal composite. En utilisant des systèmes cristallins isostructuraux et isométriques, il est possible de mettre en place une croissance épitaxiale en trois dimensions. Ainsi, en combinant deux tectons organiques différents $3\text{-}2\text{H}^+$ et $4\text{-}2\text{H}^+$ avec deux hexacyanométallates différents ($[\text{M}(\text{CN})_6]^{3-}$, M = Fe, Cr), il a été possible de confectionner un cristal de cristal de première génération (figure 4). La méthodologie explorée consiste à préparer un cristal basé sur la combinaison du tecton $3\text{-}2\text{H}^+$ avec $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ (cristal orange), puis à faire croître sur ce cristal germe un cristal contenant l'autre tecton $4\text{-}2\text{H}^+$ et $[\text{Cr}(\text{CN})_6]^{3-}$ (cristal incolore). Ainsi le cristal composite contient de façon contrôlée et hiérarchique quatre composants moléculaires différents. Le même processus peut être poursuivi, conduisant à des cristaux de cristaux de génération supérieure. Il est à remarquer que, alors que la construction n'est pas hiérarchique dans le cas de la formation de solutions solides, elle l'est dans le cas de la croissance épitaxiale [11].

Cristaux polaires

L'exploitation de propriétés vectorielles en phase cristalline requiert des cristaux polaires. La conception et la confection de ce type de cristaux sont encore un véritable défi. En considérant certains types de cristaux moléculaires comme un compactage de réseaux moléculaires 1D, on peut tenter de maîtriser l'organisation directionnelle de ces réseaux par un choix judicieux des tectons. Un premier défi ici est de concevoir des tectons capables de former des réseaux 1D directionnels. Pour ce faire, on peut combiner le tecton organique non centrosymétrique **5** comportant un pôle de coordination tridentate (terpyridine) et un pôle de

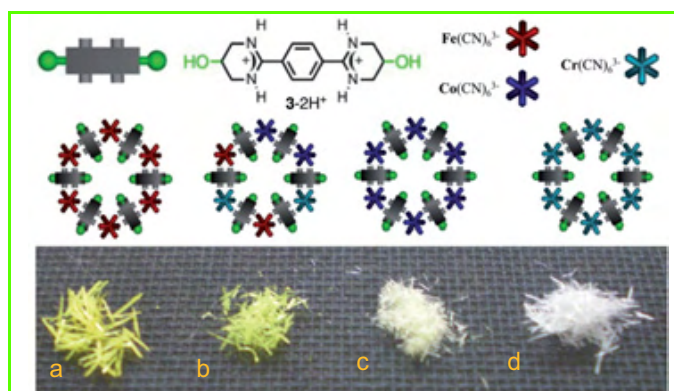


Figure 3 - La combinaison du dication $3\text{-}2\text{H}^+$ avec divers hexacyanométallates conduit, à l'état cristallin, à la formation de réseaux 2D de type nid d'abeille (a, c-d).

Les cristaux ainsi obtenus sont isostructuraux et isométriques. La combinaison du même dication $3\text{-}2\text{H}^+$ avec trois hexacyanométallates différents ($[\text{M}(\text{CN})_6]^{3-}$, M = Fe, Co, Cr) conduit à la formation d'une solution solide composée de quatre composants différents (b).

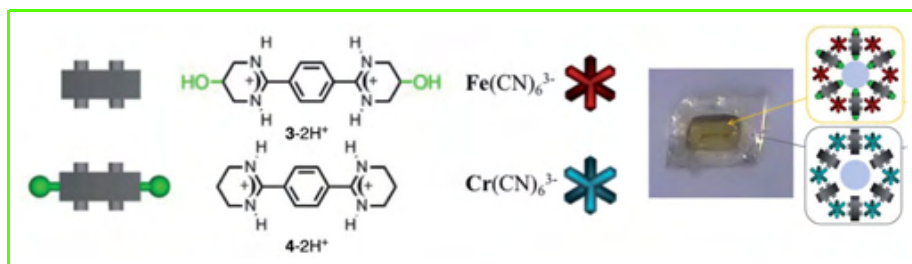


Figure 4 - Les cristaux formés entre le tecton $3-2H^+$ et $[Fe(CN)_6]^{3-}$ (cristaux oranges) d'une part et entre le tecton $4-2H^+$ et $[Cr(CN)_6]^{3-}$ (cristaux incolores) d'autre part sont isostructuraux et presque isométriques. Partant d'un cristal germe composé de $3-2H^+$ et $[Fe(CN)_6]^{3-}$ préformé, il est possible de faire croître de façon épitaxiale un cristal composé de $4-2H^+$ et $[Cr(CN)_6]^{3-}$. Pour le cristal de cristal, la croissance épitaxiale conduit à une continuité du système cristallin.

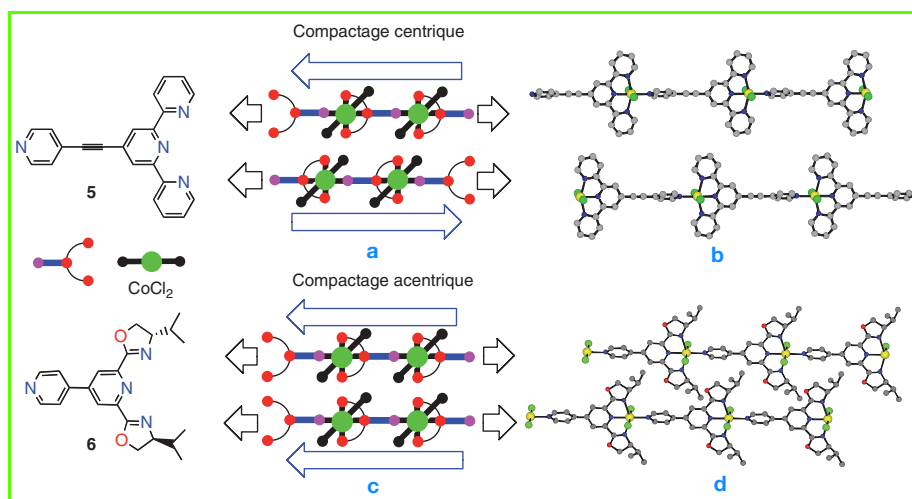


Figure 5 - La combinaison du tecton organique coordiant achiral **5** avec $CoCl_2$ conduit à la formation d'un réseau moléculaire de coordination 1D directionnel (a). Le compactage de ces réseaux dans les deux autres directions de l'espace conduisant à la formation du cristal se fait de façon centrosymétrique, conduisant ainsi à la perte de directionnalité (b). En revanche, la combinaison du tecton organique chiral **6** avec $CoCl_2$ conduit à la formation de réseaux 1D directionnels (c) se compactant dans les deux directions de l'espace de façon non centrée, conduisant ainsi à un cristal polaire (d).

coordination monodentate (pyridine) avec un complexe métallique offrant quatre positions de coordination libres occupant les quatre coins d'un carré ($CoCl_2$). Par conception même, cette combinaison conduit à la formation d'un réseau 1D de coordination directionnel (figure 5a). Malheureusement, dans la très grande majorité des cas, le compactage se fait de façon centrosymétrique, conduisant ainsi à une organisation non directionnelle dans le cristal (figure 5b) [12]. Une façon de contourner ce compactage centrique est d'introduire de la chiralité au niveau du tecton organique. Par exemple, substituer le pôle tridentate de coordination de type terpyridine par un pôle chiral comportant deux unités oxazoline (tecton **6**). La combinaison de ce dernier avec $CoCl_2$ conduit en effet à une organisation non centrosymétrique des réseaux 1D directionnels (figure 5c) dans les deux directions de l'espace perpendiculaires à l'axe du réseau (figure 5d). Le cristal ainsi généré est polaire [13].

Cristaux à base d'hélices

L'obtention contrôlée d'architectures hélicoïdales infinies présente non seulement un attrait esthétique, mais pourrait également induire des propriétés physiques ou mécaniques intéressantes. On peut concevoir ce type d'arrangement en combinant par exemple des tectons organiques avec des métaux. Ainsi, la combinaison du tecton organique coordiant **7** portant deux groupes benzonitrile comme site coordiant primaire et un fragment oligoéthylèneglycol comme site coordiant secondaire avec le cation argent conduit à la formation d'hélices hybrides résultant de la coordination du cation par deux sites primaires appartenant à deux tectons consécutifs. Ces hélices sont tressées par l'intermédiaire des fragments oligoéthylèneglycol entourant les cations argent appartenant aux brins adjacents (figure 6a). Cette organisation ressemble fortement à une cote de mailles (figure 6b) [14].

Cristaux poreux

La porosité est certainement une caractéristique importante associée aux solides moléculaires. En effet, les cristaux poreux offrant des cavités et canaux de dimensions nanométriques peuvent être utilisés pour faire de la séparation, de la décontamination ou encore de la catalyse. Dans ce domaine, un aspect fort pertinent est d'une part de générer le solide poreux vide de toutes molécules incluses dans les canaux, et d'autre part de démontrer la possibilité d'échange

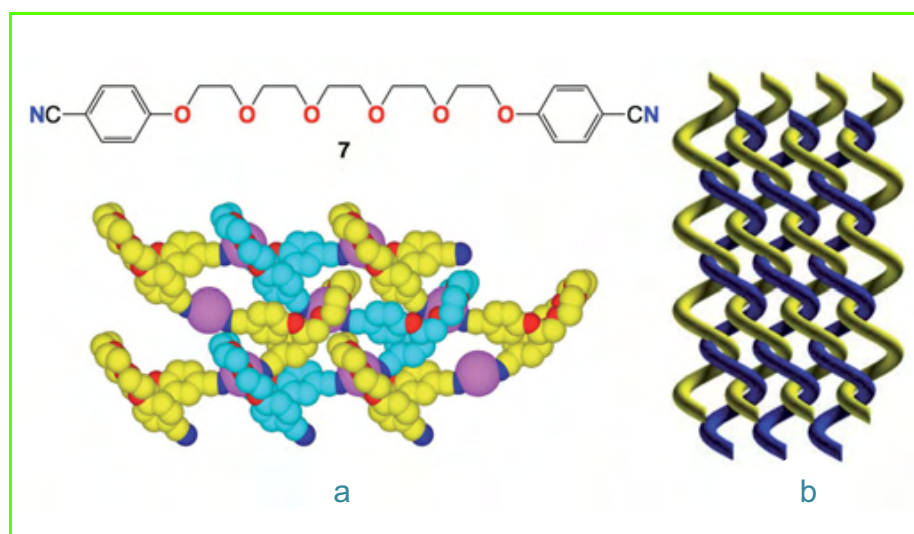


Figure 6 - La combinaison du tecton organique coordiant **7** avec le cation argent conduit à la formation d'hélices hybrides par coordination du cation par deux sites primaires appartenant à deux tectons consécutifs. Les hélices sont tressées par l'intermédiaire des fragments oligoéthylèneglycol entourant les cations argent appartenant aux brins adjacents, donnant ainsi une organisation en cote de mailles (b).

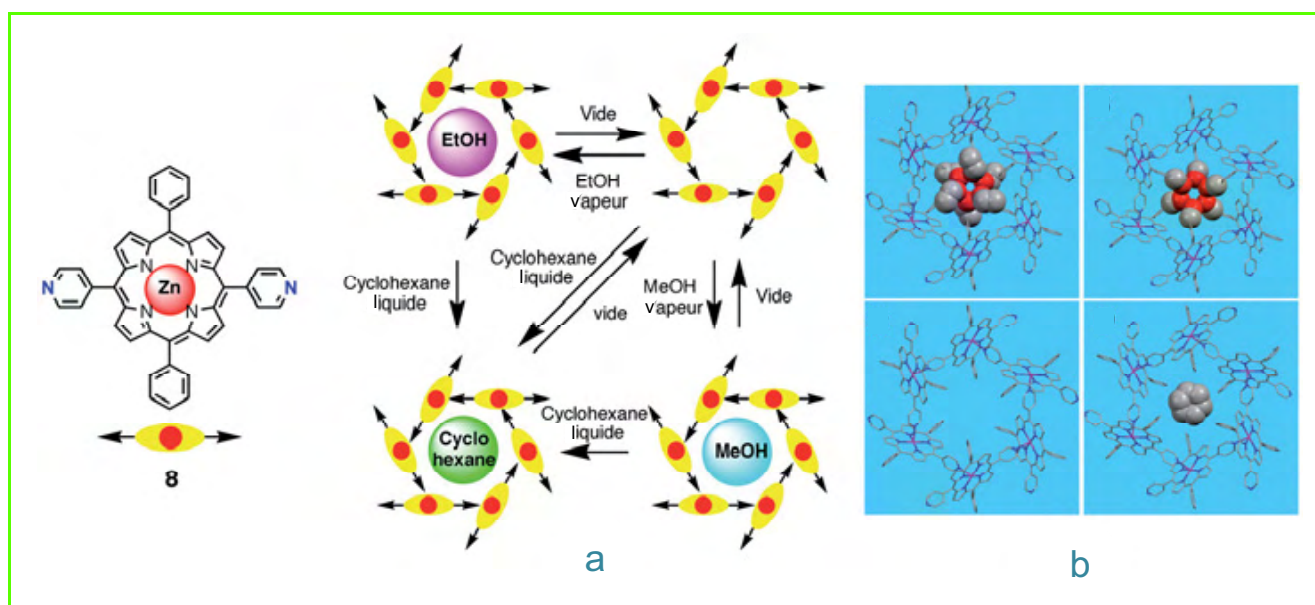


Figure 7 - Le complexe **8** à base d'une porphyrine métallée au zinc portant deux groupes pyridyles en positions *méso* 10 et 20 est un tecton autocomplémentaire. Il forme en phase cristalline un réseau de coordination 3D offrant des cavités hexagonales remplies de molécules de solvants. Ce cristal poreux peut être vidé (a) sans perte d'intégrité structurale (b). De plus, les molécules de solvants emprisonnées dans les canaux peuvent être échangées (a) sans altérer la structure de l'édifice (b). Ces processus peuvent être réalisés sur le même cristal, démontrant ainsi que la transformation est de type monocristal à monocristal.

des molécules emprisonnées. Le complexe *méso*-5,15-diphényl-10,20-di(4-pyridyl)porphyrine métallé au Zn^{II} **8** conduit, par l'intermédiaire de liaisons de coordination en position axiale du métal, à la formation d'un réseau de coordination tridimensionnel présentant des cavités hexagonales (figure 7). Une étude systématique a non seulement démontré que le solide poreux vide peut être obtenu, mais aussi que le cristal peut être le siège de processus réversibles d'échange de solvants (figure 7b). De plus, la transformation a lieu sur le même cristal (figure 7c), montrant que l'échange n'affecte pas l'intégrité de l'édifice (transformation monocristal à monocristal) [15].

Conclusion

La tectonique moléculaire allie les concepts développés en chimie supramoléculaire et les processus d'auto-assemblage. Elle combine ainsi des processus de reconnaissance moléculaire avec des processus itératifs d'assemblage pour générer des architectures périodiques complexes à l'état cristallin. Les mêmes concepts peuvent également être employés en deux dimensions, conduisant ainsi à la structuration de surfaces [16]. Cette approche, à l'intersection de la chimie supramoléculaire et de la chimie moléculaire de l'état solide, n'en est qu'à ses débuts et nécessite encore un travail conséquent avant qu'elle puisse prédire l'organisation précise des tectons dans le cristal et de le doter de propriétés sur mesure, pour concevoir ainsi des cristaux fonctionnels.

Références

- [1] Lehn J.-M., *Supramolecular Chemistry, Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, 1995.
- [2] Hosseini M.W., *Chem. Commun.*, 2005, p. 5825.
- [3] Mann S., *Nature*, 1993, 365, p. 499.
- [4] Hosseini M.W., *Acc. Chem. Res.*, 2005, 38, p. 313 ; Hosseini M.W., *L'Act. Chim.*, 2005, 290-291, p. 59.
- [5] Dunitz J.D., *Pure Appl. Chem.*, 1991, 63, p. 177.

- [6] Wuest J.D., *Chem. Commun.*, 2005, p. 5830.
- [7] Hosseini M.W., *CrystEngComm*, 2004, 6, p. 318.
- [8] Paraschiv C., Ferlay S., Hosseini M.W., Bulach V., Planeix J.-M., *Chem. Commun.*, 2004, p. 2270.
- [9] Dechambenoit P., Ferlay S., Donnio B., Guillon D., Hosseini M.W., *Chem. Commun.*, 2011, 47, p. 734.
- [10] Dechambenoit P., Ferlay S., Kyritsakas N., Hosseini M.W., *Chem. Commun.*, 2009, p. 1559.
- [11] Ferlay S., Hosseini M.W., Kyritsakas N., *Chem. Commun.*, 2004, p. 787 ; Dechambenoit P., Ferlay S., Hosseini M.W., *Cryst. Growth & Design*, 2005, 5, p. 2310 ; Dechambenoit P., Ferlay S., Kyritsakas N., Hosseini M.W., *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, p. 17106.
- [12] Jouaiti A., Hosseini M.W., De Cian A., *Chem. Commun.*, 2000, p. 1863 ; Jouaiti A., Jullien V., Hosseini M.W., Planeix J.-M., De Cian A., *Chem. Commun.*, 2001, p. 1114.
- [13] Jouaiti A., Hosseini M.W., Kyritsakas N., *Chem. Commun.*, 2002, p. 1898.
- [14] Schmaltz B., Jouaiti A., Hosseini M.W., De Cian A., *Chem. Commun.*, 2001, p. 1242 ; Jouaiti A., Hosseini M.W., Kyritsakas N., *Chem. Commun.*, 2003, p. 473 ; Bourlier J., Hosseini M.W., Planeix J.-M., Kyritsakas N., *New J. Chem.*, 2007, 31, p. 25.
- [15] Deiters E., Bulach V., Hosseini M.W., *Chem. Commun.*, 2005, p. 3906 ; Kühn E., Bulach V., Hosseini M.W., *Chem. Commun.*, 2008, p. 5104.
- [16] Surin M., Samori R., Jouaiti A., Kyritsakas N., Hosseini M.W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, p. 245 ; Ciesielski A., Piot L., Samori P., Jouaiti A., Hosseini M.W., *Adv. Mat.*, 2009, 21, p. 1131.



Mir Wais Hosseini

est professeur à l'Université de Strasbourg* et membre senior de l'Institut Universitaire de France (Chaire de Tectonique Moléculaire).

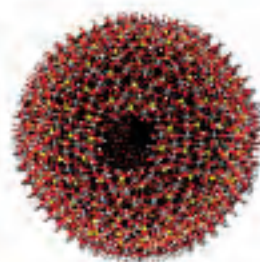
* Laboratoire de Chimie de coordination organique, UMR CNRS 7140 (Tectonique Moléculaire), Institut Le Bel, Université de Strasbourg, 4 rue Blaise Pascal, F-67081 Strasbourg Cedex. Courriel : hosseini@unistra.fr www-chimie.u-strasbg.fr/~lcco

Le LASIR est une unité de recherche de 75 personnes spécialisée dans l'étude de systèmes physico-chimiques complexes par des méthodes spectroscopiques et de modélisations avancées. Le LASIR dispose d'un parc instrumental de haute technicité au service des industries et de la recherche publique ou privée.

<http://lasir.univ-lille1.fr>

→ Des domaines d'expertise multiples

- Spectroscopies moléculaires (Raman, infrarouge, UV-Vis, luminescence, RMN, RPE...)
- Micro-imagerie Raman, infrarouge et RPE
- Champ proche optique, AFM
- Spectroscopies optiques ultrarapides
- Modélisations moléculaires, chimométrie
- Spectro-électrochimie
- Développements instrumentaux et méthodologiques en spectroscopie



→ Des plateformes instrumentales de haut niveau largement ouvertes sur l'extérieur, opérées par des ingénieurs spécialisés

- Centre de microspectrométrie et microimagerie Raman multi-excitation (de l'UV à l'IR)
- Centre de spectrométrie et microspectrométrie proche et moyen infrarouge équipé de techniques d'échantillonnage variées
- Centre de spectroscopie et d'imagerie RPE en ondes continue et pulsée
- Centre de RMN de Lille 2
- Centre de spectroscopie électronique (Abs/réflexion diffuse UV-Vis, fluorescence, photoluminescence...)
- Centre de spectroscopies ultrarapides (Abs UV-Vis et IR, Raman...)



→ Des domaines d'application variés

- Environnement : aérosols, complexes de métaux lourds
- Matériaux (polymères, verres, céramiques, pigments, microélectronique...)
- Photoreactivité
- Milieux supercritiques
- Catalyse
- Biologie, biochimie, agroalimentaire
- Géologie, minéralogie, gemmologie
- Objets du patrimoine
- ...



Partenariat

Microlin, Kodak, Total, Roquette, Holiday Pigments, Arc International, IFP, IRSN, ATHIL, ADEME, CEA, INERIS, CNES, ANR...

N'hésitez pas à nous contacter pour toutes études, prestations, contrats de recherche...

Translating instructions into function by nucleic acid programmed self-assembly

Nicolas Winssinger

Résumé **Auto-assemblage d'acides nucléiques programmés pour la traduction d'instructions en fonctions**
La prédictibilité de l'hybridation d'acides nucléiques offre une plate-forme simple pour programmer des assemblages moléculaires avec des fonctions émergentes. Cet article illustre quelques exemples issus de notre laboratoire appliquant ce concept en chimie biologique. Ces développements s'appuient sur les PNA (« peptide nucleic acids »), un analogue fonctionnel d'oligonucléotides naturels, pour programmer ces assemblages. Dans un premier exemple, l'hybridation est utilisée pour organiser des mélanges de molécules étiquetées par des PNA sur une surface de type puce à ADN ; dans un deuxième exemple, les étiquettes PNA sont utilisées pour programmer la dimérisation de ligands se traduisant par une affinité augmentée pour une biomolécule ; dans un troisième exemple, l'hybridation est utilisée pour programmer une réaction en alignant des groupes fonctionnels, qui se traduit par un signal fluorescent. Bien que ces exemples ne soient qu'un prélude dans la traduction d'instructions en une fonction, il est espéré qu'ils serviront de bases à des réseaux plus complexes et inspireront de nouveaux développements dans le contexte plus large de la chimie des systèmes.

Mots-clés **Acide nucléique peptide, hybridation, fonction, oligonucléotide, réseaux.**

Abstract The predictable nature of nucleic acid hybridization offers a simple platform to program assemblies with emerging function. This review will highlight some examples from our laboratory towards the use of this concept in chemical biology. These developments capitalize on peptide nucleic acids (PNAs), a functional analogue of natural oligonucleotides to program assemblies. In the first example, hybridization is used to organize mixtures of molecules tagged with PNAs into a microarray format; in the second example, the PNA tags are used to program the dimerization of ligands onto a nucleic acid template which translates into enhanced affinity for a biomolecule; in the third one, hybridization is used to program a reaction by aligning reactive functional groups and translated into a fluorescent signal. While these examples are only a prelude in translating instructions into a function, we hope that they can be the basis of more complex network and inspire further developments in the broader context of system chemistry.

Keywords **Peptid nucleic acid, hybridization, function, oligonucleotide, network.**

The seminal publication of the DNA double helix by J.D. Watson and F.H. Crick offered an immediate solution to the storage and amplification of cellular information [1]. Since then, the predictable nature of nucleic acid hybridization has inspired researchers to harness its properties for new applications [2]. From a supramolecular perspective, the formation of oligonucleotide complexes can be conveniently tuned by varying the length of the oligomer and choice of nucleic acids. For example, a DNA oligonucleotide containing 8 residues (8-mer) will be in a dynamic equilibrium with its complementary strand at room temperature while a 25-mer will form a complex with such slow dissociation kinetics at room temperature that it can be practically considered irreversible within the time frame of a day. A number of modifications have been reported which stabilize or destabilize a hybridized duplex and allow further fine tuning of the desired affinity or dissociation kinetics. The fact that duplex formation is sequence specific enables one to program association within complex mixtures. From this stand point, if one considers strictly the four natural base

pairs (a number of designed base pairs have extended the repertoire beyond the C:G and A:T/U pairs), an 11-mer offers over one million unique sequences that can be used to tag or barcode small or macromolecules. The capacity of natural or unnatural oligonucleotides to program assemblies has important applications at the frontiers of chemistry, biology and material science. As will be discussed in the subsequent section, some applications can benefit from the use of unnatural nucleic acids, particularly peptide nucleic acids (PNAs).

Peptide nucleic acids (PNAs)

PNAs are functional analogues of the natural oligonucleotides where the ribose-phosphate backbone has been replaced by an *N*-(2-aminoethyl)glycine unit (*figure 1*) [3-4]. Despite this fairly dramatic change and the additional conformational flexibility of the backbone, P.E. Nielsen and co-workers demonstrated in the early 90's that PNA hybridize to DNA or RNA following the same Watson and

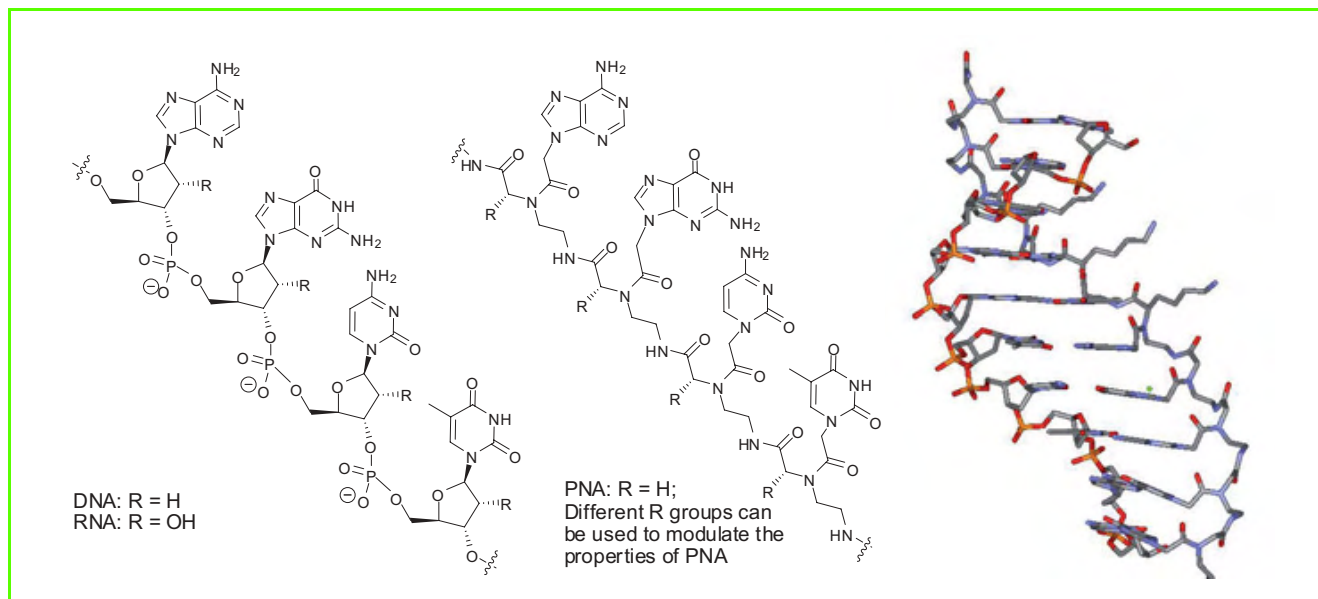


Figure 1 - Structure of DNA or RNA (left) compared to PNA (middle), crystal structure of DNA:PNA duplex (right, PDB id: 1NR8).

Crick base pairing rules as for natural oligonucleotides and that PNAs hybridize preferentially in the antiparallel mode (amino terminus of the PNA facing the 3'-end of the oligonucleotide).

Since then, a number of backbone analogues have been explored and one substitution which is well tolerated is the replacement of the glycine unit from the *N*-(2-aminoethyl)glycine backbone by other amino acids, preferably in the *R* stereochemistry (figure 1). A particularly significant one is the substitution of glycine for arginine as it confers cellular permeability [5]. Impressively, PNA-DNA complexes were found to be more stable than the corresponding DNA duplexes and the deleterious impact of a base-pairing mismatch on the complex's stability was higher for PNA-DNA than for DNA-DNA (a single mismatch within the sequence typically reduces the thermal stability (T_m) of a PNA-DNA complex by 8-20 °C). The increased thermal stability of PNA-DNA or PNA-RNA complex compared to DNA or RNA duplex is attributed to the lack of negative charges on the PNA backbone, thus avoiding the inherent electrostatic repulsive interaction of natural oligonucleotide duplexes. Accordingly, PNA-DNA interaction is less sensitive to presence of salts which can dissipate the charge of the phosphate groups and attenuate the repulsive interaction in natural oligonucleotide (the thermal stability of DNA duplexes increases significantly in a 1 M NaCl solution relatively to a 0.1 M NaCl).

Hence, PNA hybridization properties can be exploited in a broader array of buffers or even using mixtures of organic solvent. The enhanced recognition properties have brought tremendous attention to PNAs and their application in diagnosis and as biochemical reagents. From a chemistry perspective, while the automated synthesis of DNA is exquisitely well optimized, the sensitivity of the purine-glycoside bond to acidic conditions limits tremendously the protecting group combinations which may be used for DNA or RNA synthesis. On the other hand, the oligomerization of PNA relies on a simple peptide bond formation (figure 2) and the chemical stability of the PNAs to strong acids and bases allows a diversity of protecting groups for the terminal nitrogen (including of course Fmoc and Boc) and nucleobase

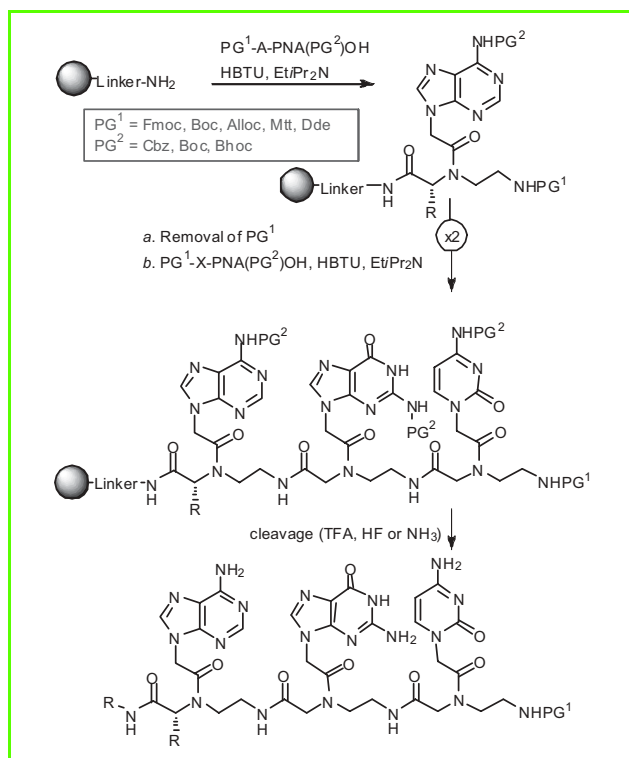


Figure 2 - Solid phase synthesis of PNA.

PNA monomers with different protecting group combination on the terminal nitrogen (PG^1) and nucleobase nitrogen (PG^2) are oligomerized under standard peptide synthesis protocol using HATU or other condensating agents and released from the resin under acidic or basic treatment (the nucleobase protecting groups are typically removed simultaneously).

(amides, Cbz or acid labile protecting groups) to be used. Thus PNA synthesis is more prone to be compatible with other chemistries for the tagging or co-synthesis of small or macromolecules.

Last but not least, despite the peptidic structure of the PNA backbone, PNAs are not prone to enzymatic degradation by proteases and, contrarily to DNA or RNA, have been found to be stable *in vivo* and to cell extracts. On

the other hand, a limitation of PNAs relatively to natural oligonucleotides is the fact that they are not substrates for polymerases and thus cannot be amplified by the polymerase chain reaction (PCR). A more practical limitation is that PNA oligomers are not as readily accessible from commercial sources as DNA which has limited their use predominantly to laboratories with PNA (or peptide) synthesis capabilities.

Nucleic acid tagging for self-organization into microarray

The 90s witnessed the development of a new analytical format to analyze complex mixtures of nucleic acids: DNA microarrays, wherein different DNA probes are immobilized on a surface (typically glass) at high density (10 000 to 100 000 sequences per cm^2). This format emerged as a highly attractive solution in response to the increasing pressures to boost screening throughput and reduce sample requirement following advances in genomics. The microarray format enables the parallel detection of thousands of analytes in a few microliters and as such, represents at significant miniaturization relatively to microtiter plate-based format. It was widely embraced in the late 90s to measure the quantity of cellular extract of *mRNA* and its success enticed researchers from other disciplines to embrace it for small molecules, carbohydrates, antibodies and other proteins [6].

The homogeneous physicochemical characteristics of oligonucleotides are well suited for a generic immobilization method however the diversity amongst small molecules and proteins required development of novel strategies for immobilization. Several elegant solutions exploiting bio-orthogonal reactions (thiol conjugate addition, Staudinger ligation, Huisgen cycloaddition, *figure 3*) were developed to immobilize molecules on the array surface. Alternatively, molecules can be tagged with oligonucleotides and microarrayed by simple hybridization to readily available DNA microarrays (*figure 3*).

For this purpose, we reasoned that PNA tagging would offer significant advantages [7]. The flexibility of the PNA synthesis can accommodate most reactions used in combinatorial synthesis. The library can thus be synthesized using the powerful split and mix technique as illustrated in *figure 4*. At each step where a synthon of diversity is introduced, its structure is encoded using a unique three to four letter codon on the PNA. At the end of the synthesis, a fluorophore is added on the PNA such that it can be detected upon hybridization onto a microarray, and the library is cleaved from the polymeric support affording a mixture in solution wherein every library member is covalently linked to a PNA tag which encodes its synthetic history, hence, its structure. Based on the higher affinity of

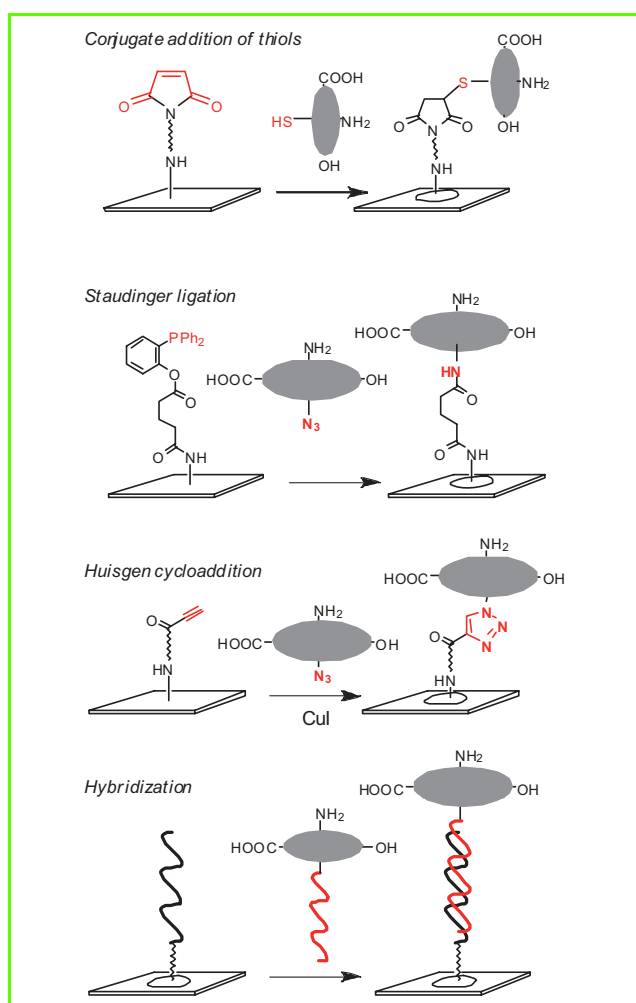


Figure 3 - Immobilization of molecules to a microarray by chemoselective coupling or hybridization.

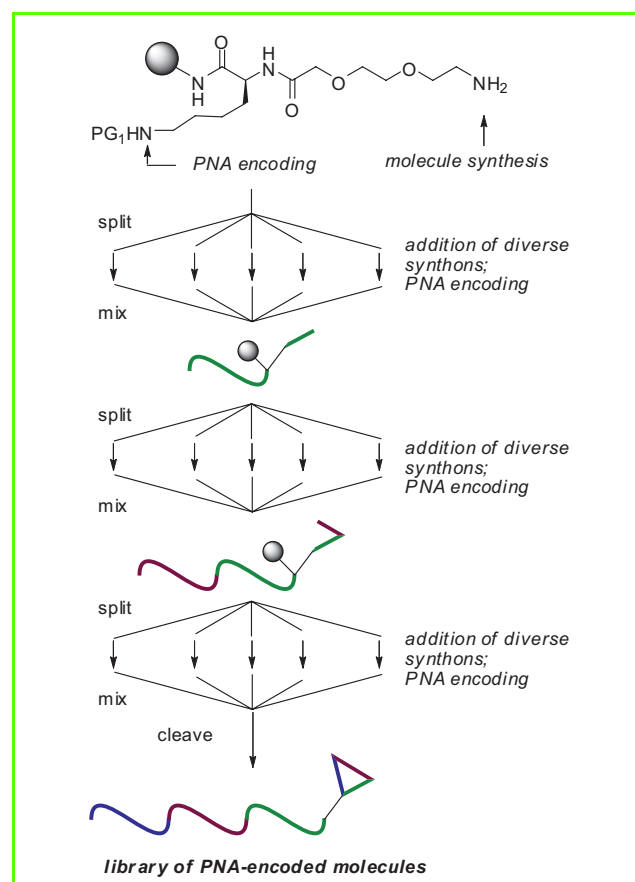


Figure 4 - Combinatorial synthesis of a PNA-encoded library by split and mix synthesis.

Starting from a resin bearing a linker with two orthogonal functionalities, the library can be synthesized on one arm of the linker while the other arm is used for the PNA synthesis. At each step the resin is split into different reaction vessels for the chemical coupling of the synthon (represented as a colour line on the right of the linker) and its corresponding PNA codon (represented as a wave on the left of the linker). The resin is then mixed and the cycle is reiterated to obtain a library of all possible combinations. Cleavage of the library from the resin affords the library as a mixture in solution.

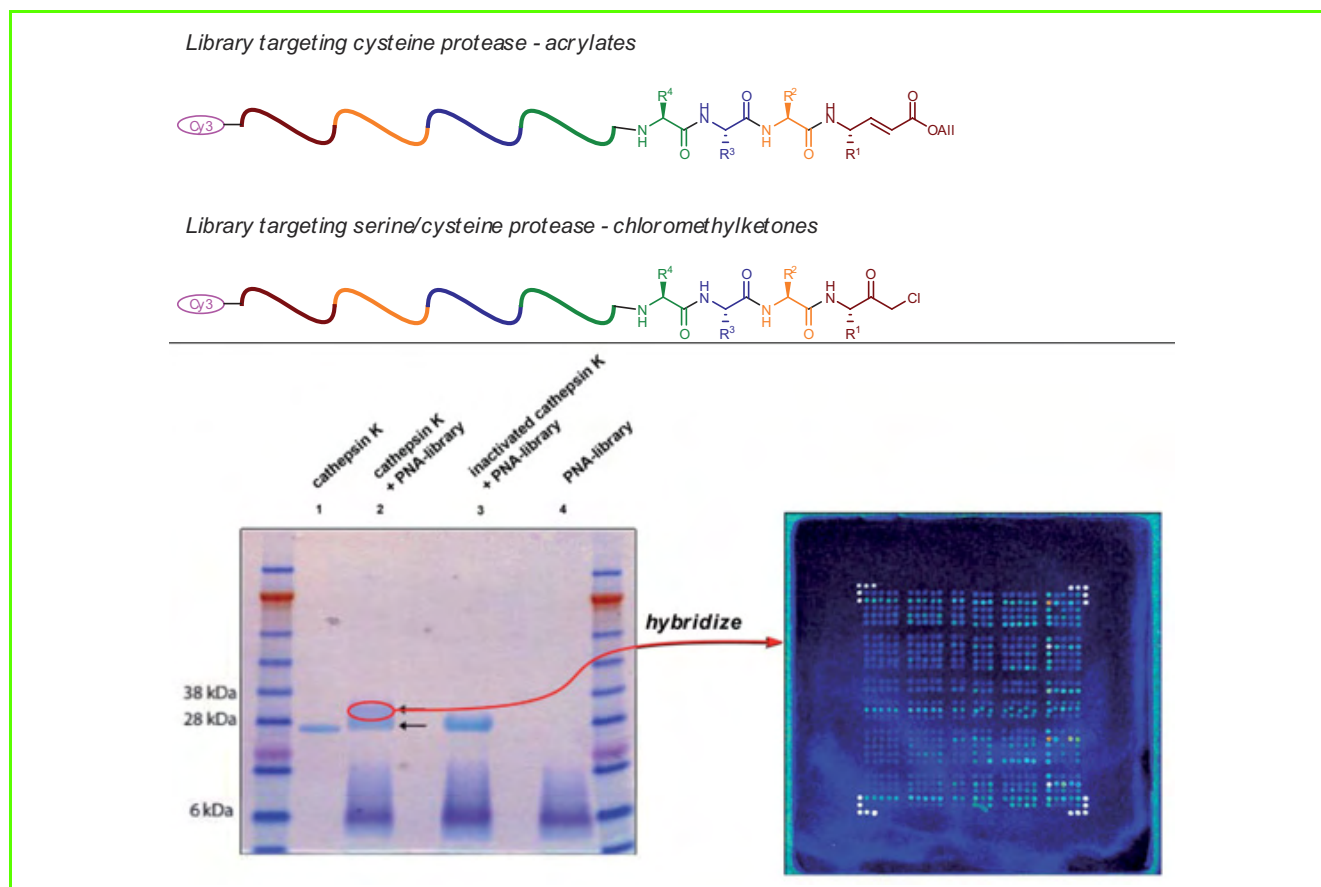


Figure 5 - Top: representative examples of PNA-encoded libraries designed to target proteases with a reactive functional group (shown in red) which can form a covalent bond with the proteases. The PNA is labeled with a fluorophore (Cy3) for microarray detection. Bottom: screening of PNA-encoded libraries by selection of the fittest ligand. The library is incubated with a protease of interest and the selected ligand is isolated by gel electrophoresis. The band corresponding to the protein-inhibitor-PNA conjugate is cut from the gel, and the product hybridized to a microarray. The most intense spot corresponds to the fittest inhibitor.

PNA relatively to natural oligonucleotides, a 14-mer PNA tag of is sufficient to get very sensitive detection. Attesting to the miniaturization of this approach, 1 fmol of PNA is sufficient to get reliable detection. An advantage of this supramolecular arraying strategy over direct covalent immobilization on the microarray is that the library can be used in solution prior to its reformatting into a microarray. This latter point opens the possibility to select for desired properties amongst library members.

An obvious application which we have actively pursued is to select for the fittest ligand in a library of small molecules targeting a given protein. As shown in *figure 5*, libraries can be designed to target specific classes of proteases based on a reactive functional group which will form a covalent bond between the protease and the small molecule-PNA adduct. When incubated with a protease of interest, the fittest ligand will react with the protease which can be isolated from the rest of the library by size exclusion filtration or by gel electrophoresis. Hybridization on a microarray will then reveal the structure of the selected inhibitor. These techniques have been used to discover a selective inhibitor against a dust mite protease from crude dust mite extract [8] and to identify selective inhibitors against closely related proteases [9]. The utility of nucleic acid tagged small molecules was further extended by C.M. Niemeyer and co-workers to immobilize live cells in a microarray format based on the interaction of cell surface receptors to small molecule immobilized on the microarray through hybridization [10].

Combinatorial assembly of PNA-tagged ligands onto a DNA template

Specific recognition and signal transduction processes occurring in biological systems are often leveraged on multimeric interactions which provide additional level of regulation by means of distance between the molecules and their respective arrangement in space, in addition to their chemical nature. Receptor oligomerization provides a well characterized mechanism for signal transduction across a cell membranes and heterodimerization has been harnessed by nature to provide a combinatorial output of signals. While a number of landmark studies have already highlighted [11-12], the benefit of ligand oligomerization, accessing multivalent ligands with controlled distance and geometry pose new synthetic challenges. The programmability of hybridization with nucleic acid-ligand conjugates offers an attractive solution towards this goal and could allow recapitulating complex biological interactions with simpler small molecule ligands which are dimerized through hybridization as illustrate in *figure 6*.

As a proof of principle, we investigated the gain of affinity conferred by dimerizing ligands of DR5, a prototypical member of the TNF receptor super family which relies on oligomerization for signal transduction. Using peptide macrocycles tagged at different positions with a PNA (*figure 6*), a large number of different dimer geometries could be rapidly tested for their gain in affinity towards the dimeric

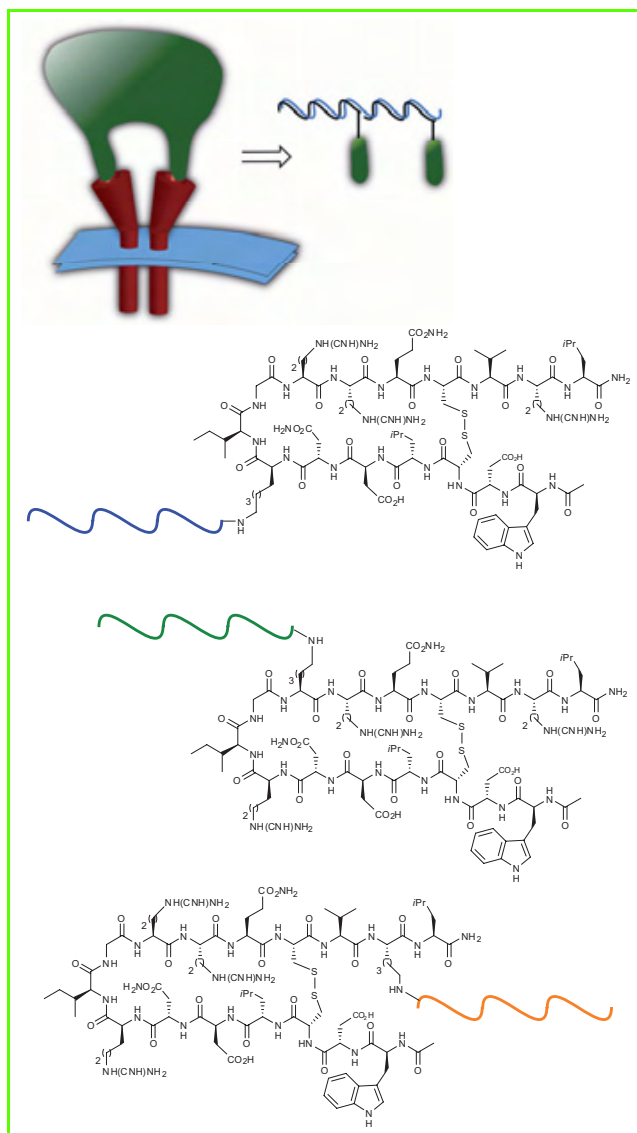


Figure 6 - Top: schematic representation of a cell-surface receptor dimer (red) interacting with a divalent protein (green) which could be emulated by a nucleic acid assembly of dimerized ligands. Bottom: examples of ligands targeting DR5 with different attachment points to a PNA. Based on the sequence of the PNA, the ligands can be dimerized in different combinations and with different geometries.

receptor. This led to the identification of dimers which indeed had substantially improved affinity for the receptor and perhaps more importantly, slower dissociation kinetics, consistent with cooperative effect associated with divalent interactions [13].

Another example of biological interactions which capitalizes on the cooperativity between multiple ligands to achieve high binding avidity is carbohydrate-protein interaction. For instance, the cholera toxin, which forms a pentamer, interacts with cell surface carbohydrates with high affinity while the interaction between a single unit of the toxin and the carbohydrate ligand is rather weak. Another therapeutically significant example is the interaction of 2G12, a broadly neutralizing antibody against HIV, which interacts with the carbohydrates on the surface of the virus. The carbohydrate is a nonasaccharide of glucose amine and branching mannoses (figure 7). It was shown that the antibody actually interacts only with the terminal portion of this complex carbohydrate and has weak affinity for a single

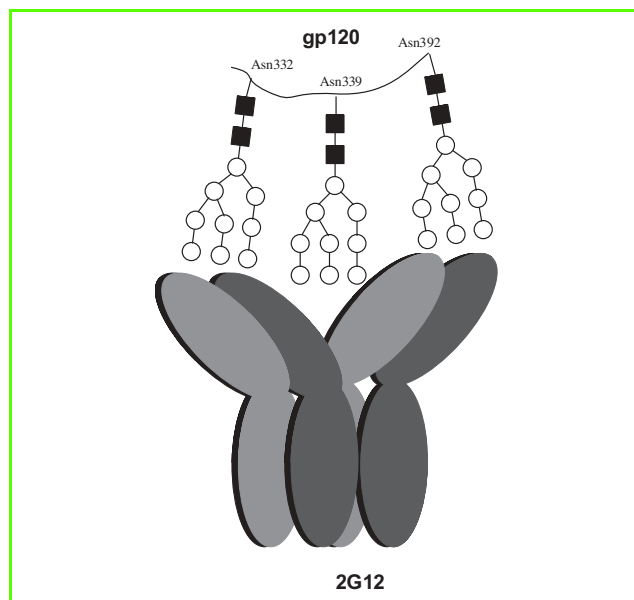


Figure 7 - Schematic representation of 2G12, a dimeric antibody which broadly neutralizes HIV, interacting with the carbohydrate motifs coating the HIV capsid protein (gp120).

unit of this nonasaccharide. But the antibody forms a dimer which achieves high affinity to HIV by interacting with multiple copies of the nonasaccharide [14]. We wondered if the geometry of such complex interaction could perhaps be mimicked with simpler carbohydrates (disaccharide or trisaccharides) tagged with PNA which would be oligomerized with controlled topology on a DNA template. As illustrated in figure 8, the distance between the ligands can easily be varied depending on the choice of DNA template. It is also important to note that double strand DNA has a very long persistent length and as such, should effectively work as a crude molecular ruler. This strategy was used to evaluate over thirty different geometries of carbohydrate

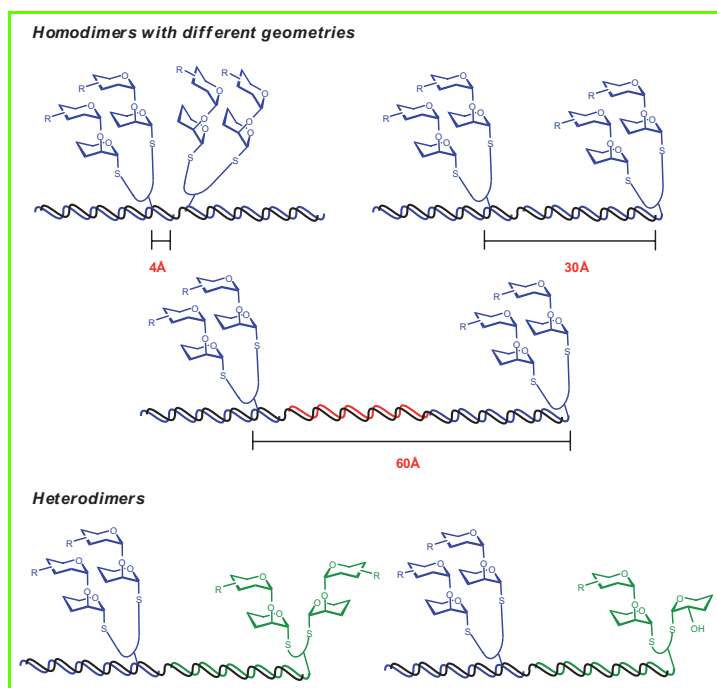


Figure 8 - Schematic representation of nucleic acid programmed assemblies of carbohydrates with controlled geometries.

oligomers against 2G12 and led to the identification of an assembly with appropriately spaced mannose disaccharides which could recapitulate the cooperativity between the different binding sites to achieve μM affinity [15]. It should be noted that the complex nonasaccharide has no measurable affinity in this assay attesting to the level of cooperativity achieved with the DNA template assembly.

In a broader context, these two examples demonstrate that nucleic acid templated assembly of PNA-tagged molecules can be translated into a binding event to a macromolecule and as such represents a gain of function. The combinatorial assembly of larger libraries could be achieved on a microarray which would be interrogated with proteins. Conversely, as the instruction for the assembly of the ligand fragments are DNA, if one selects an assembly from a combinatorial library by affinity using an immobilized protein, the identity of that assembly can be decoded using DNA sequencing technologies.

Templated reactions

Reactions accelerated by the preorganization of two reactive species on a nucleic acid template have a long history in the context of prebiotic chemistry [16]. However, applications of this concept beyond the questions related to nucleic acid amplification are more recent [17].

A useful and interesting application is the design of reactions that yield a functional product such as a fluorophore or a bioactive small molecule in response to a specific nucleic acid sequence (figure 9). A practical application of such a system would be to detect by fluorescence the presence of a nucleic acid sequence for nucleic acid sensing (detection of a mutation, etc.) or imaging (the presence of a particular nucleic acid sequence in a cell or organism) [18]. From an imaging standpoint, while several technologies have had a tremendous impact on our understanding of protein function and dynamics [19], there does not exist a general solution to image messenger, ribosomal or micro RNA in intact non-engineered cells.

A particularly attractive feature of nucleic acid templated reactions is the fact that the template could act catalytically (if the product of the reaction doesn't compete unfavorably with the starting materials), thus providing a highly sensitive detection method. In an elegant demonstration of this concept, J.-S. Taylor and co-workers showed that short DNA fragments bearing an imidazole on the 5'-end of a 15-mer could hydrolyze a nitrophenol ester on a second DNA probe (9-mer) upon exposure to a complementary template [20]. It was indeed shown that the reaction turned over

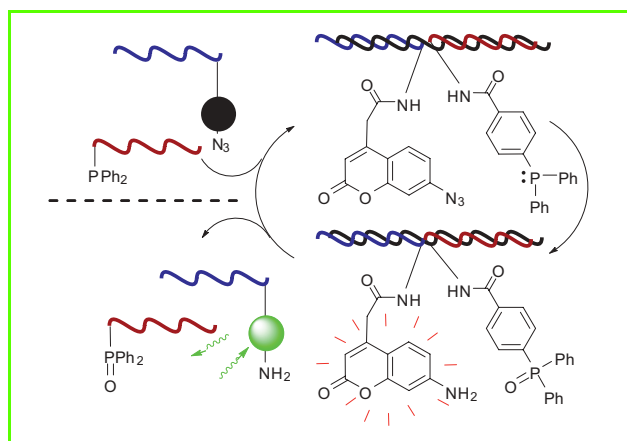


Figure 10 - Nucleic acid catalyzed reduction of azidocoumarin.

leading to a higher concentration of nitrophenol than template, thus demonstrating that the template could turn over catalytically.

Our interest in this area has focused on the Staudinger reaction (the reduction of an azide by phosphine) based on the fact that this reaction is known to be compatible and orthogonal with cellular chemistry. We reasoned that a fluorophore which depended on an amino group (or aniline) for high quantum yield of fluorescence would be quenched if that aniline was converted to an azide. Upon Staudinger reduction of this azide, the fluorophore would thus be revealed. As illustrated in figure 10, using a PNA labelled with a quenched coumarin fluorophore and a second PNA with a phosphine, upon hybridization to the template, the phosphine reduces the azide leading to a highly fluorescent coumarin product. For the purpose of diagnosis, we noted that the reaction performance could be enhanced with the use of formamide as a co-solvent thus resulting in extremely fast conversion. The reaction affords over 20% conversion with 1% template within 30 min. While this level of turn-over is sluggish from a catalysis perspective, it is significant from a signal amplification perspective. Importantly, a single nucleotide mismatch dramatically reduced the rate of reaction.

However, two obstacles precluded the use of this approach in cellular imaging. First, unmodified PNA have poor cellular permeability. Second, coumarin, which is excited with blue light, is poorly suited for cellular imaging because of the high level of background fluorescence from proteins and their cofactors in this part of the visible spectrum. However, the same strategy based on azide quenching can be applied to other fluorophores such as rhodamine which is excited with green light. As discussed in the above section on PNA, incorporation arginine residues within the PNA backbone does confer cellular permeability.

Using these modified PNA we were able to achieve delivery of the PNA in live cells and showed that using PNA sequences designed to selectively target an mRNA of a highly expressed protein resulted in higher fluorescence than control sequences (figure 11) [21].

Outlook

Organization is an intrinsic property of living systems. While the examples discussed herein are dwarfed by the complexity and intricacies of living systems, the development of approaches which can translate a signal or an instruction

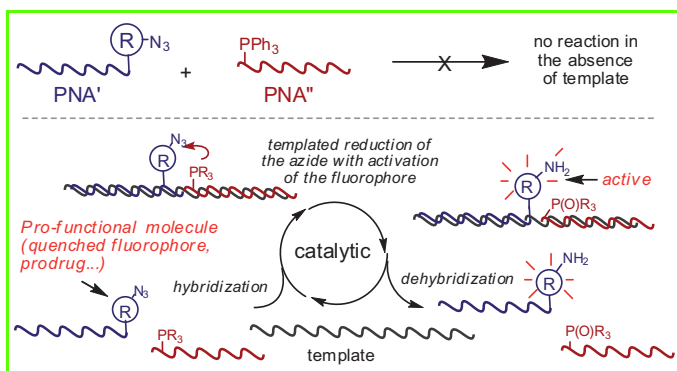


Figure 9 - Schematic representation of nucleic acid template catalyzed Staudinger reaction.

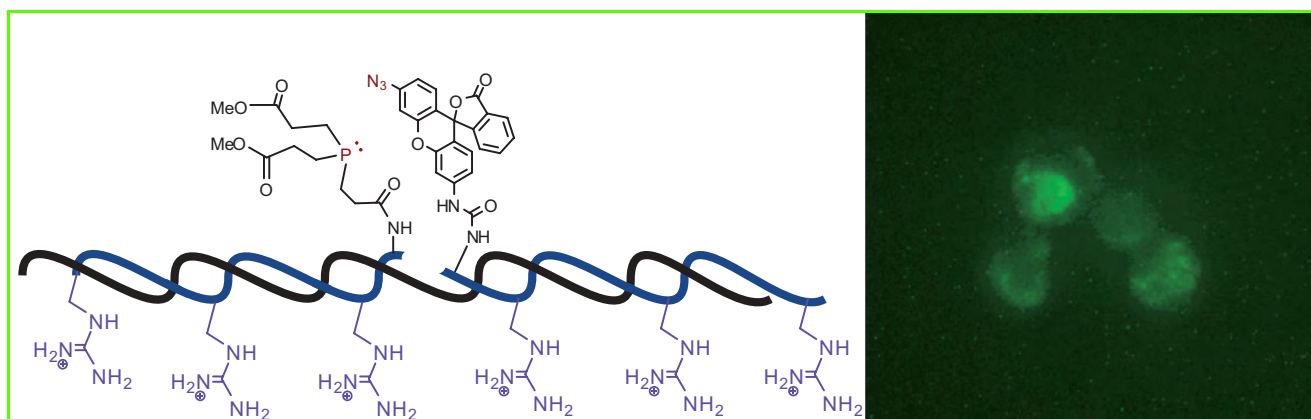


Figure 11 - Nucleic acid imaging in live cells.

Top: schematic representation of the nucleic acid catalyzed reduction of azidorhodamine. Bottom: imaging of a transcript mRNA in live cells.

into a function are a first step in the design of more complex networks. It is safe to predict that nucleic acid-based programmed supramolecular assemblies will continue to provide a reliable framework to achieve new biological functions whether by controlling ligand dimerization, conformation or positioning, or by promoting a chemical transformation. PNAs are an attractive platform in this endeavour for their biological stability, flexible chemistry and high affinity.

Acknowledgment

It is with pleasure that numerous collaborators whose contributions made the described work possible and enjoyable are acknowledged.

References

- [1] Watson J.D., Crick F.H., The structure of DNA, *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **1953**, 18, p. 123.
- [2] Feldkamp U., Niemeyer C.M., Rational design of DNA nanoarchitectures, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2006**, 45, p. 1856.
- [3] Egholm M., Buchardt O., Christensen L., Behrens C., Freier S.M., Driver D.A., Berg R.H., Kim S.K., Nordén B., Nielsen P.E., PNA hybridizes to complementary oligonucleotides obeying the Watson-Crick hydrogen-bonding rules, *Nature*, **1993**, 365, p. 566.
- [4] Nielsen P.E., PNA technology, *Mol. Biotech.*, **2004**, 26, p. 233.
- [5] Zhou P., Wang M., Du L., Fisher G.W., Waggoner A., Ly D.H., Novel binding and efficient cellular uptake of guanidine-based peptide nucleic acids (GPNA), *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, p. 6878.
- [6] Winssinger N., Pianowski, Z., Debaene F., Probing biology with small molecule microarrays (SMM), *Top. Curr. Chem.*, **2007**, 311, p. 311.
- [7] Harris J.L., Winssinger N, PNA encoding (PNA = peptide nucleic acid): From solution-based libraries to organized microarrays, *Chemistry-A European Journal*, **2005**, 11, p. 6792.
- [8] Harris J., Mason D.E., Li J., Burdick K.W., Backes B.J., Chen T., Shipway A., Van Heeke G., Gough L., Ghaemmaghami A., Shakig F., Debaene F., Winssinger N., Activity profile of dust mite allergen extract using substrate libraries and functional proteomic microarrays, *Chemistry & Biology*, **2004**, 11, p. 1361.
- [9] Urbina H.D., Debaene F., Jost B., Bole-Feysoy C., Mason D.E., Kuzmic P., Harris J.L., Winssinger N., Self-assembled small-molecule microarrays for protease screening and profiling, *ChemBioChem*, **2006**, 7, p. 1790.
- [10] Schroeder H., Ellinger B., Becker C.F., Waldmann H., Niemeyer C.M., Generation of live-cell microarrays by means of DNA-Directed immobilization of specific cell-surface ligands, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2007**, 46, p. 4180.
- [11] Mammen M., Choi S.K., Whitesides G.M., Polyvalent interactions in biological systems: implications for design and use of multivalent ligands and inhibitors, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, p. 2755.
- [12] Kiessling L.L., Gestwicki J.E., Strong L.E., Synthetic ligands as probes of signal transduction, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2006**, 45, p. 2348.
- [13] Mammen M., Colton I.J., Carbeck J.D., Bradley R., Whitesides G.M., Representing primary electroforetic data in the 1/time domain: comparison to representations in the time domain, *Anal. Chem.*, **1997**, 69, p. 2165.
- [14] Calarese D.A., Scanlan C.N., Zwick M.B., Deechongkit S., Mimura Y., Kunert R., Zhu P., Wormald M.R., Stanfield R.L., Roux K.H., Kelly J.W., Rudd P.M., Dwek R.A., Katinger H., Burton D.R., Wilson I.A., Antibody domain exchange is an immunological solution to carbohydrate cluster recognition, *Science*, **2003**, 300, p. 2065.
- [15] Mammen M., Helmersson K., Kishore R., Choi S.K., Phillips W.D., Whitesides G.M., Optically controlled collisions of biological objects to evaluate potent polyvalent inhibitors of virus-cell adhesion, *Chem. Biol.*, **1996**, 3, p. 757.
- [16] Orgel L.E., Unnatural selection in chemical systems, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, p. 109.
- [17] Li X., Liu D.R., DNA-templated organic synthesis: nature's strategy for controlling chemical reactivity applied to synthetic molecules, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2004**, 43, p. 4848.
- [18] Silverman A.P., Kool E.T., Detecting RNA and DNA with templated chemical reactions, *Chemical Reviews*, **2006**, 106, p. 3775.
- [19] Giepmans B.N., Adams S.R., Ellisman M.H., Tsien R.Y., The fluorescent toolbox for assessing protein location and function, *Science*, **2006**, 312, p. 217.
- [20] Ma Z., Taylor J.S., Nucleic acid-triggered catalytic drug release, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2000**, 97, p. 11159.
- [21] Gao J., Mammen M., Whitesides G.M., Evaluating electrostatic contributions to binding with the use of protein charge ladders, *Science*, **1996**, 272, p. 535.



Nicolas Winssinger

est professeur à l'Université de Strasbourg*.

* Institut de Science et Ingénierie Supramoléculaires (ISIS – UMR 7006 CNRS), Université de Strasbourg, 8 allée Gaspard Monge, F-67000 Strasbourg.
E-mail: winssinger@unistra.fr

L'oléochimie rencontre la chimie supramoléculaire

Le caoutchouc autoréparant

Damien Montarnal, François Tournilhac, Manuel Hidalgo et Ludwik Leibler

Résumé

La chimie supramoléculaire nous apprend à contrôler les interactions non covalentes entre molécules organiques, notamment *via* l'utilisation de synthons optimisés, capables d'établir plusieurs liaisons hydrogène en parallèle comme dans l'ADN. Cette discipline s'impose aujourd'hui comme un outil puissant dans le design de nouveaux matériaux *via* le concept de polymère supramoléculaire ; cependant, l'un des défis reste leur fabrication à l'échelle industrielle. Dans cet article, nous montrons comment nous avons utilisé cette nouvelle chimie pour concevoir, à partir de petites molécules, un matériau présentant une combinaison de propriétés inhabituelles : l'élasticité caoutchoutique et la faculté de s'autoréparer après endommagement. Quant à la fabrication, c'est en combinant cette nouvelle chimie avec la chimie beaucoup plus ancienne des corps gras, des dérivés azotés et des polycondensations que nous avons pu relever le défi.

Mots-clés

Réseau polymère supramoléculaire, acides gras, autocatrisant, caoutchouc, urée.

Abstract

Oleochemistry meets supramolecular chemistry: the self-healing elastomer

Supramolecular chemistry teaches us to control non-covalent interactions between organic molecules, particularly through the use of optimized building blocks able to establish several hydrogen bonds in parallel as in DNA. This discipline is emerging as a powerful tool in the design of new materials through the concept of supramolecular polymers. However, the synthesis of such polymers on an industrial scale still remains a challenge. In this paper, we show how we used this new chemistry to design from small molecules a material having an unusual combination of properties: rubber elasticity and ability to repair itself after damage. Concerning the synthesis of the material, it is by combining this new chemistry with the much older chemistries of fatty acids, nitrogen derivatives and polycondensation that we could meet the challenge.

Keywords

Supramolecular polymer network, fatty acids, self-healing, rubber, urea.

Prenez un gobelet en plastique transparent, généralement fabriqué à partir de polystyrène ; chauffé au-delà de 100 °C, il fond et coule comme un liquide très visqueux. En revanche, si vous en faisiez une boule dans cet état fondu, la boule tombant par terre rebondirait (*figure 1*). Ce comportement étonnant, élastique quand la sollicitation est rapide et liquide quand la sollicitation est lente, est une propriété caractéristique des polymères de grandes masses dans lesquels les chaînes s'enchevêtrent.

Ce phénomène de passage d'un comportement solide élastique à un comportement liquide est désormais relativement bien connu, notamment grâce aux travaux

d'Edwards et de Gennes [1-2]. Les enchevêtrements empêchent la diffusion latérale des chaînes et le système a un comportement solide (*figure 2a*). Les chaînes peuvent toujours diffuser par un mouvement de reptation⁽¹⁾, mais sur des échelles de temps longues. Plus les chaînes polymères sont longues, plus le temps caractéristique associé à cette reptation est long et plus le comportement élastique sera visible pendant longtemps.

Pour supprimer totalement la reptation, et donc l'écoulement aux temps longs, on peut réticuler les chaînes polymères par des liaisons covalentes et former un



Figure 1 - Un liquide viscoélastique tel que cet échantillon de poly(diméthylsiloxane) (silicone) de grande masse moléculaire se comporte comme un solide aux temps courts et comme un liquide aux temps longs. Les clichés a), b) et c) sont respectivement pris 5 s, 100 s et 1 000 s après avoir déposé la boule de polymère.

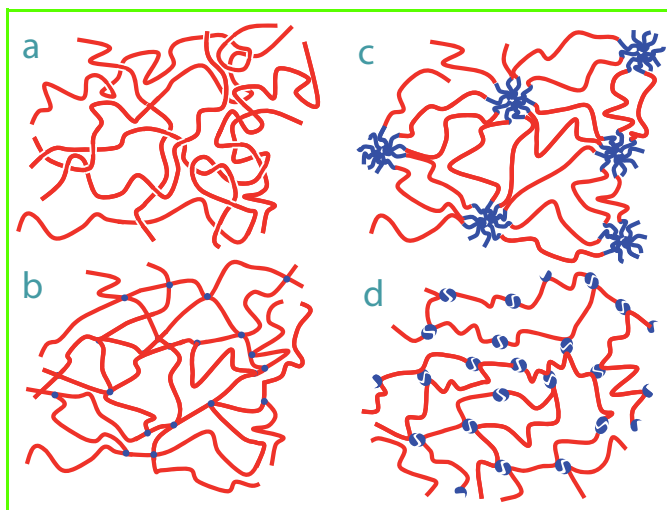


Figure 2 - Quatre systèmes polymères capables de présenter un comportement élastique.

a) Polymères de grandes masses enchevêtrés ; b) polymères réticulés ; c) copolymères triblocs ; d) polymères supramoléculaires.

élastomère (figure 2b). Le réseau tridimensionnel ainsi obtenu, soumis à une contrainte, peut être déformé plusieurs fois sa longueur, être maintenu ainsi très longtemps, et toujours reprendre ses dimensions initiales une fois relâché. Ce comportement contraste avec celui des solides habituels qui ne supportent que des déformations réversibles de quelques pourcents. Cette propriété extraordinaire, appelée élasticité caoutchoutique, est la conséquence du fait que les chaînes polymères du réseau, pour une agitation thermique donnée, cherchent à retrouver la distance bout à bout la plus probable. L'élasticité caoutchoutique est donc un effet entropique : le système revient toujours à l'état le plus désordonné.

Notons également que tous les polymères, qu'ils soient réticulés ou non, une fois refroidis en dessous de leur température de transition vitreuse, deviennent des solides habituels : fragiles et élastiques seulement pour de faibles déformations, tout comme notre gobelet en polystyrène transparent. Les élastomères qui présentent une élasticité caoutchoutique à température ambiante ont donc, par définition, une température de transition vitreuse inférieure à l'ambiante.

La réticulation chimique n'est pas la seule façon d'obtenir un matériau élastique ; depuis les années 1950, la polymérisation anionique vivante permet d'obtenir de manière contrôlée des copolymères triblocs. En choisissant de manière judicieuse une séquence de blocs non miscibles ABA, on peut structurer le copolymère à une échelle de la dizaine de nanomètres. Si A est un bloc capable de former des domaines rigides (vitreux ou semi-cristallins) et B un bloc souple pontant les domaines rigides, on obtient alors un élastomère thermoplastique ayant les propriétés d'un élastomère à température ambiante et celles d'un liquide à haute température (figure 2c).

Grâce à leur facilité de mise en œuvre par simple injection, ces matériaux ont trouvé de très nombreux débouchés dans des objets de la vie courante, comme par exemple dans des semelles de chaussures. L'utilisation de copolymères pouvant facilement former des matériaux structurés à petite échelle a ainsi provoqué une véritable révolution industrielle (figure 2d). Au niveau de la recherche

fondamentale, les phénomènes de séparation de phases et d'auto-assemblage des copolymères à blocs restent également depuis trente ans l'un des domaines les plus féconds de la chimie et de la physique macromoléculaires.

Pour aller vers des mises en œuvre encore plus faciles, il faut diminuer la taille des polymères constituant le matériau. La séparation de phase, essentielle au fonctionnement des élastomères thermoplastiques, ne fonctionne cependant pas aussi bien avec des blocs courts. Il faut alors s'appuyer non plus sur l'immiscibilité des blocs polymères, mais sur des interactions spécifiques entre molécules comme les liaisons hydrogène (figure 2d). Ces dernières sont connues depuis longtemps, en particulier pour leurs implications dans les mécanismes biologiques. En revanche, l'utilisation dans les polymères de groupes fonctionnels optimisés, capables de s'associer fortement et de créer des points de réticulation physiques, n'est apparue que vers la fin des années 1980 grâce aux travaux de R. Stadler [3].

Par la suite, l'utilisation de ces groupes associatifs (ou « stickers ») a été appliquée à de nombreux cas où l'auto-assemblage par interaction non covalente est plus efficace et plus intéressant que la synthèse covalente traditionnelle. L'équipe de J.-M. Lehn, se basant sur le concept de « polymère supramoléculaire », a synthétisé des molécules capables de s'associer selon des interactions « clé-serrure » en prenant exemple sur les bases azotées de l'ADN. Il a ainsi étendu le concept de la supramolécularité de la chimie organique vers la chimie des polymères [4]. Les polymères ainsi obtenus peuvent être dissociés de manière réversible en petites molécules (par l'action d'un solvant dissociant, de la température, etc.), ce qui leur confère des avantages en termes de « processabilité » et de « recyclabilité », ainsi que la possibilité de se structurer à une échelle nanométrique difficilement accessible avec des copolymères à blocs classiques.

L'élaboration ultérieure de synthons supramoléculaires et l'optimisation de leurs synthèses aboutit aujourd'hui à une « boîte à outils » permettant de fonctionnaliser facilement des polymères avec des extrémités capables de s'associer efficacement par liaisons hydrogène. On peut notamment citer la mise au point du groupe uréidopyrimidinone (Upy) par l'équipe de E.W. Meijer [5]. Ce sticker est capable de s'auto-associer par la mise en parallèle de quatre liaisons hydrogène, ce qui confère à l'association une excellente stabilité. Des molécules ditopiques (portant deux stickers Upy) s'auto-assemblent en solution et ont les propriétés viscosifiantes caractéristiques des polymères enchevêtrés précédemment mentionnés. De manière encore plus intéressante, l'ajout de molécules monotopiques (portant une seule unité Upy) fait brutalement diminuer la viscosité des solutions. Les chaînes supramoléculaires se coupent donc pour intégrer les molécules monotopiques qui agissent comme terminaisons de chaînes. Les associations supramoléculaires sont dynamiques : perpétuellement en formation et en rupture.

Il se dégage à ce point deux grandeurs caractérisant les associations supramoléculaires : la constante d'association, déterminant les proportions relatives des groupes associés et libres, et le temps de vie déterminant le temps moyen de l'association. Une constante d'association élevée à basse température est nécessaire pour obtenir des chaînes supramoléculaires longues, mais les temps de vie trop courts des associations sont le réel facteur limitant pour

obtenir des propriétés élastiques. M.E. Cates a en effet calculé que dans le cas de la polymérisation en équilibre (un système très analogue aux polymères supramoléculaires), le temps de reptation de la chaîne dynamique est la moyenne géométrique du temps de reptation de la chaîne statique équivalente et du temps de vie des associations [6].

En augmentant le nombre de stickers par molécule, on conçoit intuitivement que les temps de reptation vont augmenter : les molécules doivent se défaire de plusieurs liaisons hydrogène pour se mouvoir. Ce concept, illustré par la théorie de la reptation collante [7], nous a menés à concevoir un système composé de molécules de taille moyenne, portant un grand nombre de groupes fonctionnels. Le caractère dynamique des liaisons supramoléculaires laisse également prédire un comportement « autoréparant » du système : lors d'une rupture du matériau, les liaisons supramoléculaires, de moindre énergie, sont plus susceptibles de se rompre plus facilement que les liaisons covalentes constitutives des polymères. Si on remet en contact les parties fracturées, on peut ainsi prévoir que les surfaces de contact se réorganisent pour recréer les liaisons supramoléculaires et restaurer l'intégrité du matériau (figure 3).

Deux problèmes se posent pour obtenir un élastomère à partir d'un tel système supramoléculaire. D'un point de vue pratique, les groupes fonctionnels employés en chimie supramoléculaire sont généralement coûteux à synthétiser et nécessitent d'importantes étapes de purification. D'autre part, les groupes fonctionnels capables de s'associer fortement par des liaisons hydrogène multiples ont souvent aussi tendance à s'agréger latéralement, avec comme conséquence ultime la formation de cristaux. La cristallisation est certes très intéressante pour concevoir des matériaux thermoplastiques tels que décrits précédemment, mais les matériaux obtenus ne présenteront pas les propriétés dynamiques des polymères supramoléculaires.

Pour éviter ces deux complications, on peut remarquer qu'une molécule pure est à la fois plus chère à obtenir et plus encline à cristalliser qu'un mélange de molécules. C'est pourquoi notre stratégie a été de privilégier un certain désordre moléculaire (au demeurant parfaitement contrôlable) *via* des réactions de polycondensation [8-9]. C'est ainsi que nous avons mis au point une synthèse de groupes fonctionnels à partir de quelques-unes des nombreuses réactions possibles entre amines et urée. De la même façon, plutôt que d'utiliser comme briques de base des acides dicarboxyliques linéaires, qui auraient une très forte tendance à cristalliser, nous nous sommes tournés vers des dimères d'acides gras, sous-produits de l'industrie papetière et réputés souples et non cristallisables. En effet, ces blocs obtenus par réaction de Diels-Alder sont constitués d'un mélange de très nombreux isomères. Qui plus est, ils sont disponibles commercialement selon différents grades plus ou moins riches en molécules mono-, di-, ou trifonctionnelles, permettant ainsi de bien contrôler l'architecture des molécules synthétisées.

La synthèse du matériau est conduite en deux étapes : tout d'abord, les dimères d'acides sont condensés avec une polyamine : la diéthylènetriamine (DETA). Un excès d'amine permet de contrôler la taille des oligomères formés, selon les lois classiques de la polycondensation, et est ensuite éliminé par des opérations de lavages. Les fonctions amines primaires et secondaires apportées par la DETA et non encore réagies sont ensuite fonctionnalisées par réaction avec l'urée. Les multiples réactions qui en résultent conduisent à la formation simultanée de trois différents groupes fonctionnels tous capables de s'associer les uns aux autres (figure 4).

Au terme de ce processus, si l'analyse chimique montre que l'on a bien synthétisé un mélange de petites molécules, conformément à ce que l'on attend par simulation, les propriétés mécaniques, quant à elles, sont caractéristiques

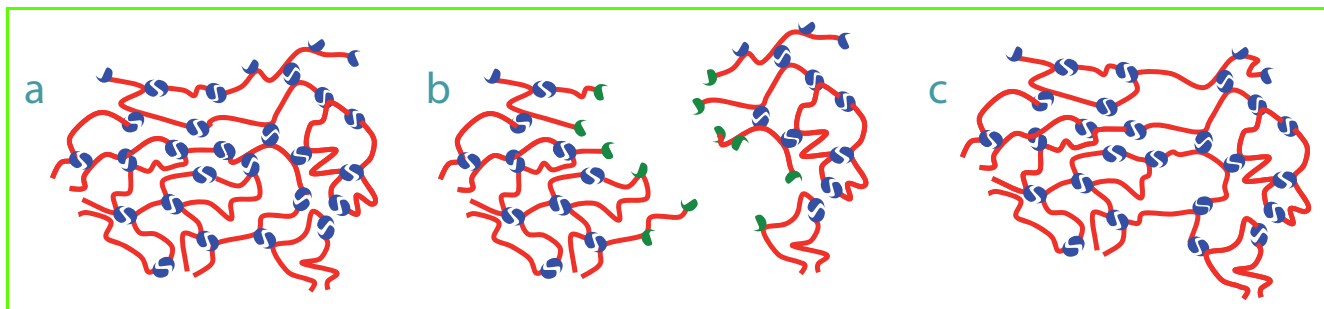


Figure 3 - Schéma conceptuel de l'autoréparation.

a) Le réseau est maintenu par des liaisons supramoléculaires ; b) ces liaisons sont coupées lors de la rupture (en vert) ; c) lors de la remise en contact des surfaces, des liaisons sont recréées (pas forcément à l'identique).

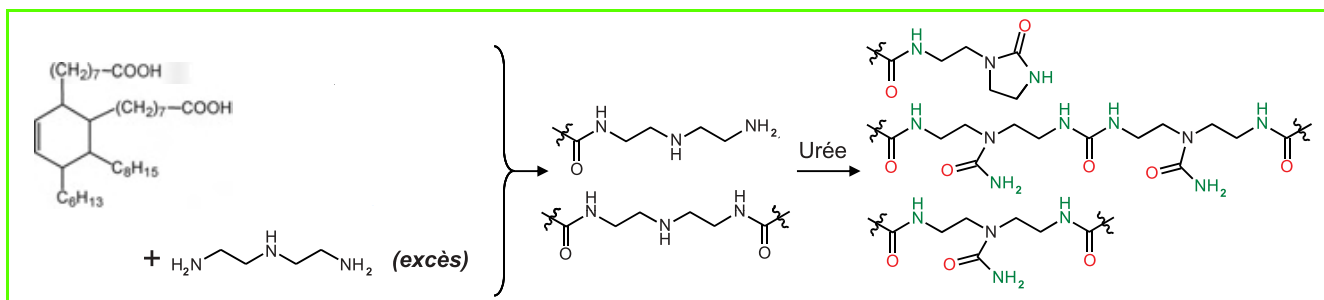


Figure 4 - Schéma de synthèse de l'élastomère en deux étapes : condensation des dimères d'acide et de DETA, puis réaction avec l'urée. Sur le produit final, les atomes accepteurs et donneurs de liaisons hydrogène sont représentés en rouge et vert respectivement.

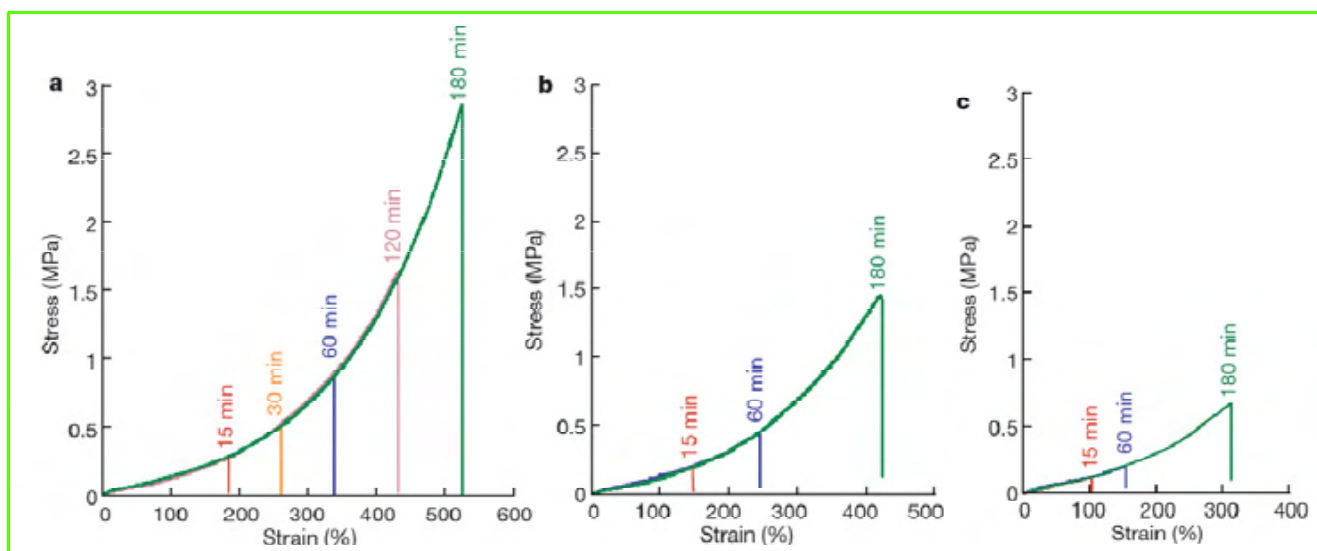


Figure 5 - Propriétés d'auto-réparation de l'élastomère supramoléculaire : les courbes de traction sont réalisées après différents temps de mise en contact.

Le contact est réalisé : a) immédiatement après la coupure ; b) 6 h après ; c) 18 h après. Figure reproduite d'après [9].

d'un polymère de masse considérable. Les réponses aux petites déformations mesurées par rhéologie montrent un plateau élastique d'environ 20 kPa, caractéristique d'un élastomère faiblement réticulé. La température de transition vitreuse est assez élevée (26 °C), mais l'adjonction de plastifiants permet d'abaisser cette température au-dessous de l'ambiante. Des essais de traction pour de grandes déformations montrent des élongations à la rupture d'environ 600 %, ainsi qu'une recouvrance complète des dimensions originales. Et pourtant, malgré ces propriétés typiques d'un élastomère réticulé, le matériau peut être mis en forme à l'état fondu (135 °C) ou par voie solvant, à l'instar des élastomères thermoplastiques obtenus avec des copolymères triblocs. Les temps de relaxation du matériau, mesurés par des expériences de fluage, sont (pour des échantillons plastifiés) supérieurs à une semaine à 25 °C.

De manière encore plus intéressante, le matériau présente les propriétés d'autocicatrisation prévues : quand le matériau est coupé, une simple remise en contact des surfaces coupées durant quelques minutes suffit à le réparer. L'efficacité de la réparation augmente avec le temps de mise en contact (figure 5). Cet effet ne doit pas être confondu avec de l'auto-adhésion : en effet, il est important de noter que seules les surfaces de rupture sont susceptibles d'être réparées par simple remise en contact.

Les surfaces fraîchement coupées se désactivent en l'espace de quelques jours à température ambiante et la réparation n'est alors plus possible. Le mécanisme retenu pour expliquer ce phénomène met en jeu une restructuration très lente des surfaces. On peut ainsi maintenir longtemps un état hors équilibre où les stickers restent en surface et sont disponibles pour recréer des interactions avec les groupes de la surface opposée.

Cette propriété inédite fait immédiatement penser à de nombreuses applications dans la vie quotidienne. Le développement industriel de la synthèse se heurte cependant à des difficultés pratiques : la polycondensation est contrôlée par un excès d'amines qu'il faut éliminer par lavages. Cette opération, au demeurant tout à fait faisable pour de petites quantités, n'est pas envisageable pour une production à

l'échelle industrielle. Le recours à une stratégie alternative a été possible grâce au développement industriel parallèle d'un autre synthon issu de la chimie supramoléculaire : la 2-aminoéthylimidazolidone (UDETA). Ce sticker thermiquement très stable, sous-produit de la réaction entre la diéthylènetriamine et l'urée, se trouve être le précurseur de l'un des groupes fonctionnels dont nous avons besoin.

La nouvelle stratégie consiste à limiter la croissance des chaînes lors de la condensation, non par excès de réactifs, mais en greffant d'emblée les groupes terminaux par la réaction avec l'UDETA. Lors d'une seconde étape, les groupes COOH résiduels sont connectés deux à deux par condensation avec la DETA ; on obtient ainsi des polymères terminés par des groupes UDETA. Une troisième et dernière étape avec l'ajout d'urée permet de transformer les fonctions amines secondaires de la DETA en dialkylurées, également susceptibles de s'associer par liaisons hydrogène multiples (figure 6) [10].

Cette nouvelle stratégie a ainsi permis à Arkema de débuter la synthèse de l'élastomère supramoléculaire à une échelle préindustrielle. Le développement d'une large gamme de matériaux supramoléculaires est également en cours de pré-commercialisation sous la marque Reverlink™. On peut notamment citer la mise au point de composites époxydes avec les mêmes facultés d'auto-réparation [11]. Dans les domaines

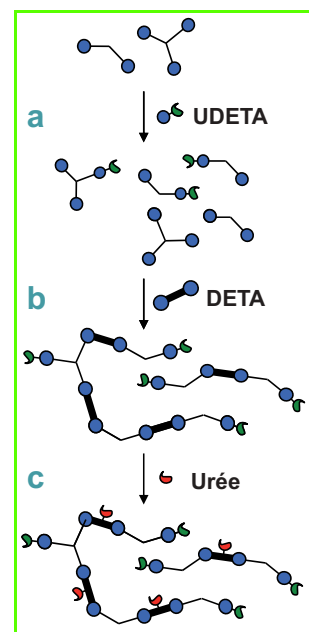


Figure 6 - Nouvelle synthèse en trois étapes : a) greffage d'UDETA sur une partie des dimères et trimères d'acides ; b) réaction des acides restants avec DETA ; c) réaction de l'urée avec les amines secondaires de DETA.

d'applications possibles de ces matériaux, on peut citer tous les cas où l'on souhaite améliorer l'étanchéité, l'asepsie, la résistance au déchirement ou à la fatigue, avec une préférence évidente pour tous les cas où le matériau fonctionne la majeure partie du temps en compression, l'étape limitante dans la réparation étant le plus souvent la remise en contact des surfaces déchirées ou endommagées.

Parallèlement au développement de produits industriels, la mise au point d'élastomères supramoléculaires ouvre également de nombreuses perspectives pour des recherches plus fondamentales. Des résultats récents montrent que les élastomères supramoléculaires se structurent à l'échelle de quelques nanomètres (à comparer avec 20-50 nm pour les copolymères à blocs). Il serait intéressant de mieux comprendre de quelle manière des interactions spécifiques fortes peuvent induire une structuration à si petite échelle et dans quelles mesures on peut transposer cette structuration à d'autres systèmes polymères. Il reste aussi à comprendre quel est le rôle de la structuration des élastomères supramoléculaires dans le mécanisme d'autoréparation, notamment en expliquant la différence des échelles de temps entre l'autoréparation du matériau après fracture (1 h) et la désactivation de l'autoréparation (3-4 jours).

Remerciements

Nos travaux sur les caoutchoucs supramoléculaires ont été menés en collaboration étroite avec la société Arkema. Nous tenons tout particulièrement à remercier nos collègues Jean-Luc Couturier et Bruno Van Hemelryck avec qui nous avons travaillé sur beaucoup d'aspects de ce projet, ainsi que Christian Collette, Michel Glotin et Dominique Jousset pour leur confiance et soutien pendant de longues années. Nous sommes aussi très reconnaissants envers nos thésards et collègues de laboratoire qui ont contribué grandement à notre projet de matériaux à partir de la chimie supramoléculaire : Philippe Cordier, Nicolas Dufaure, France Chabert, Corinne Soulié-Ziakovic et Sylvie Tencé-Girault.

Note et références

(1) La *reptation* est le mouvement de diffusion des chaînes polymères, contraint par la présence des autres chaînes, qui est similaire à celui d'un serpent se faulant dans un nid peuplé d'autres serpents.

- [1] Doi M., Edwards S.F., *The Theory of Polymer Dynamics*, Oxford Press, 1986.
- [2] de Gennes P.-G., *Scaling Concepts in Polymer Physics*, Cornell University Press, 1979.
- [3] Stadler R., Freitas L.D., Thermoplastic elastomers by hydrogen-bonding. IR-spectroscopic characterization of the hydrogen bonding, *Polym. Bull.*, 1986, 15, p. 173.
- [4] Lehn J.-M., *La Chimie supramoléculaire. Concepts et Perspectives*, De Boeck Université, 1997.
- [5] Sijbesma R.P., Beijer F.H., Brunsveld L., Folmer B.J.B., Hirschberg J.H.K.K., Lange R.F.M., Lowe K.L.K., Meijer E.W., Reversible polymers formed from self-complementary monomers using quadruple hydrogen bonding, *Science*, 1997, 278, p. 1601.
- [6] Cates M.E., Reptation of living polymers: dynamics of entangled polymers in the presence of reversible chain-scission reactions, *Macromolecules*, 1987, 20, p. 2289.
- [7] Leibler L., Rubinstein M., Colby R.H., Dynamics of reversible networks, *Macromolecules*, 1991, 24, p. 4701.
- [8] Cordier P., Polymères et élastomères auto-cicatrisants supramoléculaires à fonctions imidazolidone, *Thèse de doctorat*, Paris 6, 2007.
- [9] Cordier P., Tournilhac F., Soulié-Ziakovic C., Leibler L., Self-healing and thermoreversible rubber from supramolecular assembly, *Nature*, 2008, 451, p. 977.
- [10] Montarnal D., Tournilhac F., Hidalgo M., Couturier J.-L., Leibler L., Versatile one-pot synthesis of supramolecular plastics and self-healing rubbers, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, p. 7966.
- [11] Montarnal D., Tournilhac F., Hidalgo M., Leibler L., Epoxy-based networks combining chemical and supramolecular hydrogen-bonding crosslinks, *J. Polym. Sci., Polym. Chem.*, 2010, 48, p. 1133.



D. Montarnal



L. Leibler

Damien Montarnal est docteur, **François Tournilhac** et **Ludwik Leibler** sont directeurs de recherche au CNRS, au Laboratoire Matière Molle et Chimie à l'ESPCI-ParisTech*, dirigé par Ludwik Leibler.

Manuel Hidalgo est chef de projet « chimie supramoléculaire » au Centre de Recherche Rhône-Alpes d'Arkema**.

* Laboratoire Matière Molle et Chimie, ESPCI-ParisTech, 10 rue Vauquelin, F-75005 Paris.

Courriel : ludwik.leibler@espci.fr

** Arkema, Centre de Recherche Rhône-Alpes, BP 63, F-69493 Pierre-Bénite Cedex.



F. Tournilhac



M. Hidalgo

La chimie prépare notre avenir
Une sélection des recherches de nos laboratoires

Volume 2 - La recherche en chimie
en réponse aux demandes de la société
L'Actualité Chimique 353-354 à paraître en juin-juillet-août 2011

Apports de la chimie supramoléculaire dans le domaine des matériaux

Laurent Bouteiller

Résumé Cet article illustre par deux exemples complémentaires la versatilité d'une approche supramoléculaire dans le domaine des matériaux. Dans le cas des adhésifs repositionnables, il est intéressant d'utiliser des interactions supramoléculaires dynamiques, qui peuvent se rompre et se reformer à la température d'utilisation. Au contraire, dans le cas des additifs pour bitume, il est préférable d'introduire des interactions suffisamment coopératives qui rendent le système non dynamique et renforcent le matériau en dessous d'une température critique.

Mots-clés Chimie supramoléculaire, auto-assemblage, liaison hydrogène, adhésion, fibre.

Abstract **Supramolecular chemistry in material science**

This paper illustrates through two complementary examples how supramolecular chemistry can be used to improve materials. In the case of pressure sensitive adhesives, dynamic supramolecular interactions are beneficial because they can break and recombine at room temperature. On the other hand, in the case of bitumen additives, it is of interest to use highly cooperative systems which are not dynamic and can induce a significant reinforcement below a critical temperature.

Keywords **Supramolecular chemistry, self-assembly, hydrogen bond, adhesion, fibre.**

L'un des objectifs majeurs de la chimie supramoléculaire est d'apprendre à maîtriser les interactions de faible énergie entre molécules [1]. En effet, contrairement à la plupart des liaisons covalentes qui sont très stables, les interactions de faible énergie (électrostatique, liaison hydrogène, van der Waals...) donnent accès à des assemblages qui peuvent être réversibles. Cette réversibilité joue un rôle essentiel en permettant la correction spontanée des erreurs d'assemblage. De nombreux exemples issus de la Nature (comme l'assemblage spontané des virus) attestent qu'il est ainsi possible de réaliser des structures fonctionnelles d'une très grande complexité, inenvisageables si l'on se limite aux outils de la chimie covalente classique. Par conséquent, la chimie supramoléculaire a trouvé de nombreuses applications dans des domaines tels que la catalyse, les membranes, l'optoélectronique ou la biologie. Dans le domaine des matériaux, où la tenue mécanique joue un rôle prépondérant, on peut se demander si la chimie supramoléculaire et les interactions de faible énergie peuvent apporter une contribution significative. Dans cet article, nous présentons deux exemples qui montrent clairement que la réponse à cette question est positive.

La chimie supramoléculaire pour améliorer les propriétés mécaniques des bitumes

Les bitumes sont couramment employés comme liant des granulats dans les revêtements routiers. Ce sont des solides mous dont les propriétés mécaniques à la température d'utilisation peuvent être améliorées par l'ajout d'additifs. Du fait de leur forte masse molaire, les additifs polymères classiques présentent l'inconvénient d'augmenter également la viscosité à chaud du bitume, ce qui peut poser des problèmes de mise en œuvre. Une approche supramoléculaire, où l'additif serait assemblé

(et donc efficace) à la température d'usage ($T \leq 80^\circ\text{C}$) mais pas à la température de mise en œuvre ($T \geq 140^\circ\text{C}$), paraît séduisante. La difficulté consiste alors à identifier un système supramoléculaire dont l'assemblage (non covalent) permette d'améliorer les propriétés mécaniques du bitume à température ambiante, qui sont déjà très bonnes.

En collaboration avec la société Total, l'approche que nous avons retenue est d'utiliser un additif de faible masse molaire formant des fibres cristallines enchevêtrées au sein de la matrice de bitume. Un renfort mécanique substantiel peut être attendu car la rupture d'une fibre implique en fait la rupture simultanée d'un grand nombre de liaisons non covalentes. Un screening a été mené, en se limitant aux composés non toxiques, de faible coût, de point de fusion supérieur à 80°C et possédant des groupements susceptibles de former des liaisons hydrogène dans une direction privilégiée, favorisant ainsi la formation de fibres (figure 1). Plusieurs familles de composés ont été identifiées [2-3]. Par exemple, les diacides carboxyliques comportant entre 6 et 14 atomes de carbone (figure 2) permettent d'augmenter :

- la température à laquelle le bitume s'écoule de 50 à 110°C ,
- le module élastique du bitume à température ambiante d'un facteur 10,
- la dureté du bitume à température ambiante d'un facteur 2, et tout cela sans augmenter la viscosité à chaud (140°C).



Figure 1 - Bitume additivé (à droite) et référence (à gauche).

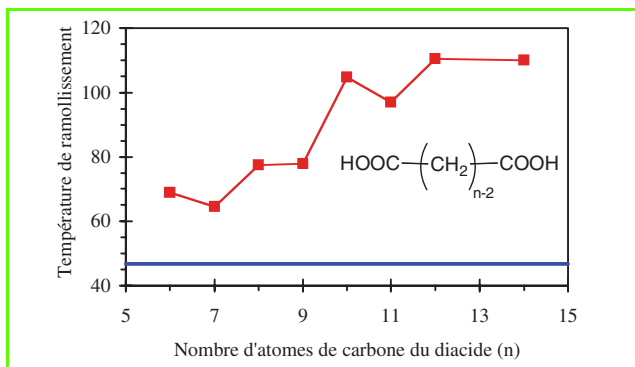


Figure 2 - Température de ramollissement d'un bitume contenant 3 % de diacide (en rouge) et du bitume de référence (en bleu) [2].

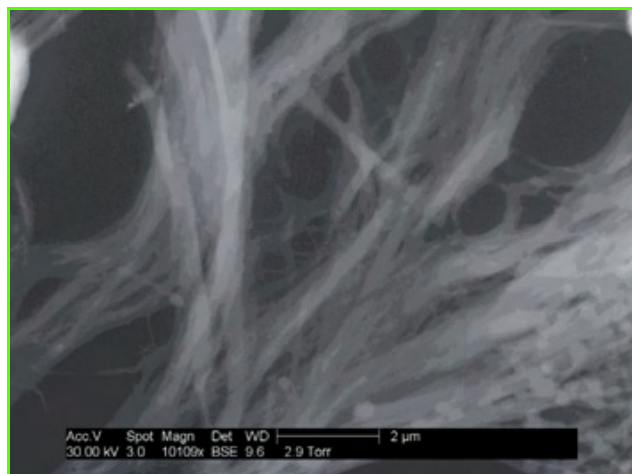


Figure 3 - Cliché de microscopie électronique d'un bitume additivé par l'acide dodécanedioïque, après dissolution sélective du bitume [2].

Les caractérisations par microscopie électronique (figure 3) et spectroscopie infrarouge prouvent que ces effets spectaculaires sont effectivement dus à la formation d'un réseau de fibres stabilisées par liaisons hydrogène. En dessous de leur température de fusion, les fibres cristallines améliorent la dureté et la rigidité du bitume. Au-dessus de leur température de fusion, l'additif est dissous dans le bitume et il n'affecte plus les propriétés de ce dernier. Le caractère supramoléculaire de l'additif permet donc une réversibilité en température, mais n'est pas incompatible avec un renfort mécanique à température ambiante.

Chimie supramoléculaire et adhésion

Les adhésifs repositionnables sont utilisés pour un grand nombre d'applications allant du simple « Post-It »

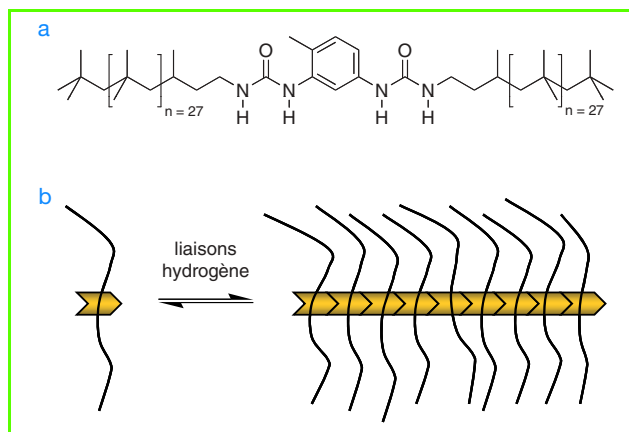


Figure 4 - Structure de PIBUT (a) et schéma de l'association par liaison hydrogène (b) [4].

à l'assemblage de composants électroniques (téléphones portables...), en passant par le domaine biomédical. Pour être efficaces, ces adhésifs doivent posséder des propriétés mécaniques antagonistes : idéalement, ils doivent d'une part se comporter comme un liquide peu visqueux pour permettre un bon contact des deux pièces à coller, mais ils doivent également dissiper beaucoup d'énergie et se comporter comme un solide lors du décollement, pour avoir une forte énergie d'adhérence et résister au fluage.

Un compromis satisfaisant est obtenu dans les produits actuels en mélangeant intimement une résine relativement fluide et un polymère réticulé. Les leviers permettant de formuler un bon adhésif repositionnable sont donc la distribution de masse molaire et le taux de réticulation d'un polymère de faible température de transition vitreuse.

En collaboration avec Costantino Creton (ESPCI, Paris), nous proposons d'utiliser une interaction supramoléculaire comme levier supplémentaire : la présence de liaisons faibles au sein du film d'adhésif doit permettre d'une part une lente réorganisation du film par rupture réversible des interactions supramoléculaires (en plus de la diffusion habituelle des chaînes), et d'autre part des mécanismes de dissipation additionnels actifs lors du décollement effectué rapidement et ainsi une augmentation de la résistance mécanique de l'adhésif. Ce levier supplémentaire doit permettre d'atteindre un compromis plus favorable et donc de meilleures propriétés.

Pour tester ce nouveau concept, nous avons synthétisé un poly(isobutène) de faible masse molaire (4 000 g/mol) comportant deux fonctions urée (PIBUT, figure 4), qui sont connues pour former des liaisons hydrogène [4]. L'adhésion d'un film de ce polymère a été testée en mesurant la force nécessaire pour décoller un poinçon préalablement mis en contact avec le film. La figure 5 montre le déplacement du piston en fonction de la force appliquée. L'aire sous cette

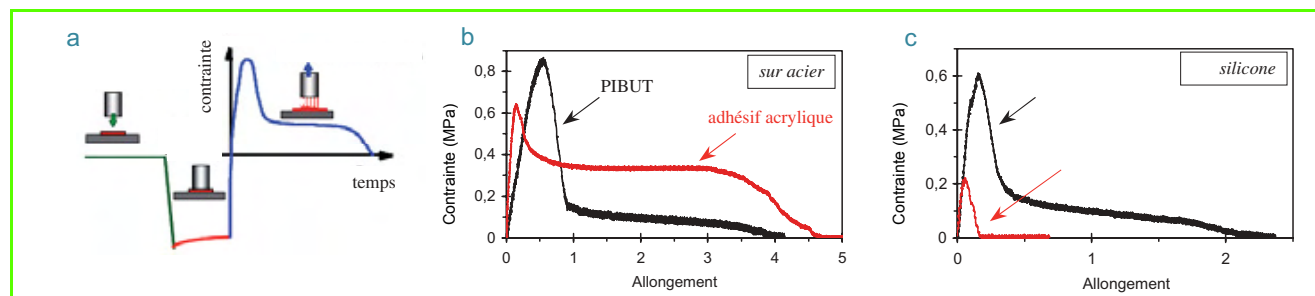


Figure 5 - Schéma de l'expérience de mesure d'adhésion (a) et résultat des mesures d'adhésion sur acier (b) et silicone (c) [5].

courbe représente l'énergie nécessaire au décollement. Sur une surface d'acier, on voit que le PIBUT présente une adhésion inférieure, mais proche de celle d'un adhésif acrylique commercial. Ce résultat est déjà intéressant en soi. En effet, un polymère non réticulé et d'aussi faible masse molaire que le PIBUT présente en général une adhésion médiocre : cela montre clairement l'influence bénéfique des liaisons hydrogène.

De façon encore plus remarquable, lorsque l'on s'intéresse à une surface de silicone, qui est notoirement difficile à coller (du fait de sa faible énergie de surface et de sa souplesse), on voit que le PIBUT adhère beaucoup mieux que l'adhésif commercial !

Ces deux exemples complémentaires illustrent la versatilité d'une approche supramoléculaire dans le domaine des matériaux. Le deuxième exemple montre l'intérêt d'introduire des interactions dynamiques (qui peuvent se rompre et se reformer à la température d'utilisation). Au contraire, dans le premier exemple, la présence d'interactions suffisamment coopératives rend le système non dynamique et renforce le matériau en dessous d'une température critique.

Références

- [1] Lehn J.-M., *Science*, **2002**, 295, p. 2400.
- [2] Isare B., Petit L., Bugnet E., Vincent R., Lapalu L., Sautet P., Bouteiller L., *Langmuir*, **2009**, 25, p. 8400.
- [3] Lapalu L., Vincent R., Bouteiller L., Isare B., Organic gelling agents for bituminous composition with thermoreversible properties for pavement applications, WO 2008107551, **2008**.
- [4] Pensec S., Nouvel N., Guillemain A., Creton C., Boué F., Bouteiller L., *Macromolecules*, **2010**, 43, p. 2529.
- [5] Courtois J., Baroudi I., Nouvel N., Degrandi E., Pensec S., Ducouret G., Chanéac C., Bouteiller L., Creton C., *Adv. Funct. Mater.*, **2010**, 20, p. 1803.



Laurent Bouteiller

est directeur de recherche CNRS à l'UMR 7610 « Chimie des polymères », Université Paris 6*.

* UMR CNRS 7610, Université Paris 6, 4 place Jussieu, case 185, tour 44, 1^{er} étage, F-75252 Paris Cedex 05.
Courriel : laurent.bouteiller@upmc.fr

Collection L'Actualité Chimique-Livres

À paraître prochainement :
La chimie et l'habitat



Août 2009
978-2-7598-0426-9
208 pages - 24 €



Janvier 2010
978-2-7598-0488-7
182 pages - 19 €



Juin 2010
978-2-7598-0527-3
228 pages - 24 €



Octobre 2010
978-2-7598-0562-4
244 pages - 24 €



Janvier 2011
978-2-7598-0596-9
264 pages - 24 €

OFFRE SPÉCIALE : Frais de port offerts + 5 % de réduction

Titre (s)	Prix - 5 %	Quantité	Total
La chimie et le sport	22,80 €	X	= €
La chimie et l'alimentation	22,80 €	X	= €
La chimie et l'art	22,80 €	X	= €
La chimie et la santé	18,05 €	X	= €
La chimie et la mer	22,80 €	X	= €
TOTAL GENERAL			= €

BON DE COMMANDE

à renvoyer à :

EDP Sciences
17, avenue du Hoggar - BP 112
91944 Les Ulis Cedex A
www.edition-sciences.com



Nom / Prénom :
Adresse :
.....
Tél :
Code Postal : Ville : Pays :

Paiement au choix : par chèque à l'ordre d'EDP Sciences (à joindre à la commande)
 par carte bancaire : Visa Eurocard American Express
N° de carte :
Date d'expiration : / CCV (3 derniers chiffres au dos de la carte) :

Date : / /
Signature :



180 personnes
6 équipes
5 plateformes techniques

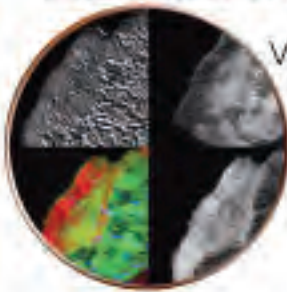
LES DISCIPLINES:

- Chimie du solide
- Chimie organique
- Polymères
- Métallurgie
- Electrochimie
- Hybrides
- Spectroscopies
- Grands instruments

www.icmpe.cnrs.fr

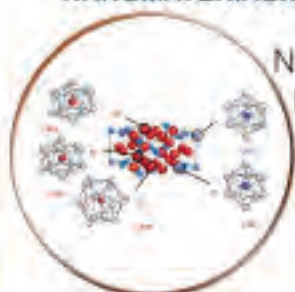
LES AXES THEMATIQUES

ENVIRONNEMENT ET DEVELOPPEMENT DURABLE



Valorisation de bio-ressources
Procédés pour une chimie propre
Chimie dans l'environnement et dépollution

NANOMATERIAUX ET MATERIAUX AVANCES



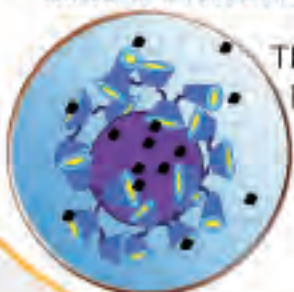
Nanoparticules
Matériaux massifs nanostructurés
Oxydes, alliages et verres métalliques

STOCKAGE ET CONVERSION D'ENERGIE



Économie d'énergie
Stockage de l'hydrogène et matériaux d'électrodes
Énergies non polluantes

SANTÉ ET INTERFACE AVEC LE VIVANT



Thérapeutique
Biomimétisme
Diagnostic

LES SERVICES ET PRESTATIONS

ÉLABORATION
d'alliages métalliques
et céramiques

SPS «Frittage-flash»
Plateforme régionale IDF

ANALYSES: DRX, ICP-OES, Ana-
lyses thermiques (ATG, ATD, DSC),
microsonde de Castaing

MICROSCOPIES: MEB, MET : imagerie, analyse,
haute résolution, tomographie

RMN: liquide (300 et 400MHz), solide (400MHz)

INSTITUT DE CHIMIE ET DES MATERIAUX PARIS-EST

UMR 7182 CNRS-UPEC

2-6, rue Henri Dunant - 94320 THIAIS-France
Tel : +33 (0)1 49 78 11 81 - Fax : +33 (0)1 49 78 11 86
courriel : dir@icmpe.cnrs.fr



UNIVERSITE
PARIS EST CRETEIL
VAL DE SEINE

Matériaux poreux, stockage et libération de médicaments antitumoraux et antiviraux

Patricia Horcajada, Christian Serre, Gérard Férey, Patrick Couvreur et Ruxandra Gref

Résumé La libération efficace de médicaments dans l'organisme requiert l'usage de nanovecteurs non toxiques. Les matériaux actuels montrent des capacités de stockage faibles et des libérations trop rapides pour la plupart des principes actifs d'intérêt thérapeutique. Les nouveaux solides poreux hybrides, grâce à la diversité de leurs structures et de leurs porosités, présentent une alternative crédible à l'existant. Cet article souligne les performances très attractives de carboxylates de fer(III) non toxiques dans ce domaine pour encapsuler puis libérer de manière progressive des médicaments contre le cancer (antitumoraux) et le sida (antirétroviraux). Actifs en imagerie médicale, ils associent dans de bonnes conditions thérapie et diagnostic et ouvrent la voie à un traitement personnalisé des patients : la théranostique.

Mots-clés Nanoparticules, matériaux hybrides, libération contrôlée de médicaments, imagerie.

Abstract **Porous materials, loading and release of antitumoral and antiretroviral drugs**
The efficient delivery of drugs in the body requires the use of non-toxic nanocarriers. Most of the existing materials show poor drug loading and/or rapid release of the proportion of the drug that is simply adsorbed (or anchored) at the external surface of the nanocarrier. The new porous hybrid solids, with the ability to tune their structures and porosities, are well suited to serve as nanocarriers for delivery and imaging applications. Here we show that specific non-toxic porous iron(III)-based metal-organic frameworks with engineered cores and surfaces, as well as imaging properties, function as superior nanocarriers for efficient controlled delivery of challenging antitumoral and antiretroviral drugs against cancer and AIDS. They also potentially associate therapeutics and diagnostics, and open the way for theranostics, or personalized patient treatments.

Keywords Nanoparticules, hybrid materials, drugs controlled delivery, imaging.

Dans le domaine de la santé, l'un des grands défis actuels concerne la restitution efficace dans le corps humain de médicaments grâce à de nouveaux nanovecteurs non toxiques susceptibles d'un adressage ciblé dans l'organisme. Une thérapie efficace requiert pour ces vecteurs d'être capables :

- de stocker des quantités importantes du médicament considéré ;
- d'éviter une restitution trop rapide (quelques minutes) dans l'organisme (ce que les Anglo-saxons appellent le « burst effect ») ;
- de contrôler leur dégradation et de ne pas présenter d'effet toxique ;
- d'être volontairement modifiables en surface pour contrôler les réactions *in vivo* ;
- d'être détectables par les techniques d'imagerie médicale.

État de l'art

Dans l'idéal, une fois toutes ces conditions remplies, ces nanovecteurs devraient permettre d'accéder à une nouvelle étape de la médecine moléculaire, la *théranostique*, combinant thérapie et diagnostic pour aboutir à un traitement réellement personnalisé des patients.

Pour un adressage efficace par voie intraveineuse durant tout son parcours jusqu'à la cible, il faut que le médicament (souvent instable ou présentant une faible solubilité dans les milieux biologiques) puisse être protégé à l'intérieur de vésicules nanométriques (les vecteurs) qui assurent son

intégrité et son transport jusqu'à l'organe, le tissu ou la cellule malade.

Les vecteurs actuellement utilisés [1-5] ne satisfaisaient que très partiellement à ce cahier des charges. Ce sont le plus souvent (*figure 1*) :

- des liposomes, petites particules sphériques constituées d'une double couche de lipides (glycérophospholipides) servant d'enveloppe à différentes substances médicamenteuses. En fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques, celles-ci peuvent être solubilisées soit dans la phase aqueuse interne des liposomes, soit dans les bicouches lipidiques. Ces sphères peuvent traverser les membranes des cellules et transporter les principes actifs jusqu'au cœur de celles-ci ;
- des micelles et des nanoémulsions, autres types de vésicules ;
- des nanoparticules, où le principe actif se trouve solubilisé, encapsulé ou adsorbé au sein de la matrice : organiques (typiquement polymères : microcapsules, microsphères), inorganiques ou hybrides.

En particulier, les quantités de médicament transportées restent faibles (de l'ordre de 5 g de médicament pour 100 g de vecteur), limitées en cela par la faible taille des vésicules (quelques angströms), assorties parfois du « burst effect ».

Dues aux présents auteurs, deux percées récentes ont fait significativement progresser le domaine : la pégylation/squalénisation et l'utilisation de solides poreux hybrides comme vecteurs. La première avancée fait l'objet d'un article spécifique dans ce numéro [6]. Ce présent article est consacré

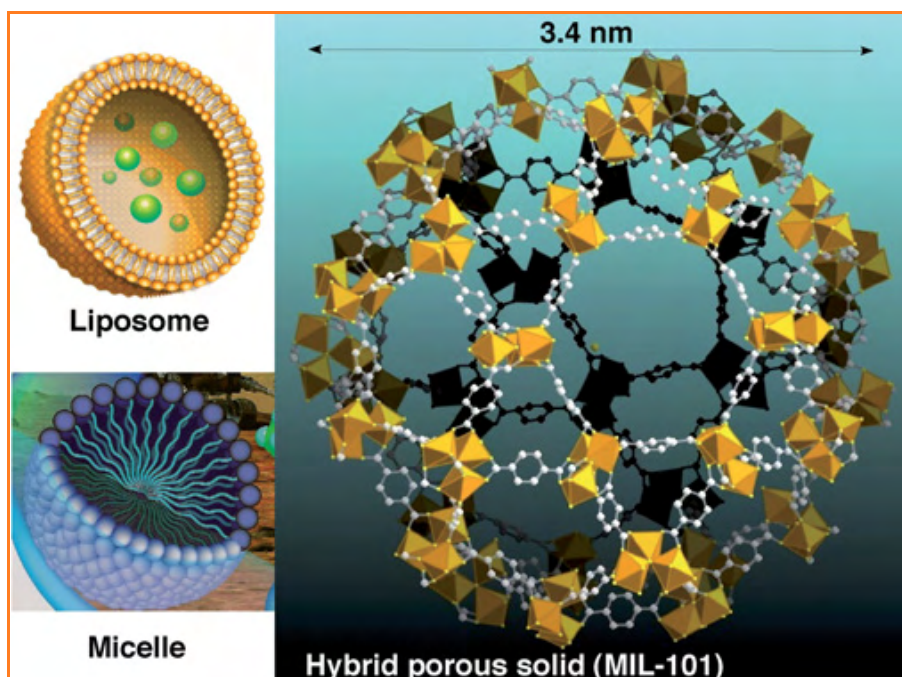


Figure 1 - Aspect d'un liposome, d'une micelle, et par comparaison d'un solide hybride poreux. S'agissant des liposomes et des micelles, les figures ne représentent qu'une seule vésicule, mais les agrégats réels ont des dimensions d'environ 100 nm pour les liposomes et de 30 à 50 nm pour les micelles.

à la deuxième percée : l'utilisation de solides poreux hybrides pour stocker, véhiculer et libérer de manière contrôlée des médicaments anticancéreux dans l'organisme humain.

Les nouveaux nanovecteurs hybrides poreux

Ces solides ont une existence récente [7] et donnent actuellement lieu à un développement explosif. Notre précédent dossier dans *L'Actualité Chimique* l'annonçait [8]. Depuis, leurs applications n'ont cessé de croître, tant au plan académique qu'industriel [9]. Ils sont en fait des matériaux *multifonctionnels* remarquables, qui trouvent des débouchés dans les domaines en relation avec les problèmes sociétaux actuels en relation avec l'énergie (stockage d'hydrogène, matériaux d'électrode) et ses économies (catalyse supportée), le développement durable (stockage de gaz polluants) et la santé.

Ils sont obtenus par synthèse hydro/solvothermale (~ 150 °C ; 30 bars). Tridimensionnels, ils résultent de l'assemblage exclusivement par liaisons fortes d'agrégats inorganiques et de ligands organiques (essentiellement des carboxylates et des phosphonates) aisément modulables en taille et en fonction. Le nombre quasi infini de combinaisons entre parties organique et inorganique justifie le développement important de ces matériaux. Suivant la topologie de la structure résultante, ils forment des pores soit rigides soit hautement flexibles (variation de volume de plus de 300 %) [10] sous l'action d'un stimulus externe, ici le médicament.

Ces grands pores (jusqu'à 4,7 nm de diamètre), disposés régulièrement dans la structure, sont facilement modulables en fonction des applications choisies. Suivant les cas, la paroi interne des pores peut être de plus rendue hydrophile ou hydrophobe. Les structures flexibles autorisent une adaptation de la porosité à la forme de la molécule insérée. Maintenant connus sous le label MIL-n (MIL pour « Matériaux de l'Institut Lavoisier »), nos produits correspondent aux

deux cas. Certains font déjà l'objet d'une production industrielle : le MIL-53 est commercialisé par BASF sous le nom de Basolite™ 100.

La présente étude utilise deux structures flexibles (les téréphtalates MIL-53 et MIL-88) à base de tunnels de dimensions utiles de 0,8 à 1,1 nm, et deux structures rigides (carboxylates MIL-100 et MIL-101 à très larges pores, ϕ : 2,5-3,4 nm), toutes à base de fer(III), cation choisi à la fois pour sa non-toxicité et son activité en imagerie médicale (figure 2). Ces phases autorisent déjà à 25 °C le piégeage en grande quantité de gaz polluants, en particulier le CO₂ et le méthane [11].

Avant d'étudier leurs possibilités en stockage et restitution d'antitumoraux et d'antirétroviraux, nous avons validé notre méthode sur l'ibuprofène [12-15]. Qu'ils soient flexibles ou rigides, les MILs donnent des résultats spectaculaires tant en quantité stockée qu'en temps de libération (jusqu'à trois semaines pour le MIL-53). En particulier, le MIL-101 est capable de stocker 1,4 g d'ibuprofène par gramme de produit et de les libérer complètement en six jours.

Nanofabrication et non-toxicité

Deux étapes essentielles au respect du cahier des charges devaient être franchies en préalable à l'insertion des médicaments : (i) montrer que les solides choisis pouvaient être obtenus sous forme nanométrique afin d'autoriser ultérieurement des injections intraveineuses, et (ii) s'assurer de leur biodégradabilité et de leur non-toxicité intrinsèques.

En jouant sur tous les paramètres de la synthèse (nature du précurseur ferrique et du solvant – eau ou éthanol –, acidité de la solution, température), il a été à chaque fois possible d'obtenir ces nanoparticules de dimensions compatibles (< 200 nm) avec une injection sans dommages (voir figure 3 et tableau I).

La présence de groupements réactifs en surface (sites métalliques, contre-ions ou groupements carboxyliques) permet de modifier celle-ci afin de contrôler le devenir *in vivo* des nanoparticules. Ainsi, le polyéthylène glycol (PEG) leur confère une furtivité, mais des polysaccharides comme le dextrane et le chitosan ont aussi pu être associés, ouvrant d'autres perspectives comme le ciblage spécifique et la bioadhésion.

Le début de dégradation *in vitro* en conditions physiologiques n'intervient qu'après une semaine d'incubation à 37 °C, assortie d'une perte de cristallinité des particules et d'une libération significative des ligands constitutifs, notoirement non toxiques [16-19]. *In vitro* sur des cellules en culture, les nanoparticules de MIL se sont révélées tout aussi peu cytotoxiques que celles déjà existantes et couramment utilisées [20-21]. De plus, la toxicité *in vivo* a été testée après administration intraveineuse des nanoMILs sur des rats Wistar femelles. Les doses injectées étaient très importantes (220 mg.kg⁻¹). Par comparaison avec des groupes de contrôle pendant trois mois, le comportement des animaux, le poids de leurs corps et organes, ainsi que des paramètres sériques et hépatiques ne montrent aucune anomalie après

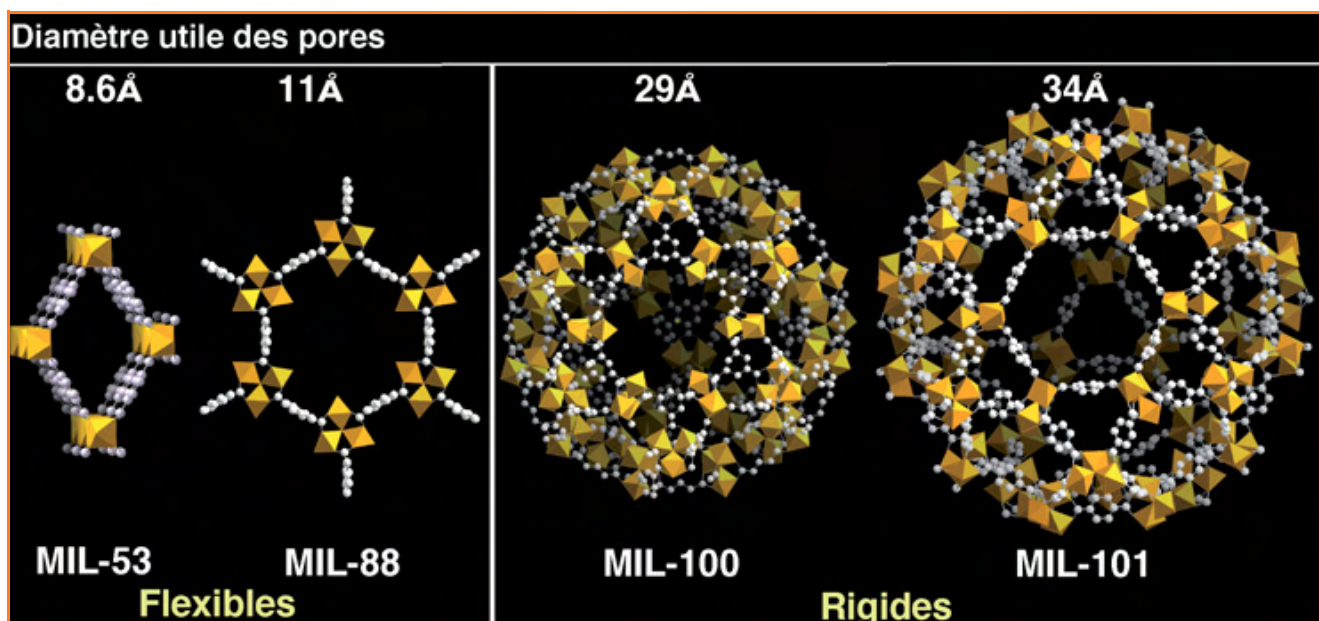


Figure 2 - Structures, à la même échelle, des pores des nanovecteurs hybrides étudiés. Les parties inorganiques à base de fer(III) sont représentées sous forme d'octaèdres métalliques, et les ligands par des assemblages de sphères.

De gauche à droite : (i) le MIL-53, un téréphtalate de fer dans lequel les octaèdres de fer forment des chaînes ; (ii) le MIL-88, autre téréphtalate de fer, lui aussi flexible, dans lequel la partie inorganique est constituée de trimères d'octaèdres, ce qui sera également le cas pour les deux phases suivantes ; (iii) le trimésate de fer ; (iv) le téréphtalate de fer formant des mésopores.

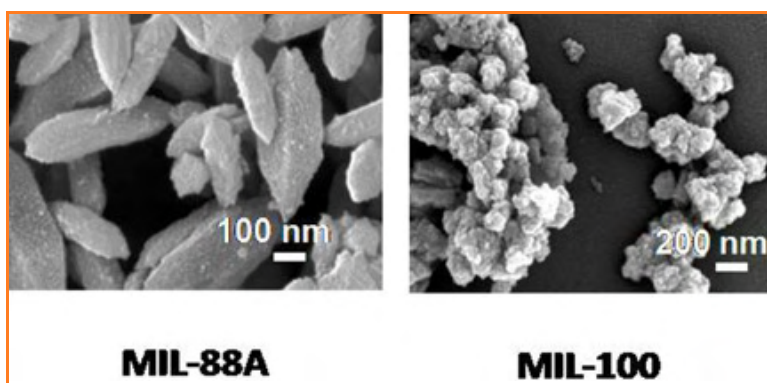


Figure 3 - Micrographies de microscope électronique à balayage des nanoparticules de MIL-88A (à gauche) et de MIL-100 (à droite).

pour évaluer l'éventuelle généralité de notre méthode : l'agent antitumoral busulfan (Bu), les nucléotides cidofovir (CDV) – forme monophosphorylée d'un phosphonate antiviral actif contre les cytomégalovirus –, et l'azidothymine triphosphorylée (AZT-TP) – utilisée comme anti-HIV –, tous deux hydrophiles, et enfin l'hydrophobe doxorubicine (doxo), l'un des agents les plus efficaces contre le cancer du sein (figure 4).

Le busulfan (Bu), amphiphile antitumoral, est largement utilisé en combinaison avec des traitements sévères de chimiothérapie, en particulier contre la leucémie des enfants [22-23]. Pris tel quel, il présente une faible stabilité en solution aqueuse et une importante toxicité hépatique due à sa microcristallisation dans le système microveineux du foie [24]. De plus, l'encapsulation actuelle de Bu par les nanovecteurs disponibles, comme les liposomes ou

ce délai, et prouvent à la fois le caractère réversible de l'opération et la non-toxicité des nanoMILs. De plus, l'absence d'activation du cytochrome P-450 suggère l'excrétion directe des acides organiques. Enfin, une injection répétée pendant quatre jours de $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ n'est suivie d'aucune manifestation d'effets toxiques jusqu'à dix jours.

Médicaments et performances d'encapsulation

La non-toxicité avérée des nanoparticules de MILs autorise alors leur utilisation comme véhicules de médicaments anticancéreux et antirétroviraux, dont l'efficacité est souvent limitée par une forte insolubilité et/ou une libération trop rapide. Nous avons choisi quatre médicaments aux caractéristiques différentes

Tableau I - Taille des nanoparticules, taille et performances des médicaments testés.

Médicament	Dimensions (Å)	MIL-53	MIL-88	MIL-100	MIL-101
Taille des particules (nm)		250	150	200	120
Amphiphile Busulfan	13,4 x 3,5				
• charge		14,3	12	25,5	-
• efficacité		17,9	6,3	31,9	-
Hydrophile AZT-TP	11,9 x 9,1				
• charge		0,24	0,6	21,2	42
• efficacité		2,8	6,4	85,5	90,4
Hydrophile Cidofovir	10,8 x 7,7				
• charge		-	14	16,1	41,9
• efficacité		-	81	46,2	68,1
Hydrophobe Doxorubicine	15,3 x 11,9				
• charge		-	-	9,1	-
• efficacité		-	-	11,2	-

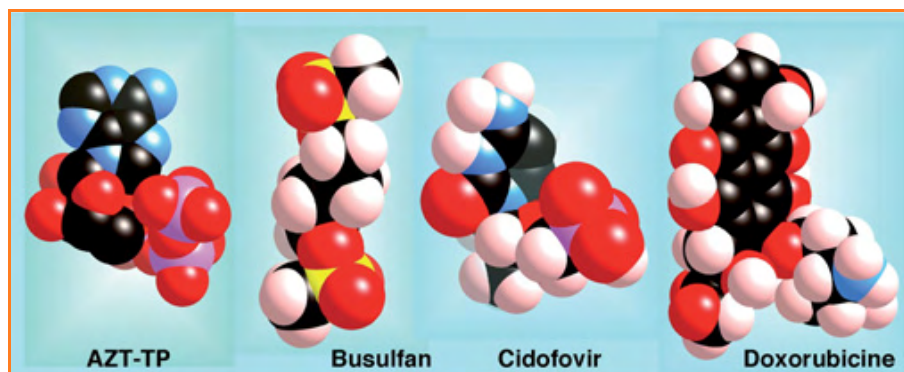


Figure 4 - Les quatre médicaments encapsulés dans le carboxylates de fer.

les polymères, n'excède guère les 6 % en poids [25], justifiant ainsi le test de nos nanoMILs comme une alternative intéressante à l'existant. En effet, l'imprégnation des MILs donne parfois des résultats exceptionnels. Par exemple, le MIL-100 stocke 25 % en poids de Bu, soit cinq fois plus que le meilleur polymère nanométrique et soixante fois pour les liposomes (0,4 % en poids) [24, 26]. Les MILs flexibles (MIL-53 et MIL-88) ont des performances moindres, mais néanmoins supérieures à l'existant. Cela signifie que l'utilisation des nanoMILs représente un grand progrès dans la thérapie au busulfan, en particulier parce qu'il faut moins de nanovecteur pour administrer la dose requise de médicament, sans les risques de recristallisation dans le système veineux hépatique. Des expériences *in vitro* montrent que le Bu est libéré sous sa forme active et que son efficacité est constante, qu'il soit sous forme libre ou encapsulée.

Pris tels quels, les nucléotides, peu stables en milieu biologique, conduisent à de courtes durées de vie et parfois à une résistance notable au médicament [27-28]. Le fort caractère hydrophile du CDV et de l'AZT-TP limite également leur pénétration intracellulaire, à cause de leur faible perméabilité membranaire [28-29]. Même si quelques nanovecteurs ont été mis au point pour palier à ces inconvénients, leur efficacité est très faible et s'accompagne de « burst effects » [30].

Tel n'est pas le cas pour les carboxylates de fer (tableau I). Après imprégnation, ils présentent là encore des efficacités d'adsorption remarquables, parfois supérieures à 90 %. Par exemple, le MIL-100 stocke respectivement 25, 21, 16 et 29 % en poids de Bu, AZT-TP, CDV et doxo. Le record appartient aux nanoparticules de MIL-101 qui encapsulent 42 % d'AZT-TP et de CDV, valeur sans précédent comparée à celles reportées dans la littérature pour ces drogues (1 %).

Libération contrôlée et activité en imagerie

Les libérations de l'AZT-TP, du CDV et de la doxo sont progressives, sans « burst effects » (figure 5). La comparaison entre les cinétiques de libération et de dégradation suggère que le processus de libération est gouverné, non pas par la dégradation des MILs, mais par leur diffusion à partir des pores. La libération totale de l'AZT-TP par le MIL-100 intervient ainsi en trois jours, alors que seuls 10 % du vecteur se sont dégradés.

Cet exemple prometteur incite à évaluer *in vitro* l'activité anti-HIV de l'AZT-TP sur des cellules mononucléaires de sang humain infectées par l'HIV-1-LAI. Pour une concentration de

200 nM d'AZT-TP, l'activité anti-HIV significative se traduit par 90 % d'inhibition de la réplication de l'HIV.

Le choix du cation fer(III) tenait à ses capacités à servir d'agent de contraste en imagerie médicale, comme le gadolinium [31] et le manganèse [9]. Après s'être assurés que c'étaient bien les carboxylates (et non des hydroxydes issus de la dégradation) qui étaient responsables de l'effet, les mesures d'imagerie de résonance magnétique ont été faites sur des rats Wistar femelles après injection de suspensions de MIL-88 à 220, 44 et 22 mg.kg⁻¹. À la fois les séquences d'écho de gradient et d'écho de spin démontrent que les images des organes traités sont plus sombres que

celles issues d'organes de contrôle non traités (figure 6), en particulier pour la rate et le foie. Trois mois après l'injection, l'identité des images d'organes traités et de contrôle prouve ainsi *a posteriori* le séjour temporaire des nanoMILs dans ces organes. L'efficacité des composés à base de fer tient à leur capacité à modifier, sous l'action d'un champ magnétique, les temps de relaxation des protons de l'eau dans le milieu.

Conclusion

Les faits prouvent que les carboxylates poreux de fer(III) représentent désormais les meilleurs nanovecteurs pour l'encapsulation et la libération de médicaments importants. Obtenus en solution soit aqueuse, soit alcoolique, au lieu d'utiliser des solvants organiques, ils fournissent le premier exemple de l'apport d'une technologie « verte » aux applications médicales. Ces nanovecteurs, non toxiques et biodégradables, agissent comme des éponges moléculaires capables de stocker, par simple imprégnation, des quantités très importantes de médicaments antitumoraux et antiviraux de polarités, de tailles et de fonctionnalités différentes, actives contre le cancer et le sida, avant leur libération contrôlée sans dommage sur plusieurs jours.

On peut considérer que ces nanovecteurs, qui respectent intégralement le cahier des charges, représentent le premier exemple de nanotransporteurs universels de

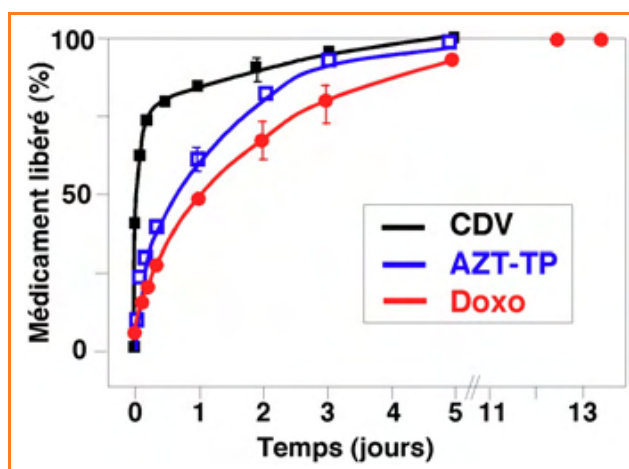


Figure 5 - Libération temporelle par les nanoparticules de MIL-100 du CDV (noir), de l'AZT-TP (vert) et de la doxo (rouge) sous conditions physiologiques simulées (PBS, 37 °C).

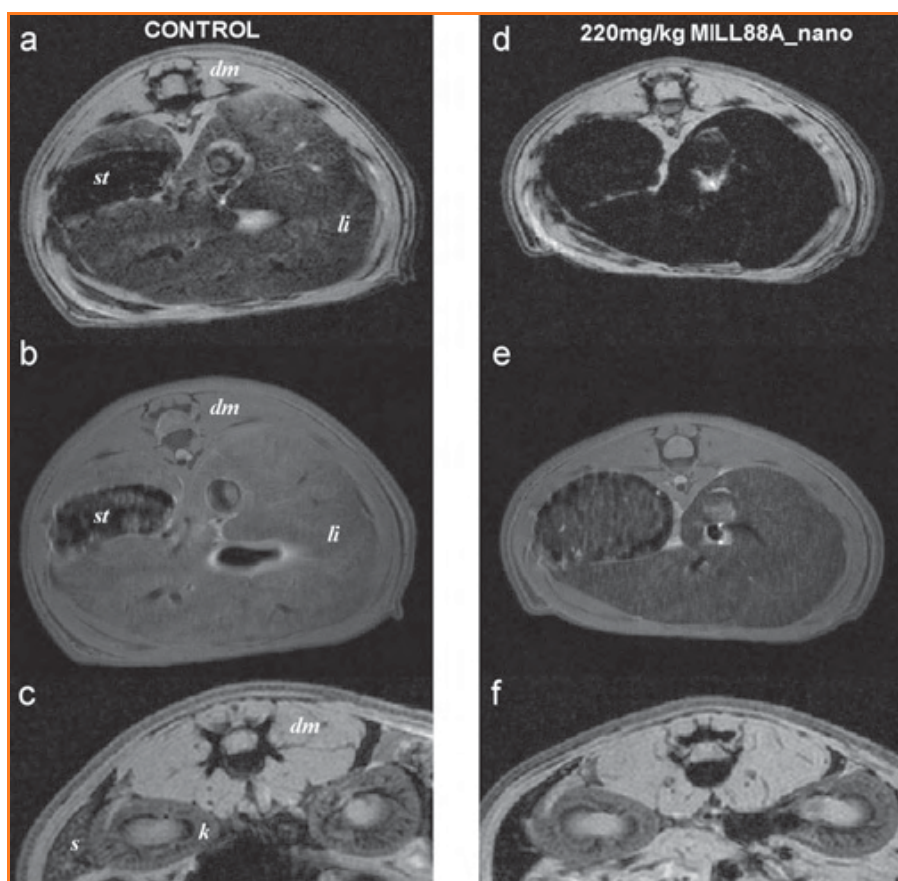


Figure 6 - Images de résonance magnétique acquise par des séquences d'écho de gradient (a, c, d, f) ou d'écho de spin (b, e) sur des rats non traités (a, b, c) ou traités (d, e, f) par une injection de 220 mg.kg⁻¹ de MIL-88 visant le foie (a, b, d, e) et la rate (c, f). L'effet du produit est observable 30 mn après l'injection (dm : muscle dorsal ; k : rein ; li : foie ; s : rate ; st : estomac).

médicaments et rendent possible un des rêves actuels de la médecine : disposer de nouveaux vecteurs qui conjuguent simultanément les possibilités de thérapie et de diagnostic. Cette nouvelle branche de la médecine, la théranostique, qui vise à un traitement personnalisé des patients, est appelée à un grand avenir dans les années qui viennent. Les MILs ouvrent une grande opportunité en ce sens.

Et maintenant ?

La voie est ouverte mais est-elle perfectible ? Sans aucun doute, et, maintenant que notre stratégie de caractérisation est bien établie, nos recherches actuelles s'assignent la découverte de nouveaux matériaux, toujours aussi non toxiques, à partir d'autres ions métalliques bénins pour l'organisme. Deux directions sont actuellement privilégiées : la première, au vu des performances exceptionnelles des MIL-100 et MIL-101, s'oriente vers la création rationnelle de matrices hybrides poreuses avec des cavités de plus en plus spacieuses pour accroître les capacités de stockage, et donc diminuer à efficacité du médicament optimale la quantité de solide hybride injecté dans l'organisme. La seconde orientation, qui n'en est qu'à ses balbutiements, serait au lieu d'encapsuler le médicament dans les pores, de se servir de lui comme ligand constitutif du squelette de l'hybride. Ainsi transporté, ce serait alors la dégradation du nanovecteur médicamenteux qui libérerait le principe actif, avec une cinétique fonction de la capacité du vecteur à s'autodétruire dans

l'organisme. Des essais vont actuellement dans ce sens, qui concernent également la modification superficielle des nanoMILs pour apporter des propriétés de furtivité, de ciblage et de bio-adhésion aux vecteurs.

Les résultats complets relatifs à cet article peuvent être trouvés en consultant la référence [32].

Références

- [1] Peer D. *et al.*, Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy, *Nature Nanotech.*, **2007**, 2, p. 751.
- [2] Couvreur P., Gref R., Andrieux K., Malvy C., Nanotechnology for drug delivery: Applications to cancer and autoimmune diseases, *Prog. Solid State Chem.*, **2006**, 34, p. 231.
- [3] Gref R. *et al.*, Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres, *Science*, **1994**, 263, p. 1600.
- [4] Gabizon A., Stealth liposomes and tumor targeting: One step further in the quest for the magic bullet, *Clin. Cancer Res.*, **2001**, 7, p. 223.
- [5] Sheikh Hasan A. *et al.*, Effect of the microencapsulation of nanoparticles on the reduction of burst release, *Int. J. Pharm.*, **2007**, 344, p. 53.
- [6] Gref R., Couvreur P., Nouveaux matériaux pour la vectorisation des médicaments, *L'Act. Chim.*, **2011**, 353-354, à paraître.
- [7] Férey G., Hybrid porous solids: Past, present, future, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, p. 191.
- [8] Férey G., Les nouveaux solides poreux ou le miracle des trous, *L'Act. Chim.*, **2007**, 304, p. 1.
- [9] Numéro thématique : Metal-organic frameworks, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, p. 1201.
- [10] Férey G., Serre C., Large breathing effects in three-dimensional porous hybridized matter: Facts, analyses, rules and consequences, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, p. 1380.
- [11] Llewellyn P.L. *et al.*, High uptakes of CO₂ and CH₄ in mesoporous metal organic frameworks MIL-100 and MIL-101, *Langmuir*, **2008**, 24, p. 7245.
- [12] Horcajada P. *et al.*, Metal-organic frameworks as efficient materials for drug delivery, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, p. 5974.
- [13] Horcajada P. *et al.*, Flexible porous metal-organic frameworks for a controlled drug delivery, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, p. 6774.
- [14] Horcajada P., Serre C., Gref R., Férey G., Couvreur P., Nanoparticules hybrides organiques inorganiques à base de carboxylates de fer, PCT applications, PCT/FR2008/001366, 1^{er} octobre 2008.
- [15] Horcajada P., Serre C., Gref R., Férey G., Couvreur P., Solides hybrides organique-inorganique à surface modifiée, PCT applications, PCT/FR2008/001367, 1^{er} octobre 2008.
- [16] Sheffel V.O., *Indirect Food Additives and Polymers: Migration and Toxicology*, Lewis Publishers, **2000**, p. 148-154.
- [17] www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/100-21-0.pdf (2008).
- [18] www.chemicaland21.com/specialtychem/perchem/TRIMESIC%20ACID.htm (2008).
- [19] www.sciencelab.com/xMSDS-Fumaric_acid-9927173 (2008).
- [20] Mosmann T., Rapid colourimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays, *J. Immunol. Methods*, **1983**, 65, p. 55.
- [21] Soma C.E. *et al.*, Drug delivery to resistance tumors: The potential of poly(alkyl cyanoacrylate) nanoparticles, *J. Control. Release*, **2000**, 68, p. 283.
- [22] Vassal G. *et al.*, Is 600mg.m⁻² the appropriate dosage of busulfan in children undergoing bone marrow transplantation?, *Blood*, **1992**, 79, p. 2475.
- [23] Vassal G. *et al.*, Pharmacokinetics of high-dose busulfan in children, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1989**, 24, p. 386.
- [24] Slattery T. *et al.*, Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics, *Bone Marrow Transplant.*, **1995**, 16, p. 31.
- [25] Layre A., Gref R., Richard J., Requier D., Couvreur P., Nanoparticules polymériques composites, FR 04 07569, 7 juillet 2004.
- [26] Hassan Z., Nilsson C., Hassan M., Liposomal busulfan: Bioavailability and effect on bone marrow in mice, *Bone Marrow Transplant.*, **1998**, 22, p. 913.
- [27] Thierry A.R. *et al.*, Modulation of doxorubicin resistance in multidrug-resistant cells by liposomes, *FASEB J.*, **1993**, 7, p. 572.

- [28] Kukhanova M. *et al.*, Design of anti-HIV compounds: From nucleoside to nucleoside 50-triphosphate analogs. Problems and perspectives, *Curr. Pharm. Des.*, **2000**, 6, p. 585.
- [29] Loke S.L. *et al.*, Characterization of oligonucleotide transport into living cells, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **1989**, 86, p. 3474.
- [30] Hillaireau H. *et al.*, Encapsulation of antiviral nucleotide analogues azidothymidine-triphosphate and cidofovir in poly(isobutyl cyanoacrylate) nanocapsules, *Int. J. Pharm.*, **2006**, 324, p. 37.
- [31] Taylor K.M.L., Jin A., Lin W., Surfactant-assisted synthesis of nanoscale gadolinium metal-organic-framework for potential multimodal imaging, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, p. 7722.
- [32] Horcajada P. *et al.*, Porous metal-organic framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging, *Nature Mater.*, **2010**, 9, p. 172.



P. Horcajada



C. Serre



G. Férey



P. Couvreur



R. Gref

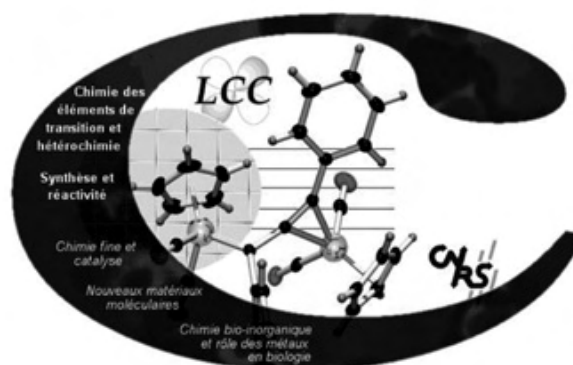
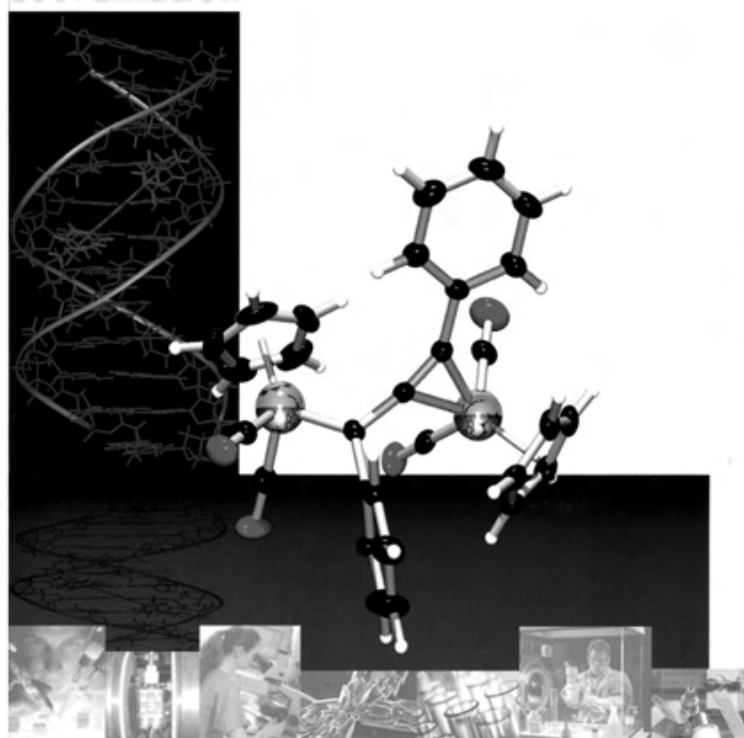
Patricia Horcajada est chargée de recherche CNRS, **Christian Serre**, Médaille de bronze du CNRS 2006, est directeur de recherche CNRS, et **Gérard Férey** (*auteur correspondant*), membre de l'Académie des sciences et Médaille d'or du CNRS 2010, est professeur émérite, à l'Institut Lavoisier*.

Patrick Couvreur, membre senior de l'Institut Universitaire de France, est professeur et **Ruxandra Gref** est directrice de recherche CNRS, à l'Université Paris-Sud**.

* Institut Lavoisier, UMR CNRS 8180, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, 45 avenue des États-Unis, F-78035 Versailles.
Courriel : gferay@wanadoo.fr

** Faculté de Pharmacie, UMR CNRS 8612, Université Paris-Sud, F-92296 Châtenay-Malabry.

La Chimie moléculaire au cœur du vivant, de la santé, des nanotechnologies, et du développement durable



Laboratoire de Chimie de Coordination
205, route de Narbonne
31077 Toulouse Cedex
Tél. : +33 (0) 5 61 33 31 00
Fax : +33 (0) 5 61 55 30 03

Directeur : Professeur Denis NEIBECKER

Vers une chimie douce bio-inspirée

Jacques Livage

- Résumé** Depuis des millénaires, les verres et les céramiques sont fabriqués en chauffant le sable ou l'argile dans des fours à très haute température. Pourtant, l'observation du vivant nous montre que certains micro-organismes ont appris à développer des conditions de synthèse beaucoup plus douces, compatibles avec la vie. De simples micro-algues, comme les diatomées, élaborent des coques de silice dont la beauté avait séduit Darwin et qui s'avèrent aujourd'hui être de véritables cristaux photoniques vivants ! Comment s'inspirer de l'exemple de la Nature pour inventer de nouveaux matériaux « bio-inspirés » ?
- Mots-clés** **Chimie douce, chimie sol-gel, nanomatériaux, diatomées, nanomédecine.**
- Abstract** **Towards a bio-inspired soft chemistry**
For centuries glasses and ceramics have been made upon heating sand or clays at high temperature. However micro-organisms are making nanostructured biomaterials that often exhibit much better properties than our best materials. Micro-algae such as diatoms for instance are building beautiful silica shells that appear today to behave as photonic crystals! Could we learn from Nature how to develop a new "soft chemistry" to make bio-inspired nanomaterials? Moreover, would it be possible to ask micro-organisms to help us for making such materials?
- Keywords** **Soft chemistry, sol-gel chemistry, nanomaterials, diatoms, nanomedicine.**

L'histoire des matériaux remonte au tout début de la pré-histoire, lorsque nos ancêtres ont appris à tailler le silex pour en faire des haches ou des pointes de flèches. La science des matériaux se résumait alors à donner à la matière une forme adaptée à l'utilisation que l'on voulait en faire. La véritable révolution arriva beaucoup plus tard, avec la découverte du feu qui permettait non seulement de former la matière, mais aussi et surtout de la transformer, en extrayant par exemple le métal de son minerai. L'histoire de l'humanité se caractérise par la nature des matériaux utilisés. Elle est décrite par l'âge de la pierre, du cuivre, du bronze, puis du fer. La maîtrise d'un nouveau matériau entraîne en effet des avancées techniques importantes qui modifient la vie de tous les jours. On pourrait ainsi définir l'époque actuelle comme étant l'âge du silicium. L'élaboration de monocristaux de silicium a permis le développement de l'électronique, de l'informatique, des télécommunications et des nanotechnologies. Toute notre vie en a été bouleversée au cours des dernières décennies. Mais là encore, l'élaboration de silicium de pureté électronique et la réalisation de microprocesseurs nécessitent des températures élevées et des technologies sophistiquées.

L'histoire des matériaux, et donc de l'humanité, se résume-t-elle ainsi à une perpétuelle « guerre du feu », ou bien est-il possible d'imaginer une « chimie douce » qui s'intégrerait de façon plus harmonieuse dans les processus naturels ? C'est la question que je posais dans un article du *Monde* il y a une trentaine d'années [1]. Pour répondre à cette question, il suffit d'observer l'océan au sein duquel la vie est née il y a près de quatre milliards d'années. Il abrite des

micro-organismes qui, depuis longtemps, ont appris à élaborer leurs matériaux dans des conditions beaucoup plus douces que nous. Ces biomatériaux, synthétisés à température ambiante et à partir de sels dissous dans l'eau, présentent des performances souvent bien supérieures à celles de nos matériaux les plus modernes. La nature pourrait-elle devenir une source d'inspiration pour élaborer les matériaux du futur ?

Les diatomées : des nanomatériaux vivants !

Les diatomées nous offrent un superbe exemple de ce que le vivant sait faire dans le domaine des matériaux nanostructurés (*figure 1*). Ces algues unicellulaires microscopiques se trouvent en abondance dans le plancton, les lacs et les rivières. Elles y jouent un rôle écologique primordial puisque par photosynthèse, elles consomment plus du quart du CO₂ que nous relâchons dans l'atmosphère. Ces protistes s'entourent d'un exosquelette de silice poreuse (frustule) qui les protège, tout en laissant passer la lumière du Soleil. Après leur mort, les diatomées se déposent au fond des océans où les frustules de silice donnent naissance à une roche sédimentaire connue sous le nom de « terre de diatomées » ou « diatomite ». Elle est utilisée couramment pour filtrer l'eau des piscines ou les liquides alimentaires tels que le vin, comme support de catalyseur, ou encore comme charge dans les plastiques. La production de diatomite en France est de l'ordre de 200 000 tonnes par an. Tout le monde connaît

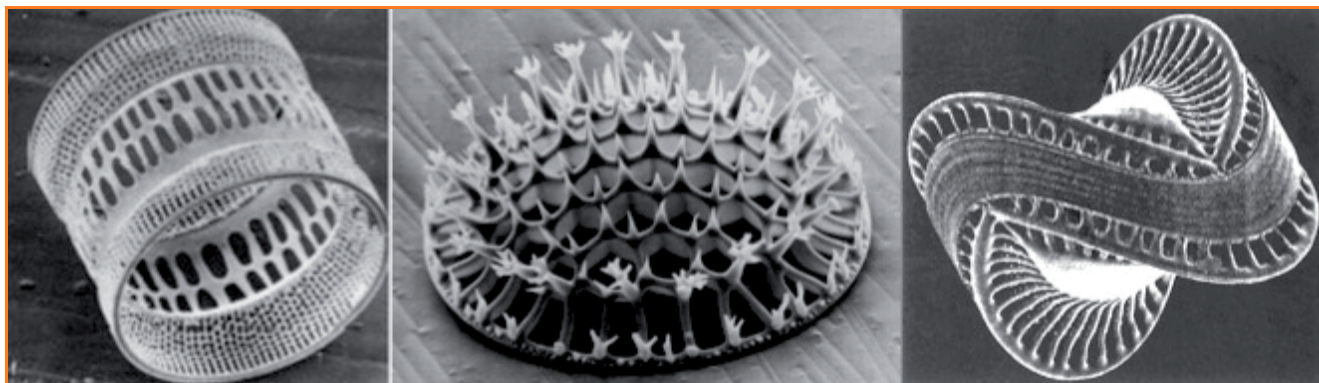


Figure 1 - Les diatomées élaborent des carapaces de silice dont la beauté avait séduit Charles Darwin.

la dynamite inventée par Alfred Nobel ; elle a été obtenue en stabilisant la nitroglycérine par imprégnation dans une terre de diatomées.

Ces applications mettent à profit la forte porosité des frustules de diatomées. Des études récentes ont montré que cette porosité n'était pas aléatoire. Elle est en fait fortement hiérarchisée et présente des pores dont les dimensions s'étagent du nanomètre au micromètre. De telles nanostructures hiérarchiques sont particulièrement difficiles à élaborer. Elles sont en général réalisées couche par couche jusqu'à construire un édifice tridimensionnel. Les frustules de diatomées offrent un exemple de matériau nanostructuré tridimensionnel naturel qui présente une grande surface interne et peut être utilisé pour réaliser des capteurs de gaz. Il suffit de suivre la modification des propriétés de la silice (photoluminescence ou conduction électrique) lors de l'adsorption d'un gaz tel que NO_2 . De tels microcapteurs ont les dimensions des frustules (quelques dizaines de microns) et peuvent être directement placés à l'extrémité d'une fibre optique.

Une analyse plus fine de la porosité montre que les pores ne sont pas répartis de façon aléatoire. Ils présentent une distribution périodique dont le pas est de quelques dixièmes de microns, du même ordre de grandeur que la longueur d'onde de la lumière. Ce sont de véritables « cristaux photoniques », l'une des découvertes les plus récentes de la physique ! Dans ces matériaux, la lumière ne se propage pas librement, mais se comporte comme les électrons dans un semi-conducteur (figure 2). Il en découle des propriétés originales comme l'iridescence des frustules qui peuvent être décrites comme des « opales inverses ». Ces cristaux photoniques naturels ont aussi la propriété de focaliser la lumière du Soleil à l'intérieur de la cellule, sur les chloroplastes, là justement où s'effectue la photosynthèse !

Des réactions chimiques relativement simples permettent de modifier la composition des frustules sans en modifier la morphologie. L'action de vapeurs de magnésium par

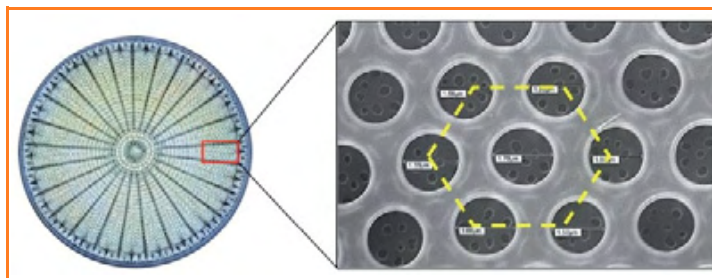


Figure 2 - Les diatomées : des cristaux photoniques vivants. La distribution régulière des pores confère aux frustules de diatomées des propriétés de cristal photonique.

exemple à $700\text{ }^\circ\text{C}$ pendant moins d'une heure entraîne la réduction de la silice et la formation d'oxyde MgO . Cet oxyde peut ensuite être dissout pour laisser place à un frustule de silicium nanostructuré qui présente simultanément des propriétés électroniques et photoniques ! Ce procédé, connu sous le nom de BASIC (« bioclastic and shape-preserving inorganic conversion »), ouvre la voie à l'élaboration de verres ou de céramiques présentant des nanostructures inédites et génétiquement contrôlables.

Chimie douce et procédé « sol-gel »

Les diatomées élaborent leur carapace de silice à partir de la silice dissoute sous forme d'acide silicique $\text{Si}(\text{OH})_4$. La construction d'un réseau de silice met en jeu des réactions de polycondensation au cours desquelles l'élimination d'une molécule d'eau entre deux groupements hydroxyles conduit à la formation d'un oxygène pontant :

- condensation : $\text{>Si-OH} + \text{HO-Si}< \rightarrow \text{>Si-O-Si}< + \text{H}_2\text{O}$
- la réaction complète conduit à la silice :
 $\text{Si}(\text{OH})_4 \rightarrow \text{SiO}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$

La silice étant très peu soluble dans l'eau à pH neutre, il faut utiliser des solutions de silicate de pH élevé ($\text{pH} \approx 12$). La silice précipite par simple acidification, mais cette réaction est difficile à contrôler. Les chimistes préfèrent en général partir de précurseurs moléculaires plus souples : les alcoxydes $\text{Si}(\text{OR})_4$ tels que le TMOS (tétraméthoxysilane, $\text{R} = \text{CH}_3$) ou le TEOS (tétraéthoxysilane, $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$). Une simple hydrolyse conduit ensuite aux dérivés hydroxylés qui condensent pour donner la silice. La silice est ainsi obtenue à partir de précurseurs moléculaires en solution (acide silicique ou alcoxydes) par des réactions de polymérisation inorganique analogues à celles que l'on utilise pour synthétiser les polymères organiques (figure 3). On obtient un verre de silice amorphe dans des conditions beaucoup plus douces que celles qui mettent en jeu la fusion du sable à des températures supérieures à $1\ 000\text{ }^\circ\text{C}$. Des particules colloïdales (sols et gels) se forment au cours des réactions de polycondensation, d'où le nom de procédé « sol-gel ».

En plus d'un gain d'énergie évident, le procédé sol-gel, basé sur des réactions chimiques, permet de contrôler le déroulement de la réaction à chaque étape de la synthèse, depuis le précurseur moléculaire jusqu'au solide final. On peut ainsi élaborer des « matériaux sur mesure » dont la composition, la structure et même la morphologie sont optimisées en fonction de l'application désirée. Le procédé sol-gel a été breveté par Schott Glass en 1939 et commercialisé vingt ans plus tard pour la réalisation de revêtements sur des vitrages. Curieusement, les recherches

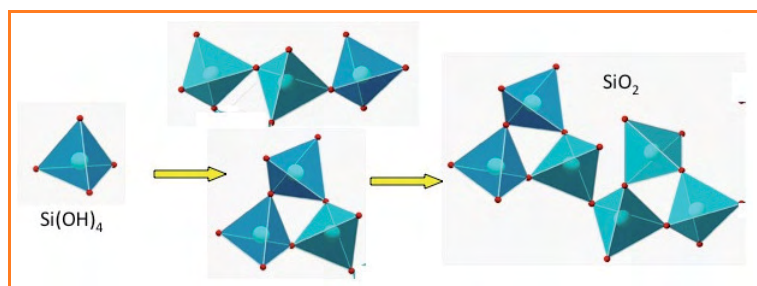


Figure 3 - Procédé sol-gel : la formation d'un réseau de silice met en jeu des réactions de polymérisation inorganique par hydrolyse-condensation de précurseurs moléculaires en solution.

académiques ont commencé beaucoup plus tard et le premier congrès scientifique n'a eu lieu qu'en 1981 ! Pour l'industriel, l'avantage principal réside dans la possibilité de mettre en forme le matériau directement à partir de la solution sans passer par des poudres comme il est d'usage dans l'industrie du verre ou de la céramique. Le produit obtenu, un gel de silice hydratée ($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$), ne permet pas d'élaborer un verre massif car l'élimination de l'eau contenue dans le gel conduit généralement à une poudre. Par contre, il est particulièrement bien adapté au dépôt de films minces. De nombreuses méthodes de dépôt ont été mises au point (dip-coating, spin-coating, pulvérisation...). Elles sont maintenant développées commercialement par de nombreux verriers pour valoriser les vitrages utilisés dans le bâtiment ou l'automobile. Les particules de silice colloïdale, de dimensions parfaitement contrôlées, ont été commercialisées sous le nom de silice Stöber. L'extrusion des gels permet de réaliser des fibres de silice ou d'alumine directement sans passer par la fusion de ces oxydes réfractaires. C'est ainsi que les tuiles réfractaires de la navette spatiale Columbia ont été élaborées à partir de fibres céramiques sol-gel.

Les procédés sol-gel ne permettent pas seulement de développer des méthodes d'élaboration originales ; ils permettent aussi, et surtout, de synthétiser des matériaux nouveaux impossibles à obtenir par les voies classiques, comme les hybrides organominéraux. Les conditions de chimie douce mises en jeu lors de l'élaboration de verres ou de céramiques par voie sol-gel sont très semblables à celles de la chimie organique. Il est donc possible de mélanger des espèces organiques et minérales au sein d'une même solution pour former des matériaux hybrides, véritables nanocomposites à l'échelle moléculaire. On obtient ainsi toute une gamme de nouveaux matériaux allant du verre fragile au polymère plastique. Cette chimie des matériaux hybrides connaît aujourd'hui un développement exponentiel. Elle rassemble les chimistes du solide, des solutions, des polymères et des molécules organiques.

Les applications industrielles des hybrides organominéraux sont très nombreuses [2] : depuis la simple semelle d'un fer à repasser jusqu'au toit du grand théâtre national de Pékin. Ce dôme de verre est recouvert d'un film sol-gel autonettoyant, constitué de nanoparticules d'oxyde de titane TiO_2 dispersées dans une matrice hydrophile. Un domaine particulièrement développé concerne l'optique sol-gel dans laquelle des molécules organiques optiquement actives sont dispersées dans une matrice minérale qui assure transparence, propriétés mécaniques et protection [3].

Chimie douce et biotechnologies

Enzymes immobilisées

Les biotechnologies mettent souvent à profit les propriétés catalytiques remarquables des enzymes. Il est toutefois indispensable d'immobiliser ces enzymes sur des supports solides de façon à pouvoir les recycler après utilisation. Pour des raisons évidentes, les matériaux utilisés actuellement sont essentiellement des polymères organiques ou biologiques. Ils présentent l'avantage d'être biocompatibles mais leurs propriétés mécaniques ne sont pas très bonnes et ils gonflent souvent en présence d'eau, laissant ainsi s'échapper les molécules actives. Les procédés sol-gel qui s'effectuent dans des conditions particulièrement douces offrent de nouvelles possibilités pour l'encapsulation d'espèces biologiques. La matrice minérale présente de meilleures propriétés mécaniques ; elle ne gonfle pas et sa porosité peut être rigoureusement contrôlée. C'est pourquoi ce domaine s'est considérablement développé au cours des vingt dernières années [4].

L'encapsulation se fait simplement en mélangeant les enzymes avec une solution de précurseurs. La silice condense autour des enzymes qu'elle enveloppe comme une cage. L'enzyme se trouve ainsi emprisonnée au sein d'une matrice de silice qui la protège. Elle conserve son activité catalytique et sa durée de vie peut être multipliée par un facteur cent. On peut même contrôler la nature chimique de la matrice hybride qui entoure l'enzyme de façon à optimiser ses propriétés. Des résultats remarquables ont été obtenus avec les lipases. Ces enzymes, qui catalysent les réactions d'hydrolyse-estérification, jouent un rôle important dans l'industrie agroalimentaire, le pétrole et la synthèse organique. Elles agissent en général dans des émulsions, à l'interface entre les phases hydrophile et hydrophobe. Un processus d'activation interfaciale se produit alors, qui modifie l'accessibilité du site actif de l'enzyme. Fermé par une chaîne peptidique en milieu hydrophile, il s'ouvre en milieu apolaire. Piégées dans une matrice de silice hydrophile, les lipases sont relativement peu actives, mais on peut accroître considérablement leur activité en contrôlant la balance hydrophile-hydrophobe de la matrice hybride au sein de laquelle elles sont piégées (figure 4). De telles enzymes sol-gel sont maintenant commercialisées. Elles offrent des performances bien supérieures à celles des lipases classiques.

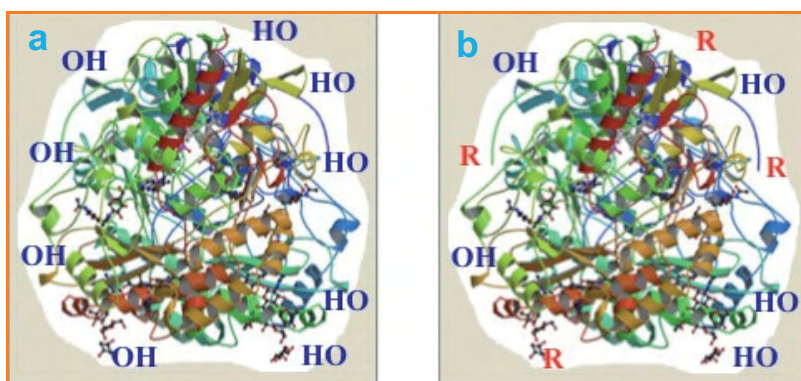


Figure 4 - Catalyse enzymatique.

La balance hydrophile-hydrophobe de la matrice qui entoure l'enzyme peut être contrôlée en remplaçant les groupements hydrophiles OH de la silice (a) par les groupements organiques hydrophobes R de l'hybride (b).

La possibilité d'élaborer un matériau sous forme de film, de fibres ou de nanoparticules, directement à partir de la solution ouvre des possibilités intéressantes pour la réalisation de biocapteurs. La matrice sol-gel sert alors d'interface entre les biomolécules actives et le système de mesure électronique ou optique. De nombreuses publications décrivent la réalisation de biocapteurs permettant de doser le sucre dans le sang des diabétiques. L'enzyme correspondante, la glucose oxydase, peut être piégée au sein d'un film de silice que l'on dépose sur une électrode de Clark pour réaliser un dosage ampérométrique. Les particules colloïdales de silice dopée avec l'enzyme peuvent aussi être déposées à l'aide d'une imprimante à jet d'encre. On obtient ainsi des micro-réseaux formés de spots qui permettent de réaliser simultanément plusieurs analyses par simple lecture optique.

Des cellules vivantes dans une cage de verre !

Les diatomées sont des protistes dans lesquels une cellule vivante est enfermée dans une carapace de silice. Peut-on imiter la Nature en piégeant des cellules vivantes au sein d'une cage de verre ? C'est ce qui a été réalisé il y a une vingtaine d'années par G. Carturan en Italie avec des levures, *Saccharomyces cerevisia*, couramment utilisées comme ferments dans la fabrication du pain, du vin ou de la bière. Depuis, de nombreux micro-organismes tels que des bactéries, des champignons, des micro-algues, des cellules végétales et même des cellules animales ont été immobilisés au sein de gels de silice. Les études réalisées montrent que ces cellules conservent leur activité métabolique pendant plusieurs semaines, voire même plusieurs mois. Comme les enzymes, les cellules immobilisées peuvent servir de biocapteurs. C'est ainsi que des bactéries recombinantes ont été immobilisées dans un film de silice transparente. Génétiquement modifiées de façon à exprimer des protéines (GFP) qui deviennent luminescentes en présence de certains agents chimiques ou biologiques, elles permettent de réaliser des biocapteurs remarquablement spécifiques et sensibles.

On peut contrôler la porosité de l'enveloppe de silice qui entoure les cellules de façon à réguler ses échanges avec le milieu extérieur. Des réactions de reconnaissance spécifique antigène-anticorps ont été effectuées au sein de gels de silice. On a pu ainsi réaliser des capteurs extrêmement sensibles permettant de détecter des traces de polluants tels que l'atrazine ou d'explosifs comme le TNT. Avec l'aide du service de parasitologie de la Pitié-Salpêtrière, nous avons étendu ces essais au domaine biomédical en réalisant des tests immunologiques utilisant des cellules d'un parasite (*Leishmania*) comme matériel antigénique. Piégées dans un gel de silice, elles conservent la propriété de fixer les anticorps présents dans le sérum d'un patient atteint de leishmaniose. On peut ainsi réaliser des tests sanguins dans des conditions particulièrement simples. Les résultats obtenus dépendent directement de la porosité du gel. La taille des pores doit être suffisante pour laisser passer les anticorps tout en retenant les cellules.

Dans d'autres cas par contre, il faut créer une barrière qui s'oppose au passage des anticorps. Des études particulièrement spectaculaires ont été réalisées par G. Carturan en Italie dans le domaine de la transplantation d'îlots de Langerhans [5]. Ces cellules du pancréas interviennent dans le métabolisme du glucose et la production d'insuline ; leur

déficience entraîne le diabète. Les îlots issus d'un organisme sain ont été immobilisés dans des capsules de silice. Les expériences de transplantation réalisées *in vivo* sur des souris, ou par dérivation de la veine porte dans le cas de patients humains, ont montré que les cellules encapsulées conservaient leur activité métabolique et que de plus, elles étaient protégées du rejet immunitaire par la couche de silice nanoporeuse qui ne permettait pas aux anticorps d'atteindre leur cible (figure 5).

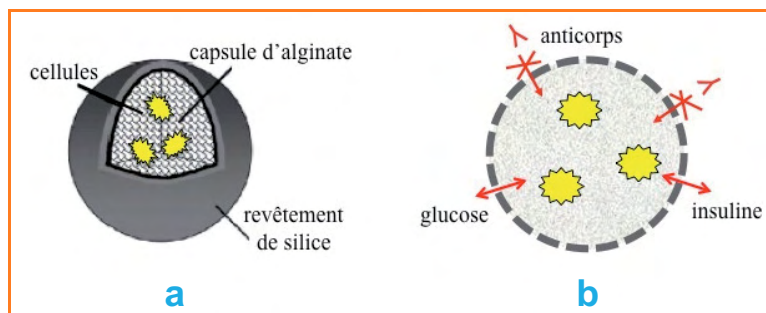


Figure 5 - Nanocapsule hybride.

(a) Les cellules sont piégées dans une bille d'alginate recouverte de silice ; (b) la silice poreuse laisse passer les molécules, mais bloque les anticorps qui ne peuvent atteindre leur cible.

Vers des matériaux « vivants » !

Des micro-organismes tels que des levures, des bactéries ou des micro-algues sont fréquemment utilisés en biotechnologie pour produire des substances actives. Les produits de leur métabolisme trouvent de nombreuses applications en pharmacie, cosmétique ou alimentation. Il est donc tentant d'utiliser les gels de silice pour réaliser des bioréacteurs. La littérature récente décrit plusieurs exemples de bioréacteurs sol-gel utilisés pour la bioremédiation de polluants tels que les nitrates ou les métaux lourds, voire même pour la production de molécules actives. C'est ainsi que l'astaxanthine, un antioxydant puissant pouvant être utilisé comme complément alimentaire, peut être produit au sein d'un gel de silice par l'algue *Haematococcus pluvialis*. Le produit actif est extrait à l'aide d'un solvant tandis que les micro-algues encapsulées sont remises en culture de façon à assurer une bioproduction en continu.

Dans le cadre du réchauffement climatique lié au gaz carbonique, des recherches sont actuellement effectuées afin de fixer le CO₂ en excès par photosynthèse. Des résultats particulièrement intéressants ont été obtenus récemment avec des micro-algues photosynthétiques et des cellules végétales immobilisées au sein de gels de silice hybride. Le système imite le comportement photosynthétique des végétaux. Il utilise la lumière solaire pour convertir l'eau en oxygène et le CO₂ en composés organiques à température et pression ambiantes [6]. Les cellules encapsulées conservent leur activité pendant plusieurs mois. Elles peuvent être recyclées, mais faute de place, elles ne peuvent pas se diviser au sein du gel, ce qui limite l'intérêt du photobioréacteur. Cet inconvénient a pu être évité en immobilisant les cellules au sein de capsules d'alginate autour desquelles on fait condenser un gel de silice. L'alginate est ensuite dissous, laissant des cavités au sein desquelles les cellules peuvent se diviser. On réalise ainsi des bioréacteurs dans lesquels la matrice de silice joue à la fois un rôle de protection et de filtre. On espère réaliser aussi des photobioréacteurs synthétiques capables

de transformer l'énergie solaire et le gaz carbonique en biocarburants, sucres ou médicaments.

Lors de l'encapsulation dans des capsules minérales, le problème principal reste toutefois la viabilité des cellules qui décroît très rapidement. C'est pourquoi nous avons développé au laboratoire un protocole qui permet d'accroître sensiblement la viabilité des cellules encapsulées. Pour cela, nous utilisons une voie purement aqueuse partant de silicates plutôt que d'alcoxydes dont l'hydrolyse produit de l'alcool. Les gels sont renforcés à l'aide de microparticules de silice et les cellules protégées par addition de glycérol ou de phospholipides au moment de l'encapsulation. Ces additifs forment une couche protectrice autour de la cellule, diminuant ainsi le stress lié à l'encapsulation dans un milieu minéral et limitant l'évaporation de l'eau. Dans cette optique, nous avons développé la synthèse de capsules hybrides de type « core-shell » formées d'un cœur d'alginate et d'une couche de silice. Le biopolymère assure la biocompatibilité tandis que le revêtement minéral renforce les propriétés mécaniques, évite le gonflement et contrôle la porosité. De telles capsules ont été utilisées pour des opérations de transplantation cellulaire (procédé biosil) et pour la réalisation de photobioréacteurs. Un développement original a été proposé par S. Bilmes en Argentine afin de permettre aux cellules encapsulées de se développer. Faute de place, la division cellulaire reste en effet très limitée au sein d'une matrice de silice. Afin d'éviter cela, on piège les cellules dans des billes d'alginate de quelques millimètres de diamètre autour desquelles on condense une matrice de silice. L'alginate est ensuite dissous par ajout d'EDTA qui complexe le calcium. Les cellules peuvent alors se développer librement dans l'espace laissé libre, tout en étant protégées du milieu extérieur par le gel de silice (figure 5).

Des vecteurs thérapeutiques pour la nanomédecine

Les nanoparticules de silice poreuse ou mésoporeuse trouvent actuellement des applications intéressantes en nanomédecine. De nombreuses méthodes (voie aérosol, microémulsions...) permettent de synthétiser des particules d'une centaine de nanomètres de diamètre, suffisamment petites pour traverser les parois cellulaires. Des molécules cibles peuvent être greffées à leur surface *via* des agents de couplage. On peut ainsi conférer à ces nanoparticules des propriétés de furtivité et de ciblage qui leur permettent de se concentrer spécifiquement sur les cellules cancéreuses [7].

De telles particules, dopées avec des fluorophores, ont été développées en imagerie médicale pour détecter la présence de tumeurs ou en photothérapie dynamique pour les détruire. Dans ce dernier cas, on introduit un photosensibilisateur qui, activé sous l'effet d'une irradiation externe, provoque la destruction des tissus qui l'entourent.

Ces nanoparticules peuvent aussi être utilisées comme vecteur pour transporter des médicaments au sein des tumeurs et les libérer *in situ* de façon contrôlée (figure 6). Elles permettent de diminuer la toxicité des agents thérapeutiques et d'accroître leur efficacité en les délivrant au sein même des cellules malades tout en épargnant les autres cellules saines. De nombreux médicaments anticancéreux tels que la camptothécine sont hydrophobes et donc non solubles dans l'eau ; il est par conséquent difficile de les administrer directement. On peut alors les immobiliser au sein de nanocapsules de silice mésoporeuse qui permettent de les transporter jusqu'à la tumeur.

Les matériaux sol-gel peuvent intervenir aussi en thérapie génique, lorsque l'on cherche à remplacer les gènes défectueux au sein d'une cellule. Pour cela, le vecteur couramment utilisé est un virus qui possède la propriété de s'introduire au sein de cellules, jusqu'à l'intérieur du noyau. Des études récentes ont montré que les nanocapsules de silice pouvaient jouer ce rôle de transfection et transporter un gène greffé à leur surface jusqu'au noyau de la cellule.

De nouveaux nanomatériaux grâce aux « bio-templates »

La chimie douce permet d'utiliser des micro-organismes pour élaborer nos nanomatériaux. Dans ce domaine, les éponges nous montrent le chemin. Certaines d'entre elles élaborent des fibres de silice, appelées spicules, qui peuvent atteindre un mètre de long et qui leur permettent de s'ancrer aux fonds marins. Ces spicules sont formés d'un filament protéique autour duquel viennent se former des couches successives de silice. Franck Artzner et son équipe à Rennes se sont inspirés de cet exemple pour élaborer des nanofibres de silice. Pour cela, ils utilisent un peptide, le lanréotide, qui possède la propriété de s'enrouler pour former des nanotubes à la surface desquels se trouvent des fonctions aminées. En milieu neutre, ces fonctions sont protonées et donc chargées positivement. Elles servent de sites de nucléation pour les précurseurs anioniques de silice $[H_xSiO_4]^{(4-x)-}$ qui viennent condenser à la surface du peptide. On obtient ainsi des nanotubes de silice d'environ 25 nm de diamètre et qui peuvent atteindre plusieurs centimètres de long.

Des expériences du même type ont été réalisées par Stephen Mann à Bristol avec le virus de la mosaïque du tabac. La silice vient condenser à la surface de la capsid qui renferme de nombreuses fonctions amines positives. Les plus beaux résultats ont sans doute été obtenus par Angela Belcher au MIT avec le bactériophage M13, qui a la forme d'un bâtonnet de 800 nm de long et 6 nm de diamètre [8]. Une sélection génétique permet d'isoler le virus dont la capsid comporte des groupements peptidiques capables de fixer des ions cobalt. Il suffit alors de répliquer ces bactériophages *via* des bactéries pour en obtenir des quantités significatives. La capsid de ces clones renferme de nombreuses fonctions tétraglutamates dont les groupements carboxylates $-COO^-$ ont la propriété de complexer les cations Co^{2+} . Une oxydation douce permet alors d'obtenir, à la surface du virus, une couche d'oxyde Co_3O_4 dont les propriétés comme électrode dans les batteries à ions lithium sont bien connues. Les virus en suspension s'ordonnent comme des cristaux liquides et se déposent à la surface d'un film polymère chargé positivement. De tels films, utilisés comme anode, permettent de doubler la capacité d'une batterie à ions lithium. On voit

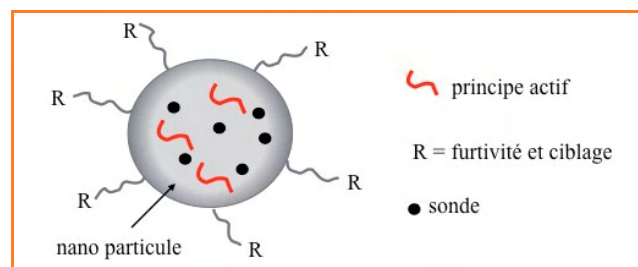


Figure 6 - En nanomédecine, les nanoparticules hybrides peuvent servir de vecteurs pour transporter des sondes ou des principes actifs au sein même des tumeurs cancéreuses.

ici que des nanomatériaux performants peuvent être obtenus en utilisant l'outil du génie génétique pour optimiser les performances obtenues. De nouvelles modifications génétiques permettent de fixer aussi des nanoparticules d'or à la surface du virus. On améliore ainsi la conductivité électrique de l'électrode et on augmente encore la capacité de la batterie. Tout récemment, les mêmes auteurs ont réalisé des nano-électrodes de FePO_4 , un autre matériau connu pour ses performances dans les batteries à ions Li^+ .

Conclusion

Ce rapide survol montre les nombreuses possibilités qu'offre la chimie douce dans le domaine des matériaux. Il ne s'agit pas simplement d'une chimie « biomimétique » ayant pour objectif de synthétiser des biomatériaux existants tels que la nacre, l'os ou le corail. L'observation de la Nature peut aussi servir de source d'inspiration pour imaginer des matériaux qui n'existaient pas auparavant, tels que les hybrides organominéraux ou les nanocapsules. Il faut souligner aussi que l'on peut mettre à contribution les micro-organismes pour élaborer des matériaux qui, *a priori*, ne sont pas des biomatériaux, mais qui répondent aux besoins du monde moderne afin de réaliser par exemple des batteries ou des transistors.

Références

- [1] Livage J., Vers une chimie écologique, *Le Monde*, 26 oct. 1977.
- [2] Sanchez C., Julian B., Belleville P., Popall M., Applications of hybrid organic-inorganic composites, *J. Mater. Chem.*, **2005**, 15, p. 3559.
- [3] Sanchez C., Lebeau B., Chaput F., Boilot J.-P., Optical properties of functional hybrid organic-inorganic nanocomposites, *Adv. Mater.*, **2003**, 15, p. 1969.
- [4] Avnir D., Coradin T., Lev O., Livage J., Recent bio-applications of sol-gel materials, *J. Mater. Chem.*, **2006**, 16, p. 1013.
- [5] Carturan G., Dal Toso R., Boninsegna S., Dal Monte R., Encapsulation of functional cells by sol-gel silica, *J. Mater. Chem.*, **2004**, 14, p. 2087.
- [6] Meunier C.F., Dandoy P., Su B.-L., Encapsulation of cells within silica matrices: toward a new advance in the conception of living materials., *J. Colloid Interface Sci.*, **2010**, 342, p. 211.
- [7] Vallet-Regi M., Balas F., Arcos D., Mesoporous materials for drug delivery, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, p. 7548.
- [8] Lee Y.J., Yi H., Kim W.-J., Kang K., Yun D.S., Strano M.S., Ceder G., Belcher A.M., Fabricating genetically engineered high-power lithium-ion batteries using multiple virus genes, *Science*, **2009**, 324, p. 1051.



Jacques Livage

est professeur honoraire au Collège de France*.

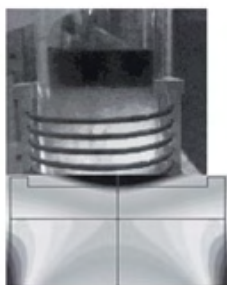
* Chimie de la Matière condensée, Collège de France, 11 place Marcelin Berthelot, F-75231 Paris.
Courriel : jacques.livage@upmc.fr



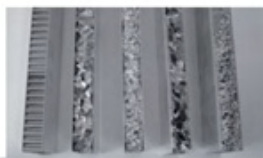
Laboratoire SIMaP – Science et Ingénierie des Matériaux et Procédés

230 physiciens, mécaniciens et chimistes des matériaux et des fluides (74 chercheurs, 43 Ingénieurs, techniciens et administratifs, 81 thèses, 16 post-doc et 20 mastères) étudient l'élaboration, la mise en forme, l'assemblage et les propriétés de matériaux à application structurales et fonctionnelles (énergie, microélectronique, etc..) à différentes échelles de temps et d'espace. Ils conjuguent expérimentation et modélisation, depuis l'échelle atomique jusqu'à l'échelle du procédé en s'appuyant sur la mutualisation des plates-formes expérimentales d'élaboration et de caractérisation. Ils unissent leur compétence et leur savoir-faire autour d'actions thématiques transverses applicatives autour de l'énergie et des micro-nanotechnologies.

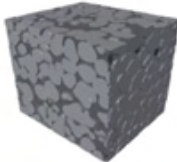
Réacteur



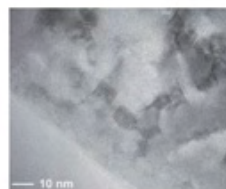
Macroscopique



Mésoscopique



Microscopique



Atomique



Domaine Universitaire, BP 75 – 38402 Saint Martin d'Hères – France
Tél : 33 4 76826517 – Fax : 33 4 76826663
E-mail : secr.dir@simap.grenoble-inp.fr
Web : <http://www.grenoble-inp.fr>
Directeur : Michel Pons



La métathèse d'oléfines

Une révolution au XX^e siècle pour la synthèse de molécules complexes

Janine Cossy

Résumé La métathèse d'oléfines a été découverte dans les années 1950 ; elle a été utilisée pour synthétiser des polymères mais il était impossible d'obtenir des monomères. Suite au mécanisme proposé par Y. Chauvin et J.-L. Hérisson, des catalyseurs robustes ont été synthétisés et utilisés pour réaliser efficacement la synthèse de molécules complexes hautement fonctionnalisées. Les catalyseurs de métathèse ont permis aux chimistes organiciens d'inventer de nouvelles stratégies d'accès à des molécules de plus en plus complexes.

Mots-clés Métathèse, oléfine, cyclisation, ouverture de cycle, produit naturel.

Abstract Olefin metathesis: a revolution for the synthesis of complex molecules during the 20th century

The olefin metathesis was discovered in the 1950's; this reaction was used to synthesize polymers but could not be used to synthesize monomers. Thanks to the mechanism proposed by Y. Chauvin and J.-L. Hérisson, robust catalysts have been designed, synthesized and used to access highly functionalized complex molecules in a very efficient way. The metathesis catalysts available on the market has allowed the design of new strategies to produce molecules of increasing complexity.

Keywords Metathesis, olefin, cyclization, ring opening, natural product.

Avant que la métathèse d'oléfines ne se révèle être un outil synthétique puissant en chimie organique, une quarantaine d'années se sont écoulées. Ce n'est qu'au début des années 1990 que la métathèse d'oléfines en chimie organique a pris un essor considérable, suite aux travaux d'Yves Chauvin, Robert H. Grubbs et Richard R. Schrock, qui ont été couronnés par le prix Nobel de chimie en 2005.

La métathèse d'oléfines a été observée dès les années 1950 par H. Elenterio, un pétrochimiste de chez DuPont [1]. Cette réaction, catalysée par un métal, permettait de transformer une oléfine cyclique en un polymère possédant des doubles liaisons. Si Monsieur Jourdain faisait de la prose sans le savoir, Elenterio faisait de la métathèse sans le savoir. En revanche, en 1964, R.L. Banks et G.C. Bailey, de la Phillips Petroleum, prenaient conscience de l'importance de la métathèse puisqu'ils avaient réussi à transformer le propylène en éthylène et en butène par chauffage en présence d'un catalyseur au molybdène [2]. Au cours de la même année, G. Natta, appartenant à l'Institut de Recherche Industrielle de Milan, constatait qu'en laissant réagir une oléfine cyclique avec des métaux tels que le tungstène et le molybdène, il obtenait un polymère de masse élevée possédant des doubles liaisons [3] et, en 1967, N. Calderon, un chimiste de la Goodyear Tire & Rubber, montra que toutes ces réactions provenaient d'un même phénomène chimique qu'il nomma « métathèse d'oléfines » [4]. En grec, *meta* veut dire « changement » et *thesis* signifie « position ». Dans les années 60, cette réaction conservait toujours tout son mystère et le mécanisme était très discuté. Plusieurs hypothèses mécanistiques avaient bien été évoquées, mais ce n'est qu'en 1971, inspirés par les travaux de Natta, Banks, Bailey et Fischer qui avaient pu identifier un

« métal-carbène », qu'Y. Chauvin et J.-L. Hérisson proposaient un mécanisme avec l'intervention d'un métal-carbène agissant comme catalyseur dans la réaction de métathèse entre deux oléfines **A** pour former une oléfine disubstituée **B** [5]. Si les étapes de ce mécanisme sont réversibles, la libération d'éthylène dans le milieu réactionnel permet de déplacer l'équilibre vers la formation de l'oléfine **B** (figure 1).

Le mécanisme de la métathèse d'oléfines proposé par Chauvin et Hérisson a été, au départ, très critiqué. Cependant, il a fait faire un grand pas en avant à cette réaction « magique » et de nombreux chimistes se sont mis à préparer des métallacarbènes. Parmi eux, on peut citer C.P. Casey, J. Osborn, A. Mortreux, J.-M. Basset et surtout R.R. Schrock et R.H. Grubbs. Il a fallu attendre 1980 pour se rendre compte

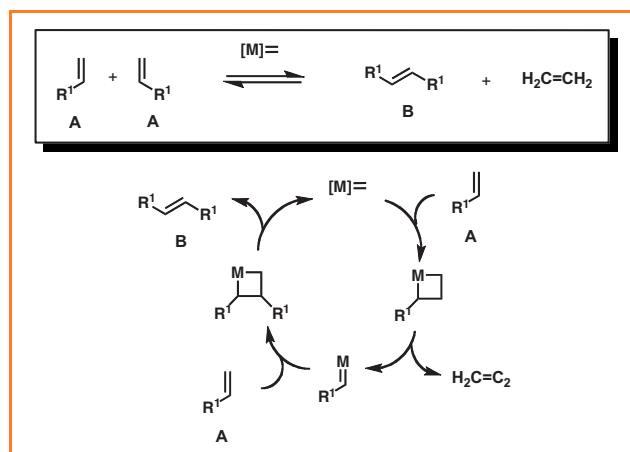


Figure 1 - Mécanisme de la métathèse.

que les métallacarbènes au molybdène et au tungstène étaient des catalyseurs efficaces. Par la suite, R.H. Grubbs, R.R. Schrock, A.H. Hoveyda, S. Blechert, A. Fürstner, W.A. Hermann, T.J. Hoffmann, P.H. Dixneuf, S.P. Nolan, K. Grela... pour n'en citer que quelques-uns, se sont attachés à mettre au point des catalyseurs de plus en plus robustes et efficaces. Si au début des années 90, la métathèse d'oléfines permettait de synthétiser des polymères, en 1992, R.H. Grubbs et G. Fu rapportèrent pour la première fois l'exploitation de cette réaction pour former des cycles carbonés et hétérocycliques à 5, 6 et 7 chaînons en utilisant le catalyseur de Schrock [6]. Devenus commerciaux, les catalyseurs de Schrock et de Grubbs se sont montrés faciles d'utilisation et tolérants vis-à-vis de nombreuses fonctions. De plus, les conditions d'utilisation sont simples, les réactions sont reproductibles, peu de déchets sont produits au cours de la réaction et certains catalyseurs peuvent être recyclés. Dès lors, les chimistes révisent leurs schémas de synthèse pour atteindre des composés complexes en introduisant une étape de métathèse afin d'atteindre leurs cibles de façon efficace.

Les catalyseurs les plus utilisés en synthèse organique sont le catalyseur de Schrock, peu stable à l'air mais très réactif, les catalyseurs de Grubbs de 1^{ère} et de 2^e générations et le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs qui sont très stables à l'air et à l'humidité (figure 2). Ils peuvent être employés dans plusieurs types de réactions de métathèse d'oléfines, dont les plus utilisées par les chimistes organiciens sont les suivantes (figure 3) :

- la fermeture de cycle (RCM) pour former des cycles de toutes tailles ;
- la métathèse croisée (CM), qui est apparue après la RCM, grâce à la mise à disposition de catalyseurs au ruthénium stables. Cette réaction peut remplacer avantageusement la réaction de Wittig-Horner car elle produit des oléfines de configuration *E* ;
- l'ouverture de cycle par métathèse d'une oléfine cyclique qui peut réagir avec une oléfine non cyclique par métathèse croisée pour générer un diène acyclique. Moins courante, mais très utile et efficace, l'ouverture de cycle couplée à une fermeture de cycle, qui conduit à la construction d'un nouveau cycle.

La fermeture de cycle par métathèse

Avec l'avènement de la métathèse, les chimistes organiciens n'ont plus peur de former des liaisons carbone-carbone pour construire des cycles carbonés et hétérocycliques. Prenons l'exemple du balanol, qui est un inhibiteur de protéines kinases. Il est important de trouver de nouveaux inhibiteurs sélectifs de protéines kinases car l'activation de celles-ci entraîne le développement de divers cancers, des dysfonctionnements cardiovasculaires et du système nerveux central, des problèmes d'asthme, d'inflammation, de diabète, etc. L'isolement du balanol en 1993, même en étant un inhibiteur peu sélectif de protéines kinases C, représentait un espoir et les chimistes organiciens avaient pour objectif de synthétiser le balanol lui-même, mais également des analogues qui pourraient se révéler plus

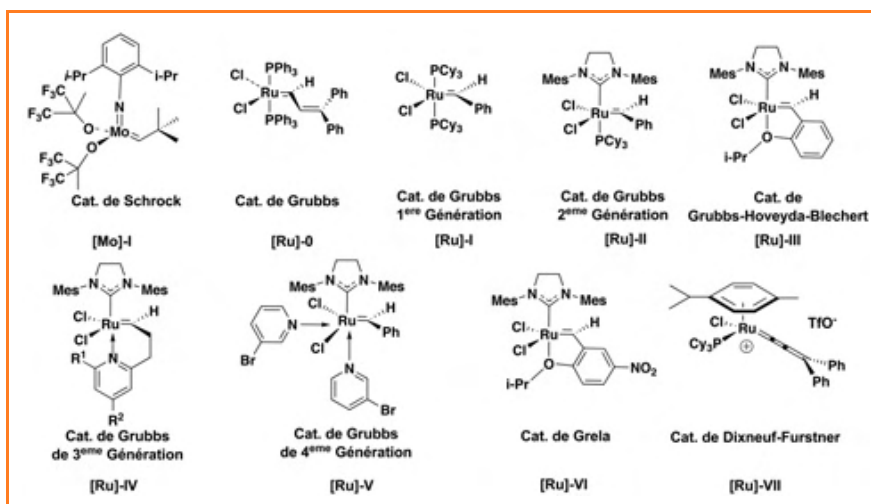


Figure 2 - Les catalyseurs les plus utilisés pour la métathèse d'oléfines.

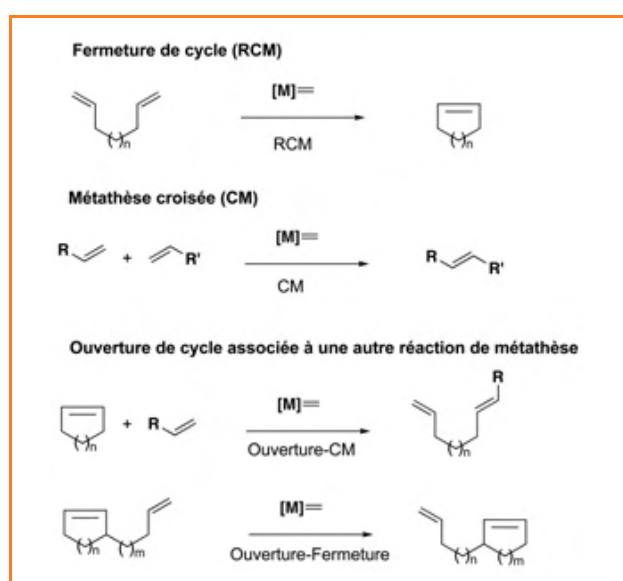


Figure 3 - Trois des principales réactions de métathèse d'oléfines.

actifs et sélectifs que le produit naturel lui-même. Pour cela, des synthèses modulables doivent être envisagées. Une première synthèse d'un précurseur du balanol, le composé **1**, a été réalisée en 1994 en seize étapes à partir d'un acide aminé (D-sérine), en utilisant une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire pour construire le cycle à sept chaînons par création d'une liaison C-N [7]. Signalons que cette synthèse du précurseur **1** du balanol est peu modulable... Six ans plus tard et grâce à la métathèse, le même intermédiaire **1** a pu être synthétisé efficacement en neuf étapes, *via* le composé **2** par formation de la liaison C5-C6 du cycle à sept chaînons [8]. Le composé **2** obtenu par métathèse est facilement fonctionnalisable puisqu'il possède une double liaison (figure 4). Cet intermédiaire peut donc permettre un accès aisé à des analogues du balanol – du pain béni pour les chimistes médicaux !

Si de petits et moyens cycles peuvent être formés par fermeture de cycle par métathèse, des macrocycles peuvent également être obtenus aisément. Examinons la synthèse de la migrastatine, un anti-métastatique prometteur, qui est constitué d'un cycle lactonique à 14 chaînons. Cette

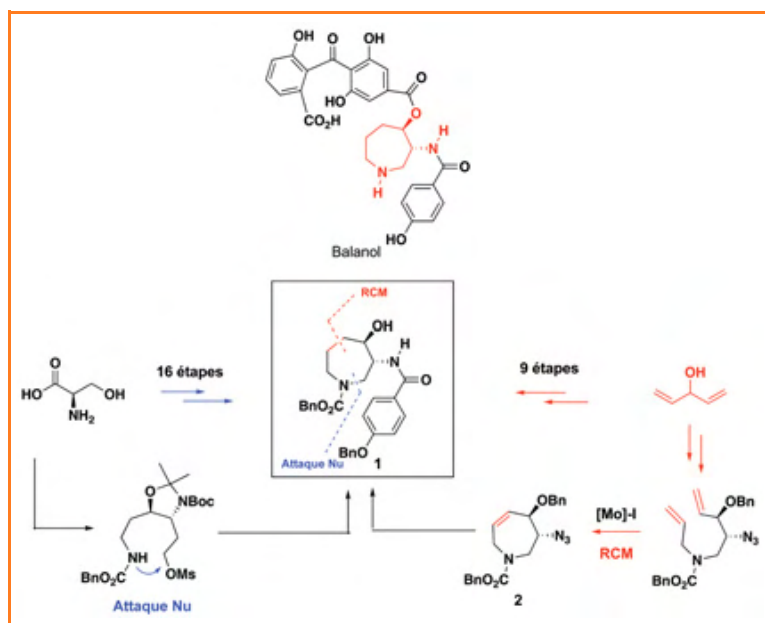


Figure 4 - Deux synthèses du balanol.

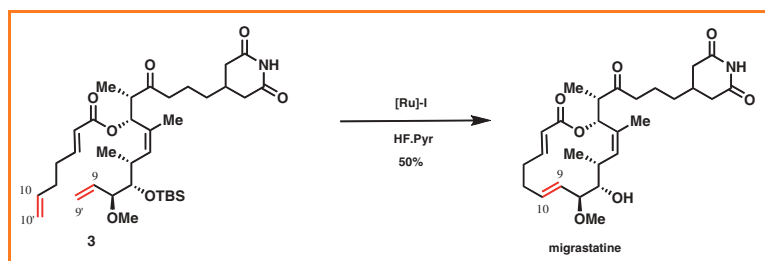


Figure 5 - Étape de métathèse dans la synthèse de la migrastatine.

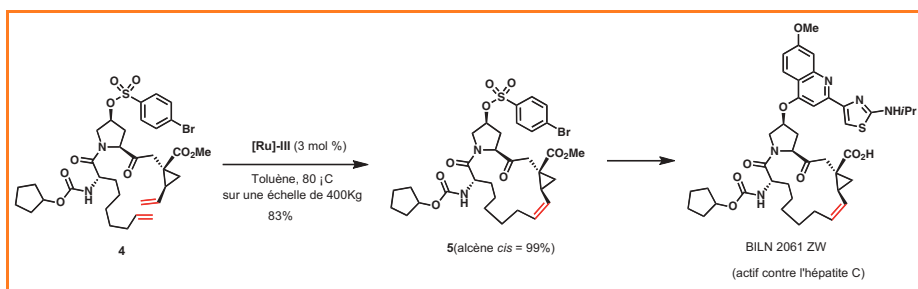


Figure 6 - Étape de métathèse dans la synthèse du BILN 2061 ZW.

molécule a été synthétisée à partir de **3** en utilisant une fermeture de cycle catalysée par le catalyseur de Grubbs de première génération **[Ru]-I** [9]. Une étape supplémentaire, après la fermeture de cycle, est nécessaire pour obtenir la migrastatine elle-même, à savoir la déprotection des groupements polaires (figure 5).

Imaginons la formation de la macrolactone de la migrastatine par l'utilisation d'une réaction de Wittig-Horner ou de Julia-Kocienski pour former la même double liaison C9-C10. La synthèse aurait été beaucoup plus longue, car d'une part il aurait fallu fonctionnaliser les doubles liaisons C9-C9' et C10-C10' du composé **3**, et d'autre part ces deux réactions n'auraient pas été économiques du point de vue atomes puisque dans la réaction de Wittig-Horner, 28 atomes sont perdus et 21 atomes sont rejetés dans le milieu réactionnel

lorsque la réaction de Julia-Kocienski est utilisée, alors qu'en utilisant la réaction de métathèse, l'éthylène est le seul produit secondaire de la réaction (perte de 6 atomes). La métathèse répond donc à certaines règles de la « chimie verte » (utilisation de catalyseurs, économie d'atomes, réaction non polluante...).

La réaction de métathèse de fermeture de cycle n'est pas utilisée uniquement par les universitaires pour la beauté de l'art..., elle est utilisée dans l'industrie pour préparer des multi-kilogrammes de composés. En particulier, elle a servi chez Boehringer-Ingelheim à préparer un précurseur d'un composé actif contre l'hépatite C, le BILN 2001 ZW, ce qui montre la puissance de la réaction de métathèse [10] (figure 6).

La métathèse croisée

Même si elle est apparue après la fermeture de cycle, la métathèse croisée a pris son envolée avec l'arrivée de catalyseurs robustes sur le marché. Pour la synthèse d'oléfines de type *E*, la réaction de métathèse croisée remplace très avantageusement la réaction de Wittig-Horner. À partir de deux oléfines simples, par exemple une oléfine **C** et une oléfine **D**, une oléfine disubstituée **E** est formée par métathèse croisée (figure 7). Là encore, la réaction est économique en atomes, puisque seul de l'éthylène est rejeté dans le milieu réactionnel. Une diversité d'oléfines fonctionnalisées peut être impliquée dans la métathèse croisée (figure 7).

En général, cette réaction est très chimiosélective. Elle tolère les alcools, les esters (figure 8, éq. 1), les chlorures d'acides, les acides, les amides... [11]. Seules les amines ne sont pas tolérées, du fait de la complexation du catalyseur par ces dernières, ce qui le rend inactif. En jouant sur des effets électroniques et/ou stériques, les oléfines d'un ω -diène peuvent être différenciées. Par exemple, dans le cas de l'acétate diénique **9** ou de l'éther diénique silylé **11**, une seule oléfine réagit pour donner le produit de métathèse croisée [12] (figure 8, éq. 2 et 3). Signalons cependant que jusqu'en 2009, la métathèse croisée ne fournissait que des oléfines de type *E*. La formation d'oléfines de configuration *Z* n'est pas entièrement stéréosélective ou si elle l'est, les catalyseurs ne sont pas encore commerciaux [13], ce qui limite, pour l'instant, l'accès aux oléfines de configuration *Z* par métathèse croisée.

La métathèse croisée a été utilisée avantageusement dans la synthèse de molécules complexes. Par exemple, dans le cas de la prosophylline, qui possède des propriétés antibiotiques et anesthésiques, la chaîne latérale présente dans celle-ci a pu être introduite sans transformation superflue du produit intermédiaire **13**, ce qui raccourcit considérablement la synthèse de la prosophylline (figure 9) [14].

L'ouverture de cycle

En général, l'ouverture de cycle est couplée à une autre réaction de métathèse, à savoir une fermeture de cycle par métathèse ou une métathèse croisée pour donner respectivement des cycles insaturés ou des oléfines acycliques.

Ouverture de cycle et fermeture de cycle par métathèse

Les cycles oléfiniques peuvent être ouverts par métathèse et l'intermédiaire formé peut alors être engagé

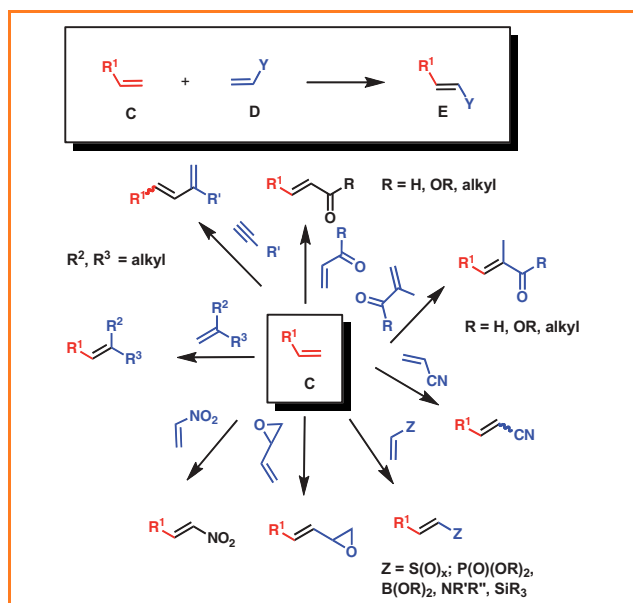


Figure 7 - Divers substrats pouvant être utilisés dans la métathèse croisée.

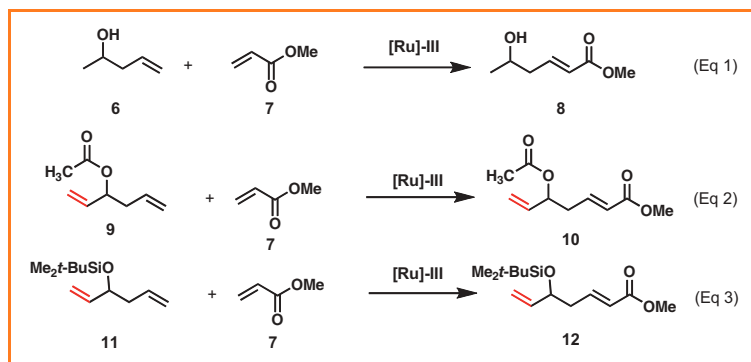


Figure 8 - Chimio- et régiosélectivité en métathèse croisée.

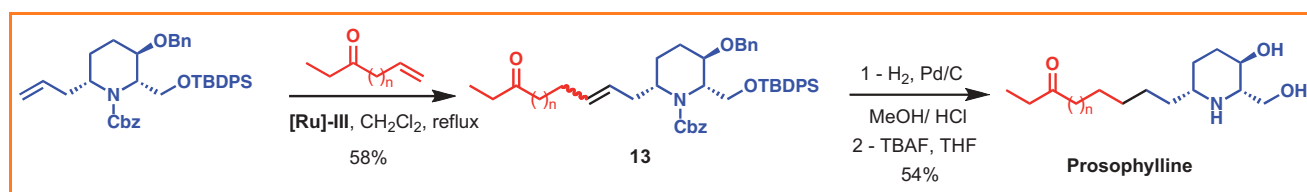


Figure 9 - Synthèse de la prosophylline.

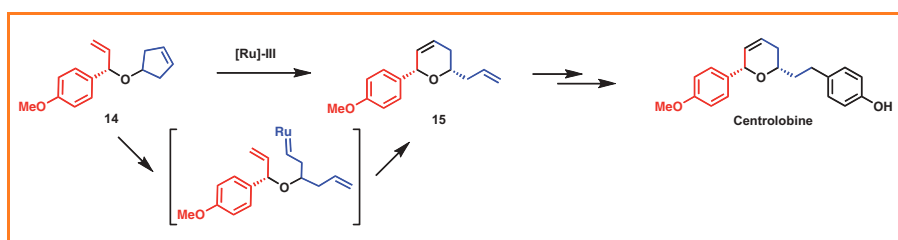


Figure 10 - Synthèse de la centrolobine.

dans une fermeture de cycle par métathèse. C'est ainsi que la centrolobine, une molécule possédant des propriétés antibiotiques, a pu être synthétisée. Le traitement de **14** par le catalyseur de Grubbs-Hoveyda (**[Ru]-III**) a permis d'obtenir le cycle oxygéné **15** qui a été transformé en deux étapes en centrolobine (figure 10) [15].

Ouverture de cycle et métathèse croisée

Les très petits cycles oléfiniques possèdent une certaine énergie et la contrainte énergétique peut être facilement libérée par rupture de liaisons. Cette libération peut se faire par ouverture de cycle, et l'intermédiaire formé peut être engagé dans une réaction de métathèse croisée. L'alliance ouverture de cycle/métathèse croisée a été utilisée pour réaliser une synthèse efficace du bistramide A, un agent cytotoxique [16]. Un cyclopropène a été impliqué dans une réaction d'ouverture par métathèse et l'intermédiaire formé a alors été mis en réaction avec une oléfine non cyclique dans un processus de métathèse croisée. C'est ainsi que le cyclopropène **16**, traité par le catalyseur de Grubbs de deuxième génération **[Ru]-II** en présence de l'oléfine **17**, a permis d'obtenir la diénone **18**. L'oléfine la plus accessible de cette diénone a ensuite été impliquée dans une autre réaction de métathèse croisée avec l'oléfine **19** pour former le composé **20**, et le produit secondaire de la réaction est... l'éthylène ! Dans ce cas, deux métathèses croisées ont été utilisées pour raccorder trois molécules et accéder à un fragment important du bistramide A (figure 11).

Peut-on obtenir des composés optiquement actifs à partir de mélanges racémiques en utilisant la métathèse d'oléfines ? La réponse est oui, par utilisation d'un catalyseur optiquement actif. Si l'on prend une oléfine cyclique avec un plan de symétrie tel que **21**, celle-ci peut être transformée en hétérocycle oxygéné **22** optiquement actif grâce à une cascade de réactions, ouverture de cycle par métathèse/métathèse croisée, initiée par un catalyseur au ruthénium optiquement actif **[Ru]-VIII**. Dans ces conditions, **22** est obtenu avec un excès énantiomérique de 89 % [17] ! Cet hétérocycle a ensuite été utilisé pour réaliser la synthèse de la baconipyrone (figure 12).

Conclusion

Grâce à la métathèse d'oléfines et à l'apparition de catalyseurs robustes et sélectifs, les chimistes ont revu leurs schémas de synthèse pour pouvoir accéder efficacement à des composés complexes. La métathèse a encore beaucoup de beaux jours

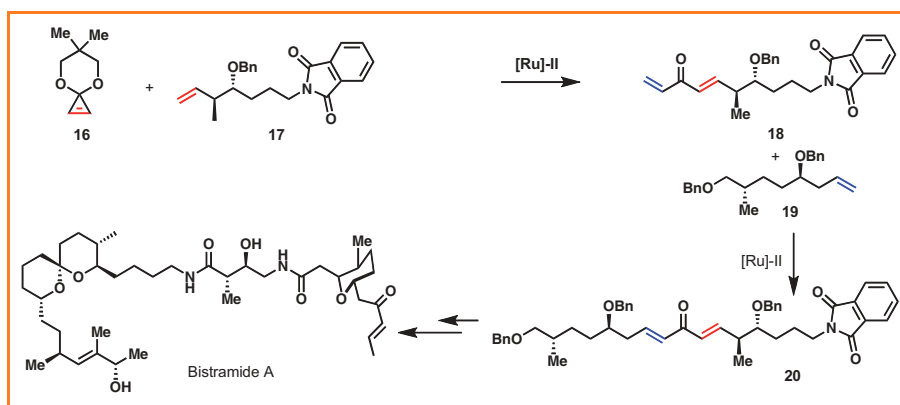


Figure 11 - Synthèse du bistramide A.

- obtenir des produits énantiomériquement purs à l'aide de catalyseurs optiquement actifs bon marché ;
- augmenter le « turn-over number » (TON) et diminuer la quantité de résidus métalliques ;
- modifier les métallacarbènes *in situ* afin de pouvoir réaliser différentes réactions dans un même pot et ainsi se rapprocher de la « synthèse idéale », c'est-à-dire ne nécessitant pas de purification des intermédiaires réactionnels et permettant d'obtenir des composés complexes avec des rendements quantitatifs à partir de molécules de départ simples. Ce rêve deviendra certainement réalité !

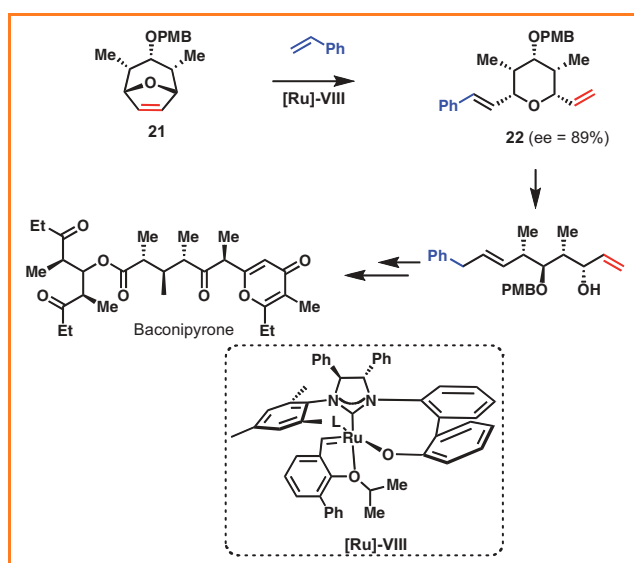


Figure 12 - Synthèse énantiosélective de baconipyrene.

Références

- [1] a) Eleuterio H.S., Ger. Pat. 1 072 811, **1960**, *Chem. Abstr.*, **1961**, 55, p. 16005; b) Eleuterio H.S., US Pat. 3 074 918, **1963**; c) Eleuterio H.S., *J. Mol. Catal.*, **1991**, 65, p. 55.
- [2] Banks R.L., Bailey G.C., *Ind. Engl. Chem. Prod. Res. Dev.*, **1964**, 3, p. 170.
- [3] Natta G., Dall'Asta G., Bassi I.W., Carella G., *Makromol. Chem.*, **1966**, 91, p. 87.
- [4] a) Calderon N., Chen H.Y., Scott K.W., *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 34, p. 3327; b) Calderon N., Ofstead E.A., Ward J.P., Judy W.A., Scott K.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, p. 4133; c) Calderon N., *Acc. Chem. Res.*, **1972**, 5, p. 127.
- [5] Hérisson J.-L., Chauvin Y., *Makromol. Chem.*, **1971**, 141, p. 161; b) Soufflet J.-P., Commereuc D., Chauvin Y., *C.R. Hebd. Séances Acad. Sci. Série C*, **1973**, 276, p. 169.
- [6] a) Grubbs R.H., Fu G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, p. 7324; b) *ibid.*, **1993**, 115, p. 3800.
- [7] Nicolaou K.C., Bunnage M.E., Koide K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, p. 8402.
- [8] Fürstner A., Thiel O.R., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, p. 1738.
- [9] Reymond S., Cossy J., *C.R. Chimie*, **2008**, 11, p. 1447 et réf. citées.
- [10] Nicola T., Brenner M., Donsbach K., Kreye P., *Org. Proc. Res. Dev.*, **2005**, 9, p. 513.
- [11] a) Cossy J., BouzBouz S., Hoveyda A.H., *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 634, p. 215; b) Cossy J., Bargiggia F., BouzBouz S., *Org. Lett.*, **2003**, 5, p. 459; c) Ferrié L., BouzBouz S., Cossy J., *Org. Lett.*, **2009**, 11, p. 5446.
- [12] a) BouzBouz S., Simmons R., Cossy J., *Org. Lett.*, **2004**, 6, p. 3465; b) BouzBouz S., Roche C., Cossy J., *Synlett*, **2009**, p. 803.
- [13] Ibrahim I., Yu M., Schrock R.R., Hoveyda A.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, p. 3844.
- [14] Cossy J., Willis C., Bellosta V., BouzBouz S., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, p. 1982.
- [15] Böhrsch V., Blechert S., *Chem. Commun.*, **2006**, p. 1968.
- [16] Statsuk A.V., Liu D., Kozmin S.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, p. 9546.
- [17] Gillingham D.G., Hoveyda A.H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, p. 3860.

devant elle : comme l'imagination des chimistes est illimitée, ils peuvent combiner différentes réactions de métathèse d'oléfines entre elles et/ou avec d'autres réactions, et obtenir ainsi une infinité de composés complexes en un nombre restreint d'étapes.

Cependant, il reste encore des défis importants à relever dans la métathèse d'oléfines, et qui nécessiteront la conception et la synthèse de nouveaux catalyseurs robustes, simples d'utilisation, bon marché et non toxiques pour :

- augmenter la chimio- et la stéréosélectivité des réactions de métathèse ;
- synthétiser des oléfines di- ou trisubstituées de configuration Z ;

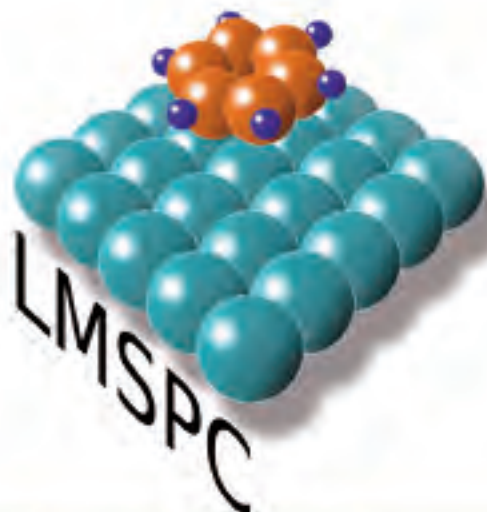


Janine Cossy

est professeur à l'ESPCI, Laboratoire de Chimie organique*.

* ESPCI, Laboratoire de Chimie organique, CNRS UMR 7084, 10 rue Vauquelin, F-75231 Paris Cedex 05.

Connaissez-vous bien le site de l'AC ?
www.lactualitechimique.org
 Alors vite, à votre souris !



UNIVERSITÉ DE STRASBOURG



Laboratoire des matériaux, surfaces et procédés pour la catalyse (LMSPC) UMR 7515 CNRS/UdS

<http://lmspc.alsace.cnrs.fr/>

Directeur : François GARIN

Les axes de recherche du LMSPC s'articulent autour de la catalyse pour l'énergie, la dépollution et l'environnement. La catalyse hétérogène est au cœur de la plupart des technologies au service d'un développement durable en permettant la mise en œuvre de procédés de production à faible impact sur l'environnement : procédés hautement sélectifs, synthèse Fischer-Tropsch, économie d'atomes et d'énergie, chimie verte, photocatalyse, utilisation de matières premières renouvelables. Parmi les objectifs principaux du laboratoire il y a l'obtention, par des approches de plus en plus innovantes, de nouveaux matériaux catalytiques : nanomatériaux carbonés, oxydes, métalliques et céramiques, avec une grande activité et une sélectivité très élevée. Au laboratoire des recherches sont conduites au niveau de la dépollution des gaz émis par le trafic automobile et de la dégradation des composés organiques volatils. Les nouvelles sources d'énergie sont aussi très étudiées, avec la chimie de la biomasse, la production d'hydrogène, les piles à combustible et l'électrocatalyse. Des études plus centrées sur l'aspect moléculaire et les mouvements des électrons et des atomes de surface visent à mieux comprendre les principes fondamentaux régissant l'acte catalytique. Les recherches en physico-chimie de l'atmosphère permettent de visualiser l'aspect curatif des catalyseurs. Enfin, les énergies renouvelables utilisant des cellules solaires organiques sont étudiées ainsi que le domaine de la chimie fine où la catalyse hétérogène joue un rôle important.

Tutelles CNRS : Institut de Chimie (INC) (tutelle principale)
Institut Ecologie et Environnement (INEE)

Réacteur catalytique



Pots catalytiques et sonde Lambda



Quelques stratégies de synthèse pour l'élaboration de molécules aimants

Yves Journaux et Laurent Lisnard

Résumé La synthèse de complexes magnétiques polynucléaires ou de polymères de coordination magnétiques mono-, bi- ou tridimensionnels nécessite l'élaboration de stratégies de synthèse. Cet article présente les principales approches synthétiques développées par les chimistes inorganiciens pour obtenir de tels objets, en se focalisant essentiellement sur les stratégies de synthèse de clusters contenant un grand nombre d'ions magnétiques. La synthèse de réseaux est évoquée en dernière partie dans le cadre de l'approche « complexe comme ligand ».

Mots-clés Chimie de coordination, magnétisme moléculaire, chimie métallo-supramoléculaire.

Abstract Some synthetic approaches to elaborate single molecule magnets

The synthesis of magnetic polynuclear complexes or magnetic coordination polymers requires the development of specific strategies. This article presents the main synthetic approaches inorganic chemists have developed to obtain such objects. Particularly, this article focuses on the synthetic routes leading to clusters containing a large number of magnetic ions. The synthesis of magnetic networks is mentioned in the last part of this article to further illustrate the « complex as ligand » strategy.

Keywords Coordination chemistry, molecular magnetism, metallo-supramolecular chemistry.

Le magnétisme moléculaire s'intéresse aux propriétés magnétiques des molécules possédant des électrons célibataires appelées molécules à couche ouverte (complexes de coordination d'ions métalliques de transition, radicaux organiques). Longtemps l'apanage des chimistes principalement inorganiciens, ce domaine est de plus en plus pluridisciplinaire, avec un fort apport de la physique et une ouverture vers la biologie. Ce champ disciplinaire est apparu dans les années 1950 avec l'article fondateur de B. Bleaney et R. Bowers sur l'acétate de cuivre qui postulait une structure comportant deux ions cuivre afin d'en expliquer les propriétés magnétiques. Cette hypothèse structurale a ensuite été confirmée par une étude par diffraction des rayons X. L'acétate de cuivre reste une molécule emblématique du magnétisme moléculaire montrant que les propriétés magnétiques peuvent être bouleversées lorsque les ions ou les centres magnétiques sont en interaction. Paradoxalement, à basse température, l'acétate de cuivre se comporte comme une molécule non magnétique alors qu'elle contient deux ions magnétiques (figure 1).

Le confinement des entités magnétiques au sein d'une molécule restreint l'interaction à quelques centres magnétiques et a permis dans les années 70 d'établir un socle de connaissances théoriques et de les valider par la synthèse et les études physico-chimiques de systèmes modèles. Ces travaux ont permis de comprendre les mécanismes intimes qui conduisent à une interaction *ferromagnétique* (alignement parallèle des spins) ou *antiferromagnétique* (alignement antiparallèle des spins). Forts de ces acquis et de la souplesse synthétique de la chimie moléculaire, les magnétochimistes ont souhaité, à la fin des années 80, élaborer des matériaux magnétiques moléculaires. Curieusement, alors qu'il est maintenant bien établi que les composés à

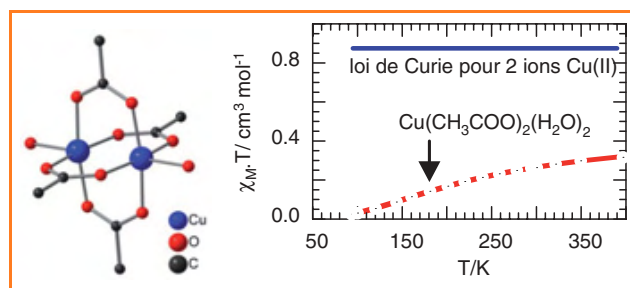


Figure 1 - Structure moléculaire et propriétés magnétiques de l'acétate de cuivre.

La valeur du produit de la susceptibilité magnétique par la température ($\chi_M \cdot T$) est reliée à la valeur moyenne du spin de la molécule. La courbe rouge et les points expérimentaux montrent que cette valeur pour l'acétate de cuivre tend vers zéro à basse température, alors que pour deux ions cuivre(II) isolés, on s'attend à une valeur constante correspondant à la loi de Curie (courbe bleue).

précurseurs moléculaires favorisent naturellement des systèmes isolés ou des structures de basse dimensionnalité (chaîne), les chercheurs du domaine ont tenté d'obtenir des aimants. C'était un réel défi car il est impératif que les interactions entre centres magnétiques se développent au minimum dans un plan et idéalement dans les trois directions de l'espace pour obtenir une transition vers un ordre magnétique. Du fait de leur relative facilité de synthèse, les premiers aimants à précurseurs moléculaires ont été des chaînes (composés 1D). Les températures d'ordre magnétique (température de Curie, T_C) de ces systèmes sont extrêmement basses car ce sont les interactions interchaînes extrêmement faibles qui promeuvent l'apparition d'un ordre magnétique [1-3]. Dans un second temps, certaines équipes ont réussi à obtenir des composés bidimensionnels (2D) où

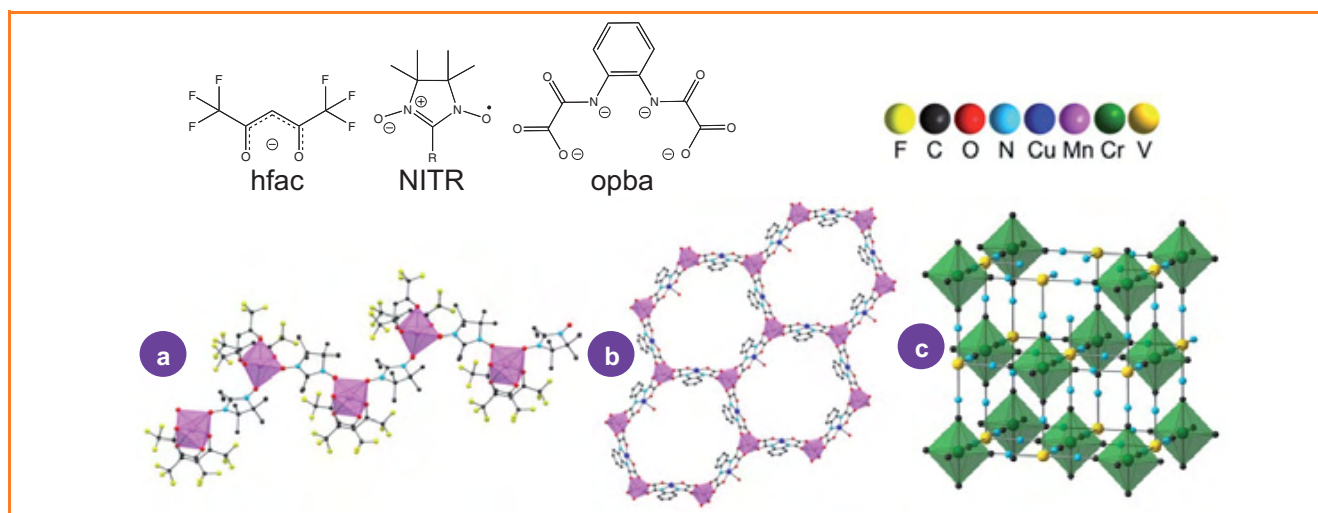


Figure 2 - Structures d'aimants à précurseurs moléculaires.

(a) $[\text{Mn}(\text{hfac})_2\text{NITR}]$ $T_c = 7,8 \text{ K}$; (b) $(\text{rad})_2\text{Mn}_2[\text{Cu}(\text{opba})]_3$ $T_c = 23 \text{ K}$, où rad est un radical cation ; (c) réseau d'analogue du « bleu de Prusse » postulé pour le composé $\text{V}[\text{Cr}(\text{CN})_6]_{0,86}$ $T_c = 315 \text{ K}$.

les interactions se développent dans un plan autorisant des températures d'ordre plus élevées [4-6]. Finalement, ce n'est qu'avec le ligand bis-monodente cyanure ne présentant pas d'encombrement stérique que des aimants tridimensionnels ont été obtenus avec des températures d'ordre supérieur à la température ambiante (figure 2) [7]. En dépit des difficultés évoquées plus haut qui sont liées à la nature moléculaire des précurseurs, le sujet reste actif. L'objectif est maintenant d'obtenir des aimants à structures poreuses qui permettraient la séparation magnétique, comme par exemple l'extraction du dioxygène de l'air.

C'est dans les années 90 puis au début des années 2000, avec la découverte des « molécules aimants » puis des « chaînes aimants », que les magnétochimistes ont tiré pleinement avantage des propriétés spécifiques associées aux composés moléculaires, à savoir : la dimensionnalité des structures, l'écrantage des interactions intermoléculaires et la

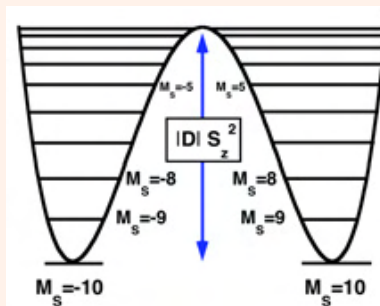
monodispersité des entités magnétiques. En dessous d'une certaine température dite de blocage (T_B), ces composés présentent, en l'absence d'ordre magnétique, un effet mémoire caractérisé par l'existence d'une aimantation rémanente. Cette dernière se traduit par l'apparition d'un cycle d'hystérèse de la courbe d'aimantation (bistabilité) généralement considéré comme l'apanage des composés ordonnés. Cependant, cet effet est d'origine purement moléculaire ou lié à la nature unidimensionnelle du composé (chaîne aimant) (voir encadré).

Pour ces trois sujets chauds du magnétisme moléculaire – aimants à précurseurs moléculaires, molécules aimants et chaînes aimants –, il est nécessaire de connecter un nombre important d'ions ou de centres magnétiques et d'obtenir de fortes interactions entre ces derniers. Pour atteindre cet objectif, une stratégie de synthèse semble indispensable. La suite de cet article est consacrée aux approches synthétiques

Applications potentielles et conditions d'obtention de molécules et chaînes aimants

Les recherches sur les molécules et les chaînes aimants sont aiguillonnées par un intérêt technologique majeur. La capacité des disques durs au cours des dernières années a crû avec un rythme supérieur à la loi de Moore qui prévoit un doublement de la puissance des processeurs tous les dix-huit mois. Diverses améliorations technologiques ont permis d'augmenter la capacité des disques durs, mais maintenant les progrès sont obtenus par la diminution de la surface nécessaire à l'enregistrement d'un bit d'information. Au-delà de 130 à 250 milliards de bits par cm^2 , la limite superparamagnétique sera atteinte et les particules magnétiques perdront leur aptitude à mémoriser une information. Plusieurs technologies sont possibles pour faire sauter ce verrou, mais l'approche « top down » qui consiste à réduire la taille des particules magnétiques atteint ses limites. La mise en évidence d'un phénomène de relaxation lente de l'aimantation pour les molécules ou chaînes aimants a montré qu'une approche « bottom up » constitue une des solutions possibles pour faire sauter le verrou technologique dans le domaine des mémoires magnétiques de taille nanométrique. Au-delà de cet enjeu technologique important mais sans doute difficile à atteindre, les composés moléculaires parfaitement monodisperses permettent d'étudier de manière exhaustive la relaxation lente de l'aimantation et l'effet tunnel quantique. Ils constituent donc des modèles d'études idéaux pour comprendre ces phénomènes complexes et tester les théories existantes.

Pour obtenir des molécules aimants, il faut synthétiser des molécules à haut spin présentant une anisotropie axiale caractérisée par le paramètre D . En effet, la hauteur de la barrière empêchant la réorientation des spins est égale à $|D|S_z^2$. De plus, le signe de D doit être négatif pour obtenir comme état fondamental les états de plus forts M_S . En pratique, pour observer un blocage de l'aimantation, il faut réaliser un compromis entre l'augmentation de la valeur de spin obtenue par la synthèse de complexes polynucléaires et la réduction de l'anisotropie qui résulte de la nature polynucléaire du complexe (voir figure).



Barrière énergétique d'anisotropie s'opposant à la réorientation d'un spin $S = 10$ présentant une valeur de D négative.

développées pour obtenir de tels systèmes et plus particulièrement pour la synthèse de clusters de coordination magnétiques.

Dans cette introduction, les composés magnétiques moléculaires présentant une conversion de spin ont été omis. Ils méritent à eux seuls un article car ils sont également bistables et présentent donc un effet mémoire contrôlable par la lumière, la température, le champ magnétique ou la pression. Pour cette famille, il est également important d'obtenir des couplages forts entre les molécules pour obtenir une conversion abrupte et un effet mémoire, mais ces interactions sont d'ordre mécanique.

Stratégies de synthèse des clusters magnétiques

Plusieurs approches synthétiques sont possibles pour obtenir des composés comportant un nombre important de centres magnétiques. Pour simplifier, deux grandes écoles s'opposent. La première ambitionne le parfait contrôle du processus de synthèse aboutissant à des structures prévisibles des composés. Cette école de la conception rationnelle (« rational design ») s'oppose à l'autre courant qui fait en apparence appel à la bonne fortune du chimiste (« serendipity »). En réalité, et en dépit des joutes verbales opposant les deux écoles, l'antagonisme des deux approches n'est pas si important. D'une part, un contrôle total est illusoire et les synthèses conduisent à leurs lots de surprises, et beaucoup de composés sont conçus rationnellement *a posteriori* ou tirent avantage de découvertes fortuites. D'autre part, la stratégie de la bonne fortune fait appel à de nombreux concepts parfaitement rationnels et maîtrisés comme le choix des ligands, le contrôle de la charge et la nature du solvant (protique ou aprotique, complexant ou non complexant).

Stratégie de la bonne fortune

Pour obtenir des clusters magnétiques, il faut disposer de connecteurs pour relier les ions entre eux et assurer ainsi la cohésion du composé puis d'entités bloquantes qui verrouillent plusieurs sites de coordination de l'ion métallique. L'association de ces deux types d'entités permet de saturer les sphères de coordination des ions magnétiques, évitant ainsi la polymérisation et l'obtention de réseaux infinis. Les connecteurs et les entités bloquantes sont les ligands qui possèdent au minimum un atome capable de se lier au métal par une paire d'électrons. Les ligands bloquants possèdent généralement plusieurs atomes donneurs et sont appelés polydentes (bidente, tridente, tétradente, etc.). Ce sont des ligands classiques de la chimie de coordination (voir *figure 3a*).

Les connecteurs sont des ligands pouvant ponter plusieurs ions métalliques. Ce sont souvent des ions monoatomiques comme O^{2-} ou Cl^- , ou des ions comme OH^- , RO^- ou N_3^- . Ces espèces proviennent soit du solvant, soit des sels d'ions métalliques. Il existe également des ligands pontants polyatomiques, les plus représentatifs étant les carboxylates. On peut également citer les oxalates, les oxamates et les oxamides (*figure 3b*). Les ligands carboxylate offrent une grande diversité de modes pontant ou non pontant et ils vont donc conduire à une large variété de structures.

Enfin, de nombreux ligands peuvent jouer à la fois le rôle de connecteur et de ligand bloquant (*figure 3c*).

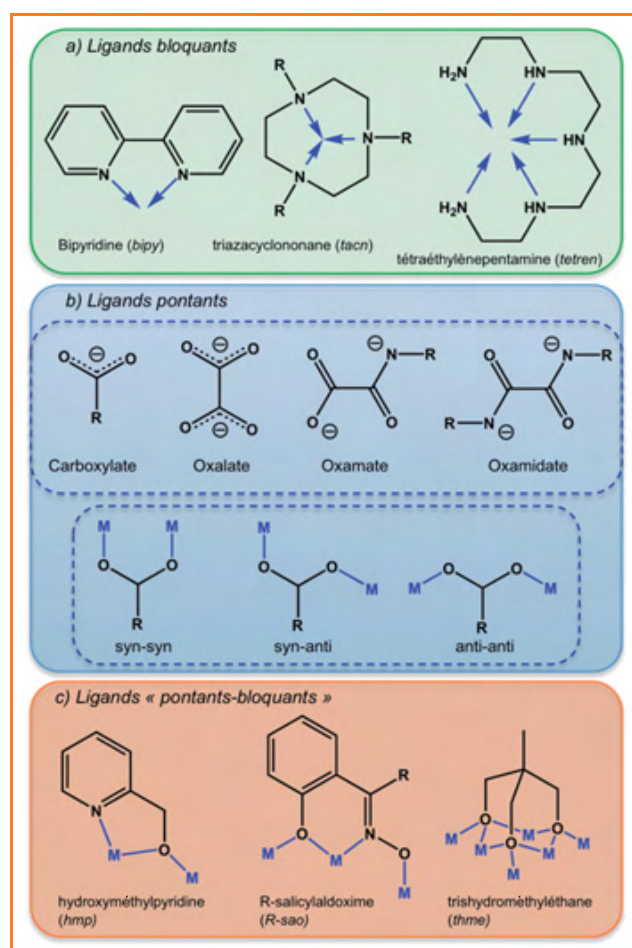


Figure 3 - Exemples de a) ligands bloquants pour deux, trois ou cinq sites de coordination ; b) ligands pontants permettant de connecter des ions magnétiques et exemples de modes pontants pour le groupe carboxylato ; c) ligands pontants-bloquants représentatifs avec leur mode possible de coordination.

La stratégie de synthèse pour obtenir des clusters va consister à choisir, d'une part les ligands et les coligands assurant la connexion et le blocage de la sphère de coordination des ions métalliques, et d'autre part les conditions de synthèse en jouant sur la stœchiométrie, la charge des ligands et la nature du solvant.

Le complexe $[Mn_{12}O_{12}(RCOO)_{16}(H_2O)_4]$ illustre parfaitement le type de cluster obtenu selon la stratégie « de la bonne fortune ». Cette molécule a été obtenue fortuitement en faisant réagir des ligands carboxylates avec des ions manganèse en présence d'eau. Dans la structure, les groupes carboxylate pontent les ions manganèse en mode *syn-syn* et les coligands sont des ions O^{2-} et des molécules d'eau (*figure 4*). Ce cluster est la première molécule aimant jamais caractérisée et reste l'une de celles qui présente un effet mémoire à la température la plus élevée ($T_B \leq 3,5$ K) [8]. Le complexe $[Fe_8(tacn)_8(OH)_{12}O_2]^{8+}$ est un autre exemple de molécule aimant emblématique qui est obtenue en présence d'un ligand bloquant et de coligands pontants provenant du solvant (O^{2-} , OH^-) [9].

L'utilisation d'un ligand à la fois pontant et bloquant tel que l'hydroxyméthylpyridine conduit à la molécule aimant $[Mn_4(hmp)_6Br_2(H_2O)_2]^{2+}$ (*figure 5*). L'azote de la pyridine bloque une position de coordination alors que l'atome d'oxygène de la fonction alcoolate pontre deux ions

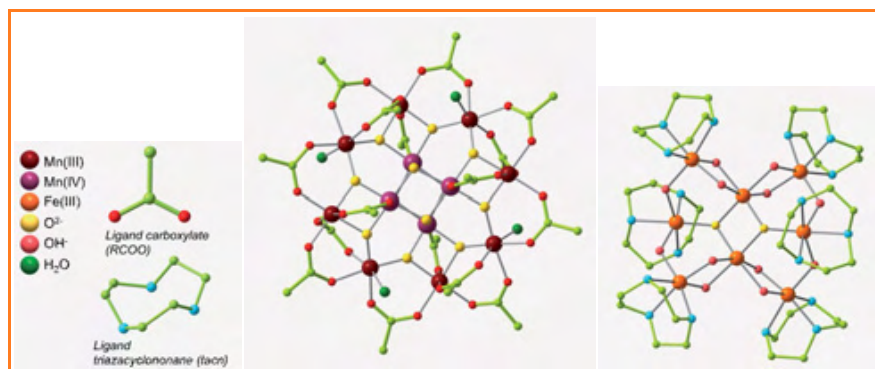


Figure 4 - Structures des clusters $[Mn_{12}O_{12}(RCOO)_{16}(H_2O)_4]$ et $[Fe_8(tach)_8(OH)_{12}O_2]^{8+}$.

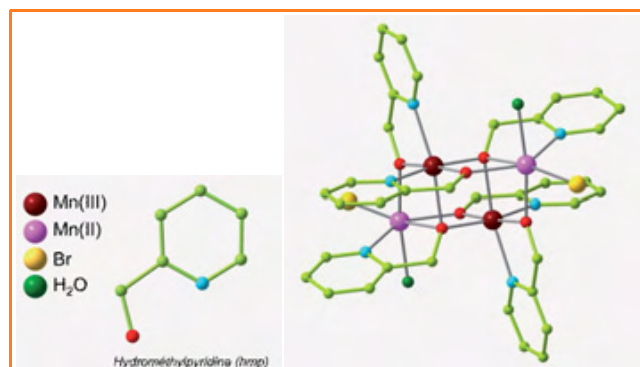


Figure 5 - Structure du cluster $[Mn_4(hmp)_6Br_2(H_2O)_2]^{2+}$.

manganèse. Les coligands sont ici des molécules d'eau et des ions bromure [10].

Cette approche synthétique reposant sur un choix judicieux de ligands et de coligands ainsi que sur l'optimisation des conditions de synthèse a permis de synthétiser un nombre considérable de clusters de nucléarités diverses [11-12]. Néanmoins, le contrôle de la géométrie et de la nucléarité finale est faible. De plus, il est quasiment impossible de prévoir en amont les propriétés magnétiques du composé formé. De fait, même si cette approche a conduit à la synthèse des meilleures molécules aimants connues à ce jour, seule une faible proportion de tous les clusters synthétisés présente des propriétés magnétiques intéressantes. D'autres approches offrant un meilleur contrôle de la nucléarité et des propriétés magnétiques ont donc été utilisées en parallèle.

La stratégie « complexe comme ligand »

Une idée simple pour obtenir un meilleur contrôle est d'utiliser des composés préformés pour générer secondairement des composés de plus forte nucléarité. Il s'agit d'une stratégie multi-étapes baptisée « complexe comme ligand » qui a permis d'obtenir de manière contrôlée des complexes polynucléaires. Pour obtenir des clusters, il existe deux variantes de cette approche : une première privilégie l'aspect topologique et vise au contrôle de la valeur du spin de la molécule, alors que la seconde se concentre sur l'obtention de clusters de géométrie prédéterminée. L'utilisation de la topologie pour obtenir des molécules à haut spin a été initiée par l'équipe d'Olivier Kahn à la fin des années 80 [13-14]. L'idée est de placer au centre du complexe un ion magnétique qui oriente dans la même direction les spins d'ions magnétiques connectés en

périphérie. Cette approche est illustrée sur la figure 6.

Cette stratégie a notamment permis d'atteindre des valeurs de spin très élevées en utilisant des précurseurs hexacyano-métalliques comme dans les composés $[Cr(CN)_6(ML)_6]^{n+}$ synthétisés par Talal Mallah et Valérie Marvaud [15-16]. Dans ces molécules, l'effet topologique est maximum car le spin de l'ion chrome(III) central oriente dans la même direction les spins des six ions périphériques. Le point fort de cette approche est d'obtenir des valeurs élevées pour le spin de l'état fondamental de la molécule, quelle que soit la nature de l'interaction

entre les ions magnétiques, ferro- ou antiferromagnétiques (figure 6b).

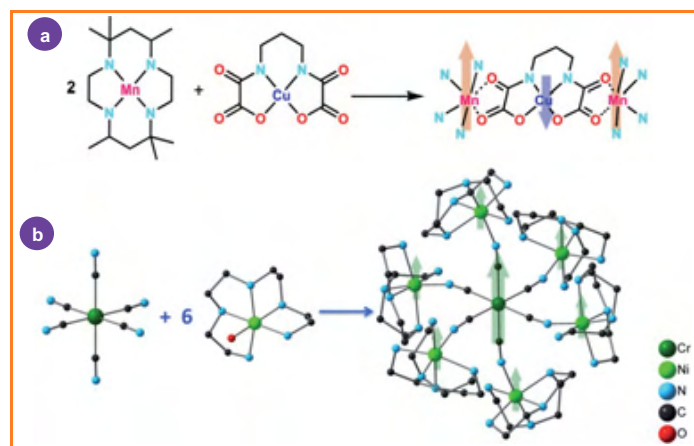


Figure 6 - Stratégie de synthèse a) du composé $[MnCuMn]$ présentant un état fondamental $S = 9/2$ ($2 \times 5/2 - 1/2$) par effet topologique ; b) de composés heptanucléaires à partir d'hexacyanométallate et structure moléculaire du cation complexe $[Cr(CN)_6[Ni(tetren)]_6]^{9+}$ qui possède un état fondamental $S = 15/2$ ($6 \times 1 + 3/2$).

La seconde variante de l'approche « complexe comme ligand » se propose d'obtenir des composés de géométrie prévisible. L'idée est de bloquer partiellement la sphère de coordination des ions métalliques et d'avoir sur les autres positions des ligands pontants qui pointent dans des directions précises. Cette stratégie est parfaitement illustrée par l'obtention de cubes et de cubes faces centrés par l'équipe de Jeffrey Long de l'Université de Berkeley [17] (figure 7).

Les deux variantes de la stratégie « complexe comme ligand » utilisent généralement des ligands pontants dissymétriques qui donnent un accès aisé à des clusters hétérométalliques comme pour les composés $\{CuMn_2\}$,

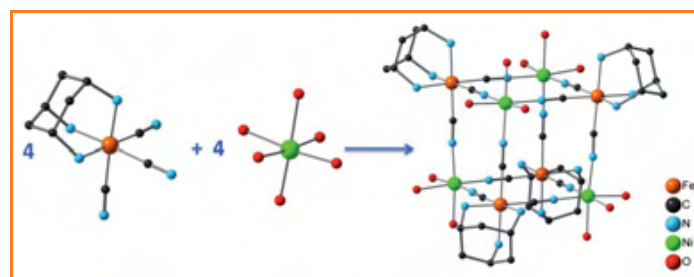


Figure 7 - Stratégie de synthèse de cubes octanucléaires à partir de tricyanométallate et structure moléculaire du cation complexe.

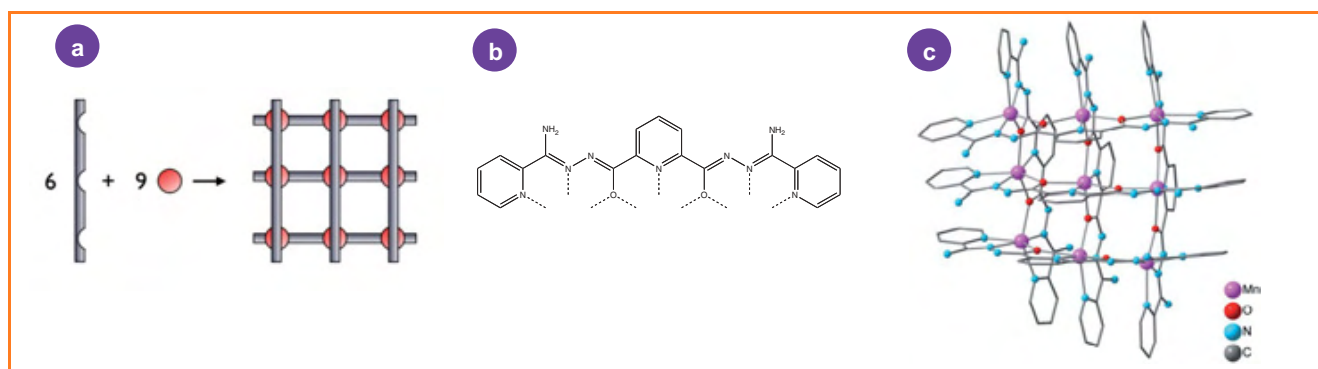


Figure 8 - (a) Vue schématique de la formation d'une grille 3×3 à partir d'un ligand tritopique ; (b) ligand tritopique 2POAP^{2-} , et (c) structure de la grille 3×3 $[\text{Mn}_9(2\text{POAP})_6]^{6+}$.

$\{\text{CrNi}_6\}$ et $\{\text{Fe}_4\text{Ni}_4\}$ représentés sur les figures 6 et 7. La non-compensation des spins entre ions de types différents favorise un état fondamental magnétique, même dans le cas de couplage antiferromagnétique.

Cette approche pour la synthèse de clusters permet donc un bien meilleur contrôle de la composition et des propriétés magnétiques.

Approche métallo-supramoléculaire

L'étape-clé des deux approches de la stratégie « complexe comme ligand » est l'auto-assemblage de complexes préformés avec leurs briques complémentaires. L'auto-assemblage est l'un des concepts centraux de la chimie supramoléculaire et l'approche initiée par Jeffrey Long est clairement une stratégie appartenant à la chimie métallo-supramoléculaire. Cependant, comparativement aux grandes équipes engagées dans la chimie métallo-supramoléculaire, le groupe de J. Long utilise des ligands organiques simples. Paradoxalement, peu d'équipes travaillant dans le domaine du magnétisme moléculaire utilisent une approche supramoléculaire avec des ligands élaborés. L'équipe de Larry K. Thompson est sans doute la plus représentative de cette voie [18]. Elle utilise des ligands rigides polytopiques qui lui permettent de synthétiser des grilles d'ions magnétiques (figure 8). Ces travaux s'apparentent à ceux de Jean-Marie Lehn sur les grilles de Fe(II) $[2 \times 2]$ à conversion de spin.

L'approche métallo-supramoléculaire est particulièrement séduisante car elle permet de regrouper un nombre important d'ions magnétiques par auto-assemblage. Cependant, les grilles présentent généralement un couplage antiferromagnétique (AF) entre les ions magnétiques. Dans le cas de la grille de $[\text{Mn}_9(2\text{POAP})_6]^{6+}$, l'état fondamental possède un spin $5/2$ issu du couplage AF entre les neuf ions Mn(II) de spin $5/2$ (figure 8). D'autres états de spin sont accessibles par oxydation partielle de la molécule mais il semble difficile d'atteindre pour le spin de l'état fondamental des valeurs élevées, pourtant nécessaires à l'obtention d'une molécule aimant.

L'utilisation de ligands polytopiques rigides comportant des cycles benzéniques permet de répondre à ce problème. Les cycles benzéniques sont bien connus pour promouvoir un couplage entre centres magnétiques par un mécanisme de polarisation de spin. Les explications théoriques de ce mécanisme vont bien au-delà du propos de cet article. Toutefois, les conséquences de ce mécanisme sont très facilement visualisables car elles conduisent à une alternance de densité de spin positive et négative autour du cycle benzénique. Suivant la position des substituants sur le cycle

benzénique, on obtient soit un couplage ferromagnétique (spins parallèles) dans le cas de substituants en position méta, soit un couplage antiferromagnétique (spins antiparallèles) pour des substituants en position para comme cela est montré sur la figure 9 dans le cas des radicaux xylène.

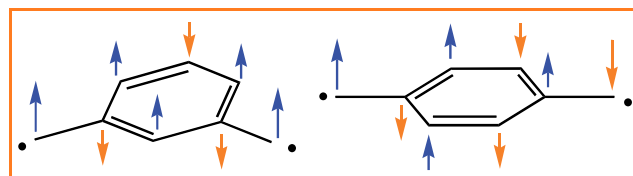


Figure 9 - Mécanisme de polarisation de spin pour le méta et le para xylène ; les densités de spin positives sont en bleu et les négatives en orange.

Depuis les années 2000, notre équipe a conçu une famille de ligands mono- et polytopiques basée sur la chimie des oxamates et des oxamides qui, dans le cas des ligands polytopiques, favorisent ce mécanisme (figure 10). À partir de cette famille de ligands, nous avons synthétisé par auto-assemblage un grand nombre de complexes di-, tri- ou tétra-nucléaires métallocyclophanes ou mésocates (figure 11). Les propriétés magnétiques de ces composés confirment que ces ligands polytopiques favorisent le mécanisme de polarisation de spin avec de forts couplages antiferromagnétiques quand les groupements sont en para du cycle benzénique, et un couplage ferromagnétique quand les groupements sont en position méta (figure 12).

Le mécanisme de polarisation de spin permet donc un excellent contrôle des propriétés magnétiques mais, comparativement aux grilles de L. Thompson, l'auto-assemblage ne produit pas des entités de haute nucléarité. En effet, les ligands tétratopiques conduisent au mieux à des entités

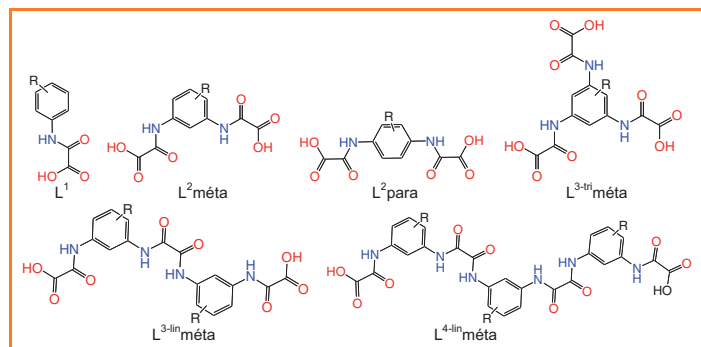


Figure 10 - Ligands mono- et polytopiques favorisant le mécanisme de polarisation de spin.

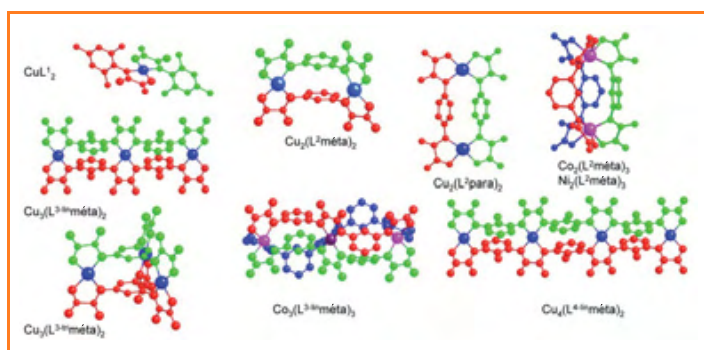


Figure 11 - Structures moléculaires des composés mono- et polynucléaires auto-assemblés (rouge, bleu et vert : ligands mono- ou polytopiques ; bleu : cuivre ; rose : cobalt ou nickel).

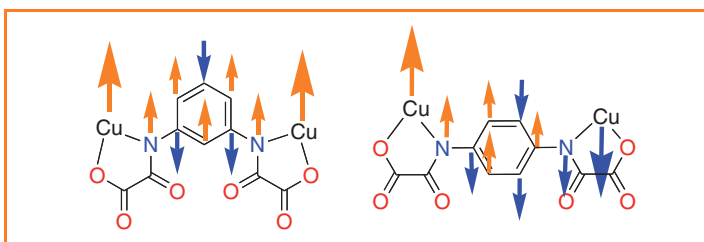


Figure 12 - Mécanisme de polarisation de spin pour les complexes dinucléaires du cuivre $\text{Cu}_2(\text{L}^2\text{méta})_2$ et $\text{Cu}_2(\text{L}^2\text{para})_2$; les densités de spin positives sont en bleu et les négatives en orange.

tétranucléaires. Cependant, les ligands oxamates possèdent des sites de coordination vacants permettant dans la terminologie de J.-M. Lehn une auto-organisation hiérarchisée en deux étapes. La seconde étape applique la stratégie « complexe comme ligand ». Les complexes mono- et polynucléaires auto-assemblés forment alors un formidable zoo de ligands possédant des connectivités différentes et permettent par complexation d'ions métalliques additionnels la synthèse d'entités de haute nucléarité ou encore la génération de réseau 1D, 2D ou 3D (figure 13).

À partir de ces différents précurseurs, il a été possible de synthétiser des complexes hexa-, octa- et éneanucléaires. Par exemple, en utilisant le composé $\{\text{Ni}_2(\text{L}^2\text{méta})_3\}$ (figure 11) qui possèdent six sites de coordination potentiels, nous avons obtenu des complexes octanucléaires. La structure du complexe $\{[\text{Ni}_2(\text{L}^2\text{méta})_3][\text{Ni}(\text{dpt})(\text{H}_2\text{O})]_6\}^{4+}$ est représentée sur la figure 14. La molécule est composée de deux entités tétranucléaires $\{\text{Ni}-\text{Ni}_3\}$ reliées entre elles par

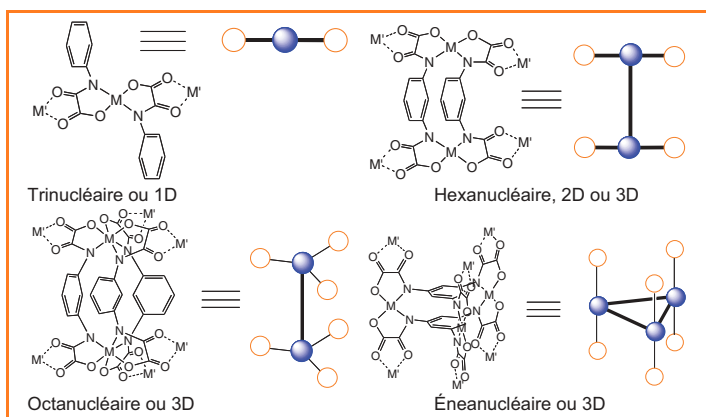


Figure 13 - Vue schématique de la connectivité potentielle des entités mono-, di- et trinucléaires auto-assemblées.

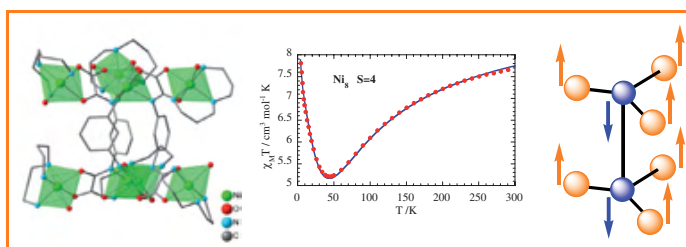


Figure 14 - Structures, propriétés magnétiques et configuration de spin du complexe octanucléaire $\{[\text{Ni}_2(\text{L}^2\text{méta})_3][\text{Ni}(\text{dpt})(\text{H}_2\text{O})]_6\}^{4+}$. Les points expérimentaux sont en rouge et leur modélisation en bleu.

trois ligands $\text{L}^2\text{méta}$. Au sein de chaque sous-unité, le couplage antiferromagnétique entre l'ion $\text{Ni}(\text{II})$ central et les trois ions externes conduit à un spin $S = 3 S_{\text{Ni}(\text{ext})} - S_{\text{Ni}(\text{cent})} = 2$. Les deux sous-unités tétranucléaires sont couplées ferromagnétiquement par le mécanisme de polarisation de spin, ce qui aboutit à un spin de l'état fondamental égal à 4. Une vue schématique de la configuration de spin dans l'état fondamental $S = 4$ est représentée sur la figure 14. Le design de la molécule est presque optimal car on retrouve i) l'approche topologique évoquée au paragraphe « stratégie complexe comme ligand » avec le spin des ions $\text{Ni}(\text{II})$ centraux qui orientent dans la même direction les six spins des ions nickel externes, et ii) le couplage ferromagnétique par polarisation de spin. Le résultat est très intéressant car en dépit d'interactions antiferromagnétiques fortes, cette molécule possède un spin relativement élevé pour son état fondamental. Cette molécule possède aussi une forte anisotropie et elle présente un effet mémoire vers 3 K. Toutefois, cette molécule aimant n'est pas idéale car sa température de blocage reste faible et il existe des interactions intermoléculaires trop fortes. Heureusement, la richesse de la chimie moléculaire nous permet d'améliorer les propriétés de cette molécule. Par exemple, il est possible de jouer sur la nature des ligands bloquants pour aboutir à des sphères de coordination fortement distordues pour les ions Ni^{2+} externes. Cela devrait conduire à une forte augmentation de l'anisotropie de la molécule. Ce changement de ligands associé à l'utilisation de contre-ions volumineux espaçant les molécules dans le cristal devrait nous permettre d'obtenir des températures de blocage plus élevées et un comportement de molécule aimant plus typique.

Chaînes et réseaux

Nous pourrions multiplier les exemples de clusters magnétiques obtenus par cette approche métallosupramoléculaire [19-20] ; mais avant de conclure cet article centré essentiellement sur la synthèse de clusters magnétiques, nous voudrions montrer que l'approche par auto-organisation hiérarchisée en deux étapes permet l'obtention de MOF (« metal organic framework ») à partir des mêmes précurseurs. Par exemple, avec les ligands du type L^1 et $\text{L}^2\text{méta}$, il est possible d'obtenir des réseaux 1D, 2D ou 3D (figure 15). La dimensionnalité du réseau formé est contrôlée par le rapport stœchiométrique entre le complexe précurseur et l'ion métallique additionnel qui lui est associé. Un rapport 1:1 entre ions métalliques conduit aux composés de basse dimensionnalité (1D ou 2D) alors que le rapport 3:2 aboutit aux composés de dimensionnalités plus élevées (2D ou 3D). Les composés 1D sont en général des chaînes aimants et les réseaux 2D et 3D des aimants potentiellement poreux.

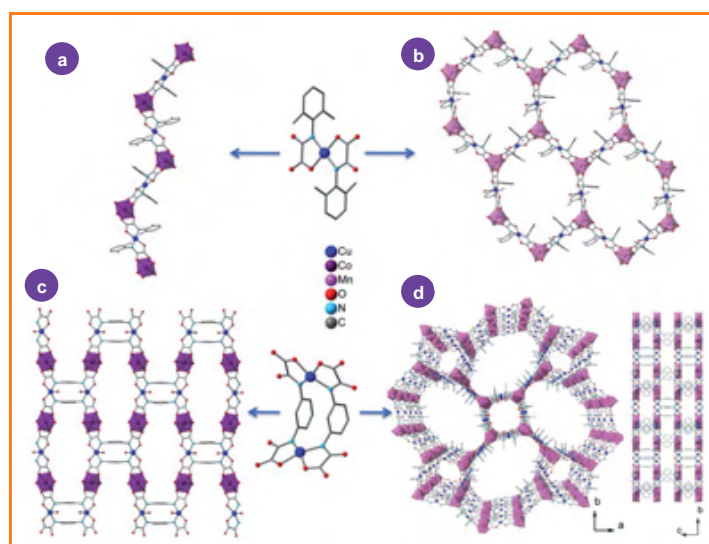


Figure 15 - Structure des composés 1D, 2D et 3D synthétisés à partir des précurseurs CuL^1_2 et Cu_2L^2_2 : a) chaîne $[\text{CuL}^1_2]\text{Co}$; b) plan $[\text{CuL}^1_2]_3\text{Mn}_2$; c) plan $[\text{Cu}_2\text{L}^2_2]\text{Co}_2$; et d) réseau 3D $\text{Na}_4[\text{Cu}_2\text{L}^2_2]_3\text{Mn}_4$.

À notre avis, l'utilisation de la chimie métallosupramoléculaire dans le domaine du magnétisme moléculaire est une avancée importante car elle permet l'organisation contrôlée d'un grand nombre d'ions magnétiques en interaction, tout en limitant le nombre d'étapes synthétiques. Dans le cas des ligands pontants aromatiques, la nature du couplage est également contrôlable, ce qui rend ces systèmes particulièrement attractifs.

De plus, la présence dans ces molécules d'un squelette organique permet d'utiliser toutes les ressources de la chimie organique pour modifier les molécules, en y injectant par exemple d'autres propriétés (photochimiques, optiques, électrochimiques), ouvrant ainsi des perspectives vers des composés magnétiques commutables et/ou multipropriétés pour l'électronique moléculaire.

Conclusion

Nous espérons avoir montré dans cet article que la synthèse de clusters magnétiques a conduit les chimistes à développer de multiples approches synthétiques novatrices allant de démarches empirico-rationnelles à la synthèse rationnelle. Plus récemment, quelques équipes ont développé une approche métallosupramoléculaire pour obtenir des clusters magnétiques. Cette dernière démarche nous semble être une des seules à pouvoir répondre au cahier des charges qu'exige l'émergence de l'électronique

moléculaire à base d'entités magnétiques car elle offre à la fois la flexibilité et le contrôle nécessaires à la réalisation de dispositifs ciblés.

Références

- [1] Miller J.S., Calabrese J.C., Rommelmann H., Chittipedi S.R., Zhang J.H., Reiff W.M., Epstein A.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, p. 767.
- [2] Kahn O., Pei Y., Verdaguer M., Renard J.P., Sletten J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, p. 782.
- [3] Caneschi A., Gatteschi D., Renard J.P., Rey P., Sessoli R., *Inorg. Chem.*, **1989**, *28*, p. 3314.
- [4] Tamaki H., Zhong Z.J., Matsumoto N., Kida S., Koikawa M., Achiwa N., Okawa H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, p. 6974.
- [5] Stumpf H.O., Ouahab L., Pei Y., Grandjean D., Kahn O., *Science*, **1993**, *261*, p. 447.
- [6] Fegy K., Luneau D., Ohm T., Paulsen C., Rey P., *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, p. 1270.
- [7] Ferlay S., Mallah T., Ouahès R., Veillet P., Verdaguer M., *Nature*, **1995**, *378*, p. 701.
- [8] Sessoli R., Tsai H.-L., Schake A.R., Wang S., Vincent J.B., Folting K., Gatteschi D., Christou G., Hendrickson D.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, p. 1804.
- [9] Barra A.L., Debrunner P., Gatteschi D., Schulz C.E., Sessoli R., *Europhys. Lett.*, **1996**, *35*, p. 133.
- [10] Yoo J., Yamaguchi A., Nakano M., Krzystek J., Streib W.E., Brunel L.C., Ishimoto H., Christou G., Hendrickson D.N., *Inorg. Chem.*, **2001**, *40*, p. 4604.
- [11] Winpenny R.E.P., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2002**, p. 1.
- [12] Aromi G., Brechin E.K., *Structure and Bonding*, **2006**, *122*, p. 1.
- [13] Pei Y., Journaux Y., Kahn O., *Chem. Com.*, **1986**, p. 1300.
- [14] Pei Y., Journaux Y., Kahn O., *Inorg. Chem.*, **1989**, *28*, p. 100.
- [15] Mallah T., Auberger C., Verdaguer M., Veillet P., *Chem. Com.*, **1995**, p. 61.
- [16] Marvaud V., Decroix C., Sculler A., Guyard-Duhayon C., Vaissermann J., Gonnet F., Verdaguer M., *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, p. 1677.
- [17] Beltran L.M.C., Long J.R., *Accounts of Chemical Research*, **2005**, *38*, p. 325.
- [18] Dawe L.N., Abedin T.S.M., Thompson L.K., *Dalton Transactions*, **2008**, p. 1661.
- [19] Pardo E., Ruiz-Garcia R., Cano J., Ottenwaelder X., Lescouezec R., Journaux Y., Lloret F., Julve M., *Dalton Transactions*, **2008**, p. 2780.
- [20] Dul M.-C., Pardo E., Lescouezec R., Journaux Y., Ferrando-Soria J., Ruiz-Garcia R., Cano J., Julve M., Lloret F., Cangussu D., Pereira C.L.M., Stumpf H.O., Pasan J., Ruiz-Pérez C., *Coord. Chem. Rev.*, **2010**, *254*, p. 2281.



Y. Journaux

Yves Journaux est directeur de recherche et Laurent Lisnard est chargé de recherche, Équipe « Matériaux magnétiques moléculaires et absorption X », à l'Institut Parisien de Chimie Moléculaire, Paris 6*.



L. Lisnard

* Institut Parisien de Chimie Moléculaire, Université Pierre et Marie Curie, UMR CNRS 7201, Case courrier 42, UPMC-Paris 6, 4 place Jussieu, F-75252 Paris Cedex 05.
Courriels : yves.journaux@upmc.fr, laurent.lisnard@upmc.fr





Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne - CNRS UMR 5260

L'Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne (ICMUB, UMR CNRS 5260) est composé de 150 membres qui ont des compétences reconnues dans divers domaines de la chimie : synthèse organique et organométallique, chimie de coordination, catalyse et chimie fine, chimie des gaz, matériaux moléculaires, électrochimie et chimie des polymères.

Ces compétences ont de nombreuses applications dans les domaines de la chimie verte, l'agro-alimentaire, la décontamination des milieux pollués, la détection et la purification de gaz, le développement de synthèses économiques en atomes, l'élaboration de capteurs biomédicaux et de nouvelles architectures moléculaires pour l'imagerie médicale et la thérapie.

UNE INGÉNIERIE MOLÉCULAIRE - DES ENJEUX SOCIÉTAUX

- ***CHIMIE POUR UN DÉVELOPPEMENT DURABLE***
- ***SANTÉ, IMAGERIE MÉDICALE, THÉRAPIE***

NOTRE PLATEFORME TECHNOLOGIQUE CERTIFIÉE ISO 9001

Pôle Chimie Moléculaire

Conseils - Expertises techniques - Partenariats - Sous-traitances
Déterminations structurales - Analyses Physico-Chimiques
RMN - Masse - IR - Analyses élémentaires - RX - Essais catalytiques

Welience
L'union fait la force
www.welience.com



De Pasteur aux liquides ioniques chiraux

Petite histoire de l'induction asymétrique promue par le solvant

Annie-Claude Gaumont, Yves Génisson, Frédéric Guillen et Jean-Christophe Plaquevent

Résumé Parmi les nombreuses approches testées pour la production de substances chirales énantiomériquement enrichies ou pures, les réactions asymétriques promues par un solvant chiral ont longtemps été négligées. Cependant, l'apparition récente des liquides ioniques, solvants peu nocifs pour l'environnement et dotés d'une modularité structurale sans précédent, relance depuis quelques années cette approche particulière de la synthèse organique asymétrique.

Mots-clés Chiralité, liquides ioniques, solvants chiraux, synthèse asymétrique.

Abstract **From Pasteur to chiral ionic liquids: a short history of solvent-promoted asymmetric induction** Among numerous approaches for the asymmetric construction of chiral molecules, the use of chiral solvents was occulted for a long period. However, thanks to the recent apparition of ionic liquids, green solvents with unprecedented structural modularity, this particular approach in asymmetric synthesis is renewed.

Keywords Chirality, ionic liquids, chiral solvents, asymmetric synthesis.

Dès l'émergence des concepts fondateurs de la stéréochimie organique (Le Bel, Van't Hoff, Pasteur), les chimistes de synthèse se sont interrogés sur leur capacité à construire les molécules chirales de manière asymétrique. L'objectif, simple en sa définition, est d'influer sur le cours réactionnel d'une synthèse de telle façon que les énantiomères du produit visé soient obtenus en quantités inégales, et idéalement sous la forme d'un seul d'entre eux (voir *encadré 1*). Cette capacité de produire des composés énantiopurs, dont est dotée la Nature, ne peut être mimée au laboratoire que par l'emploi d'une source préalable d'asymétrie, qu'elle soit d'origine physique comme la lumière polarisée, ou chimique comme un réactif ou un catalyseur chiral (voir *encadré 2*). Toutes les approches sont dès lors testées, dont certaines par Pasteur lui-même, allant de l'emploi de bioorganismes à celui de réactifs chiraux variés, en passant par la lumière naturellement polarisée et les solvants chiraux. Ces derniers ne sont pas absents de la panoplie du chimiste du XIX^e siècle, et l'approche ne semble pas davantage exotique à cette époque que ses alternatives ! Par exemple, un ouvrage célèbre chez les stéréochimistes organiciens cite encore au début des années 1970 l'emploi des milieux chiraux comme une méthode, parmi d'autres, de la synthèse asymétrique [1]. Quelques pistes prometteuses y sont compilées et rien ne laisse alors imaginer un prochain reflux de cette approche. La décennie suivante va au contraire quasiment enterrer cette thématique, et avant de poursuivre cet historique, il semble utile d'en discerner les raisons... Nous pouvons invoquer trois motifs essentiels expliquant cet abandon presque total de la recherche en solvants chiraux à partir des années 80 :

- L'essentiel des résultats rapportés dans la littérature reste alors peu convaincant. Notamment, les excès

Encadré 1

Chiralité et énantiomères

La chiralité est la propriété topologique de tout objet dénué de plan ou de centre de symétrie, et par conséquent dont les deux images dans un miroir ne sont pas superposables. Les mains droite et gauche illustrent clairement cette relation, le terme chiralité étant d'ailleurs tiré du mot grec signifiant « main » (*figure a*). La nature et les constructions humaines abondent en objets chiraux, comme les coquilles de mollusques, les escaliers en spirale, les tire-bouchons, les casseroles à bec verseur, les plantes grimpantes, etc.



Figure a - Logo du réseau européen Intenant, faisant apparaître la relation de chiralité entre main droite et gauche.

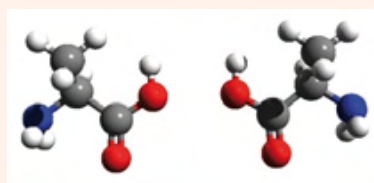


Figure b - Énantiomères de l'alanine, un acide aminé protéinogénique (à gauche, l'énantiomère naturel).

Toute molécule ne possédant ni plan ni centre de symétrie est dite chirale et est séparable dans un miroir en deux images appelées énantiomères qui sont identiques en tout point à l'exception de leurs relations avec d'autres entités chirales (physiques comme la lumière polarisée, ou chimiques comme une autre molécule chirale). Le cas le plus fréquemment rencontré découle de la géométrie tétraédrique des atomes de carbone d'hybridation sp^3 lorsqu'ils sont substitués par quatre résidus différents (*figure b*).

Encadré 2

Stratégies de la synthèse asymétrique

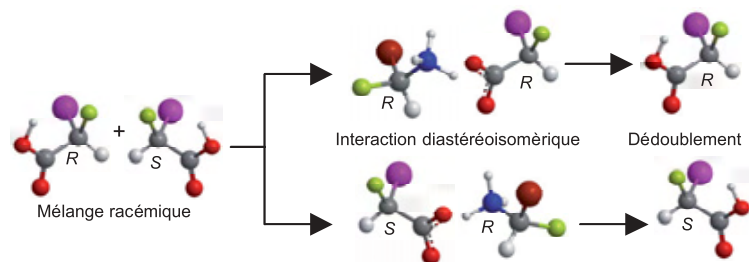


Figure a.

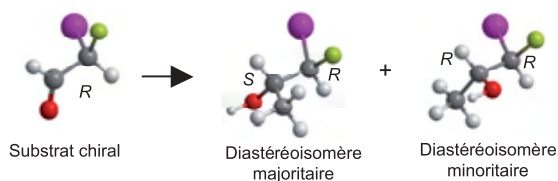


Figure b.

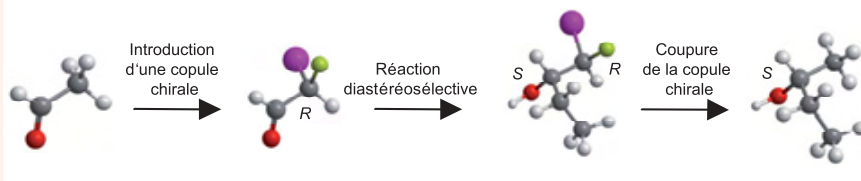


Figure c.

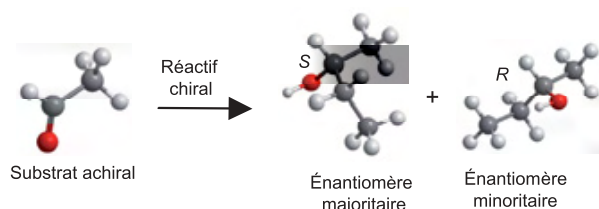


Figure d.

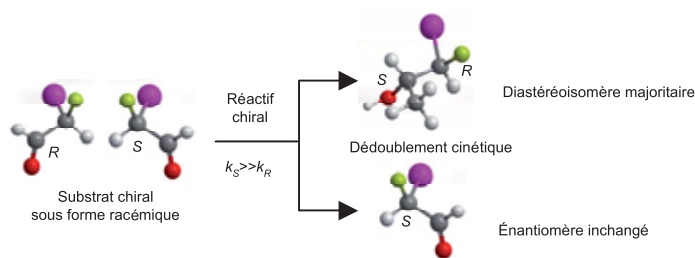


Figure e.

L'obtention d'une molécule chirale sous la forme d'un seul énantiomère est d'un intérêt crucial dans la plupart des domaines d'applications (agrochimie, pharmacie, arômes et parfums). L'approche la plus simple est de séparer les deux constituants d'un mélange racémique : on appelle ce processus un dédoublement. Il implique la discrimination des énantiomères par une source extérieure de chiralité. La relation de diastéréoisomérisie transitoirement créée permet de rendre séparables physiquement les deux constituants du mélange racémique (figure a).

La synthèse asymétrique vise à préparer un composé chiral sous la forme d'un seul énantiomère en partant d'un substrat achiral. Cette transformation nécessite l'aide d'un auxiliaire chiral temporairement greffé au substrat, d'un réactif chiral ou d'un catalyseur chiral. Si le composé de départ est déjà chiral, la création d'un nouveau centre asymétrique au cours d'une transformation peut avoir lieu avec une certaine induction de chiralité : on parle dans ce cas de contrôle par le substrat et de réaction diastéréosélective (figure b).

Si le composé de départ n'est pas chiral, il faudra créer une relation temporaire de diastéréoisomérisie pour favoriser la formation d'un seul stéréoisomère. La démarche dans ce cas est donc de rendre un processus énantiosélectif transitoirement diastéréosélectif. Le concept d'auxiliaire de chiralité intervient ici : une copule chirale est greffée sur un composé de départ. La réaction procède avec une certaine diastéréosélectivité et, à l'issue, la copule chirale est séparée et éventuellement recyclée (figure c).

Mais la chiralité peut venir directement du réactif chimique promouvant la transformation : on parle alors de contrôle par le réactif et de réaction énantiosélective. La relation de diastéréoisomérisie intervient au niveau de l'état de transition de la réaction. Ce réactif chiral peut même être présent en quantité sous-stœchiométrique. Cet agent de chiralité, associé à un centre métallique ou non, est alors appelé catalyseur asymétrique. Les enzymes, à l'état purifié ou au sein de micro-organismes vivants, sont aussi largement utilisées dans ce contexte. La puissance de ce processus réside dans l'amplification de la chiralité qu'il permet (figure d).

Enfin, le dédoublement et la synthèse asymétrique se rejoignent lorsqu'à la fois le substrat et le réactif sont chiraux. Alors, la différence de vitesse de réaction des deux énantiomères d'un substrat racémique vis-à-vis d'un réactif chiral énantio-pur permet d'observer un dédoublement cinétique où un énantiomère est transformé tandis que l'autre reste inchangé (figure e).

énantiomériques sont médiocres, voire nuls, peu reproductibles, et parfois même suspects d'erreurs expérimentales liées à des contaminations. Les discussions informelles entre collègues ou dans le cadre de rencontres scientifiques dévoilent également nombre d'essais infructueux au sein des laboratoires.

- Le sens et l'amplitude de l'induction asymétrique se révèlent peu prévisibles, les « forces » de solvation étant alors peu connues (voir encadré 3).
- Enfin et peut-être surtout, les succès convaincants, voire spectaculaires, abondent dès la fin des années 70 pour d'autres approches concurrentes, comme l'emploi de réactifs, catalyseurs et biocatalyseurs chiraux (voir encadré 2).

Les organiciens de synthèse sont dès lors convaincus que ces dernières méthodes aboutiront rapidement à une généralisation des voies asymétriques performantes pour l'accès à toute structure organique chirale. Ce dernier point mérite à notre avis d'être tempéré. L'optimisme rapporté ci-dessus a certes été partiellement justifié par de fantastiques travaux, entre autres couronnés par le prix Nobel 2001 attribué conjointement à Knowles, Sharpless et Noyori pour leurs travaux sur la catalyse asymétrique – chimistes auxquels les scientifiques français associent moralement Kagan. Effectivement, de superbes succès ont jalonné la recherche de catalyseurs (et réactifs) chiraux, avec des inductions asymétriques élevées et des modèles prédictifs. Néanmoins, la plupart des méthodes se cantonnent à l'examen de réactions modèles, très performantes sur un substrat « étalon » (ou une famille de substrats voisins), et ne se généralisent que difficilement à de réels problèmes synthétiques plus complexes impliquant des substrats encombrés, polyfonctionnels et fragiles [2]. Or les questions industrielles de la chimie fine et de la pharmacie se placent généralement dans ce dernier contexte ! Ces considérations ne visent nullement à nuire à la réputation de la synthèse asymétrique – que tous les auteurs de cet article ont amplement pratiquée ! –, mais simplement à soutenir l'idée que l'examen de voies alternatives demeure un enjeu majeur, tant sur le plan scientifique qu'au niveau des applications.

Ainsi, l'emploi de solvants chiraux aptes à promouvoir une induction asymétrique notable pourrait trouver un intérêt considérable en termes de généralité, en supposant que la solvation dissymétrique d'intermédiaires réactionnels soit insensible à la structure du substrat. Le transfert de chiralité pourrait provenir de la formation d'édifices supramoléculaires *via* la formation de nombreuses interactions non covalentes (liaisons hydrogène, liaisons électrostatiques, forces de van der Waals...).

Dans la littérature antérieure aux années 80, de réelles avancées sur l'utilisation de solvants chiraux peuvent être relevées. La *figure 1* en présente un exemple particulièrement significatif [3]. L'équipe de Patterson rapporte en 1975 une étude de décarboxylation-reprotonation énantiosélective réalisée dans plusieurs solvants chiraux. Sans être spectaculaire, situation assez habituelle à cette époque, l'induction asymétrique observée dans le benzoate de cholestéryle est significative et dépasse largement celle obtenue en utilisant d'autres solvants comme l'acétate de bornyle. Ceci suggère que l'organisation interne du solvant est un facteur favorable au transfert de chiralité, puisque le résultat en milieu cristallin liquide est amplement plus convaincant qu'en milieu liquide isotrope. Comme nous le verrons plus loin, l'emploi des liquides ioniques chiraux réanimera cette notion près de trente ans plus tard.

Encadré 3

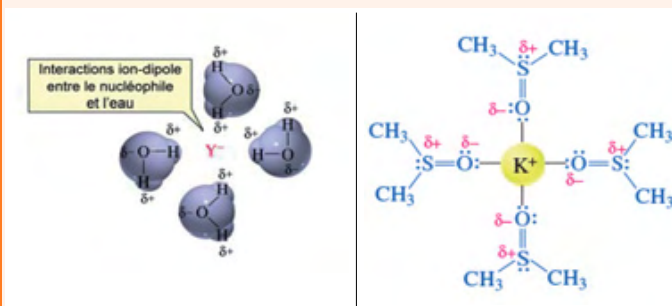
Solvants et solvation

Par définition, un solvant est un liquide possédant la propriété de dissoudre certaines substances. En chimie, une substance solide, liquide ou gazeuse se dissout dans un liquide mis à son contact quand elle disparaît dans la masse de ce liquide pour donner un tout homogène. La dissolution est un processus physique, sans réaction chimique (ce qui implique que lors d'une séparation ultérieure, le composé préalablement dissous sera récupéré sans altération). Elle peut néanmoins s'accompagner d'une variation de température. À une température donnée, on ne peut dissoudre qu'une quantité limitée de substance dans un liquide ; quand cette quantité est atteinte, la solution est dite saturée.

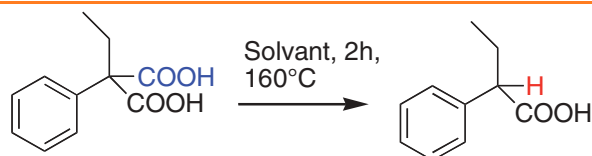
La plupart des réactions organiques s'effectuent en solution dans un solvant qui joue plusieurs rôles : *i*) un rôle physique, en créant un milieu homogène dans lequel tous les réactifs sont en contact et en permettant de contrôler la vitesse de la réaction en ajustant la concentration du substrat et du réactif ; *ii*) un rôle chimique, car un solvant influe sur la vitesse d'une réaction et peut en modifier le mécanisme.

Les effets de solvants comprennent les effets dits macroscopiques (constante diélectrique, moment dipolaire permanent...) et les effets liés à la structure de la molécule (interaction solvant-soluté). Ces effets de solvants sont faibles ou inexistantes dans les réactions radicalaires, mais sont extrêmement importants dans les réactions impliquant une rupture hétérolytique d'une liaison, surtout lorsque des intermédiaires chargés sont impliqués. La présence d'un solvant peut favoriser la formation d'intermédiaires ioniques plus ou moins réactifs en exerçant un *pouvoir ionisant* et/ou un *pouvoir dissociant* (voir figure).

Ainsi, le choix judicieux d'un solvant peut orienter le cours d'une réaction, comme par exemple une substitution nucléophile où le solvant peut favoriser un mécanisme S_N1 ou S_N2 . Bien que souvent indispensables en permettant la mise en contact effectif des molécules réactives, en ajustant la viscosité du système réactionnel ou en assurant un rôle de « tampon thermique » dans le cas de réactions exothermiques, les solvants présentent des inconvénients de plus en plus difficiles à accepter par notre société : toxicité, souvent inflammabilité, émission de composés organiques volatils (COV). Les liquides ioniques, du fait de leurs propriétés intrinsèques (voir encadré 4), se présentent comme des candidats de choix pour les remplacer.



Exemples d'interactions solvant-soluté.



Solvant: benzoate de cholestéryle ; ee 18%
Solvant: acétate de bornyle ; ee 0%

Figure 1 - Rôle du solvant dans une réaction de décarboxylation énantiosélective.

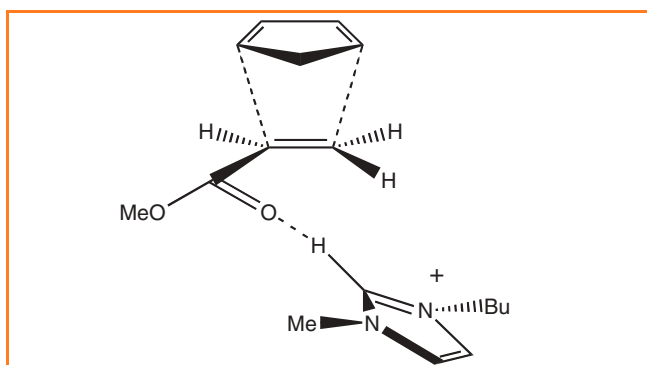


Figure 3 - Intervention du cation imidazolium lors d'une réaction de cycloaddition.

la communauté scientifique par plusieurs revues récentes [7-9]. Les atouts sans précédent des liquides ioniques sont rappelés ci-après :

- Une organisation et une structuration interne très supérieures à celles des solvants moléculaires, dont il a été suggéré précédemment l'effet favorable à un transfert de chiralité efficace ;
- Une modularité illimitée, permettant d'imaginer et de construire une variété infinie de structures, et donc ouvrant la voie à un « design » fin en fonction de l'objectif recherché ;
- Une activation particulière de nombreuses réactions de synthèse : un exemple est donné en *figure 3*, où l'établissement d'une liaison hydrogène entre le cation imidazolium du solvant et l'oxygène du carbonyl d'un substrat acrylate justifie l'accélération des réactions de cycloaddition de Diels-Alder en milieu ionique [10] ;
- La possibilité d'introduire un élément de chiralité soit sur le cation (cas le plus fréquent), soit sur l'anion, voire même sur les deux, ce qui permet de disposer d'interactions « choisies » avec les réactifs et/ou les espèces intermédiaires où se développent les nouveaux éléments stéréogéniques. Ceci est d'autant plus facile que les liquides ioniques chiraux sont aisément préparés à partir du « pool » chiral [7-9] ;
- La possibilité de travailler à concentration élevée, limitant ainsi la quantité de liquide ionique utilisée, associée à un recyclage relativement aisé du liquide ionique, faisant passer au second plan le coût élevé de ces solvants.

Depuis cinq ans, de nombreux succès jalonnent cette approche. Le premier résultat d'envergure est à porter au crédit d'une équipe française avec un excès énantiomérique supérieur à 40 % lors d'une réaction de Baylis-Hillman (*figure 4*) [11].

Depuis cette date sont apparus de nouveaux résultats marquants sur la scène internationale, avec des énantio-sélectivités atteignant régulièrement 80 % (voir *figure 5*) dans des réactions aussi variées que des oxydations, des hydrogénations, des constructions de liaisons carbone-carbone [12-16], soit le début de la panoplie traditionnelle de la synthèse organique. Les inductions ainsi acquises sont notablement supérieures à tous les résultats employant des solvants moléculaires chiraux, et s'approchent de celles provenant de l'emploi de catalyseurs et réactifs chiraux, ceci pour une thématique qui sort à peine de l'enfance ! L'enthousiasme provoqué par ces résultats est encore accru par les succès des liquides ioniques chiraux dans les domaines de la séparation et de la reconnaissance chirale [17] et des nouveaux matériaux [18]. La preuve de concept est en tout cas

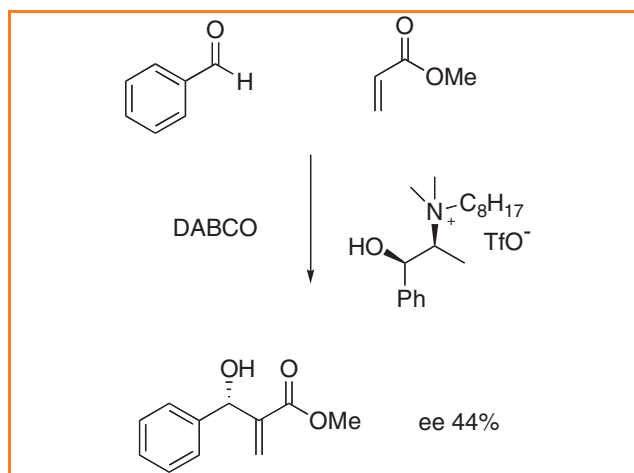


Figure 4 - Réaction de Baylis-Hillman asymétrique en milieu ionique chiral.

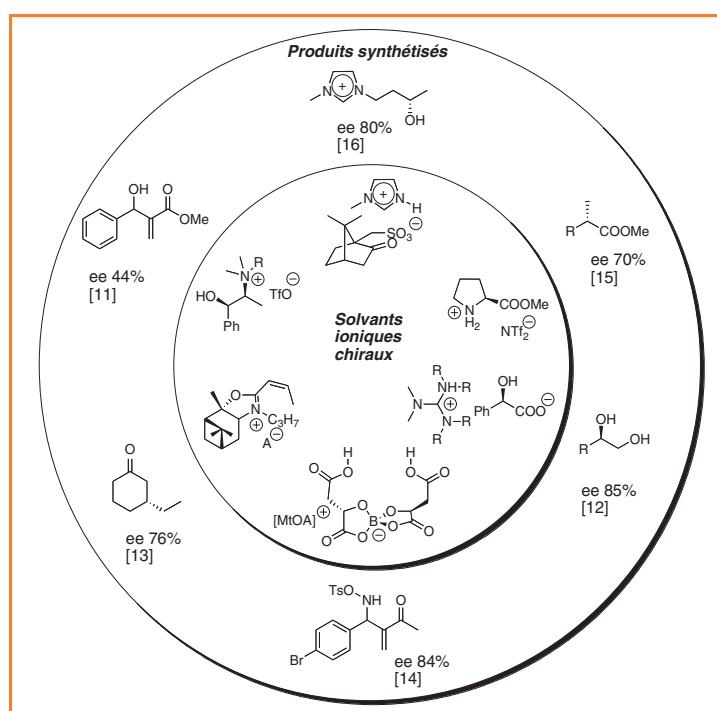


Figure 5 - Succès récents de la synthèse asymétrique en liquides ioniques chiraux.

clairement établie, et chaque semaine voit paraître de nouveaux liquides ioniques chiraux issus en général de dérivés du « pool » chiral (donc provenant fréquemment de sources renouvelables [19]), et leur application à de nouvelles réactions asymétriques. Incontestablement, la trousse à outils du stéréochimiste organicien s'est désormais enrichie d'un nouvel outil aux perspectives encore largement inexploitées. Si son apparition récente ne permet pas encore de jauger son réel apport pratique, elle démontre au moins que la page de la synthèse asymétrique n'est pas encore pleinement écrite.

Références

- [1] Morrison J.D., Mosher H.S., *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice Hall New Jersey, 1971, chapitre 10.
- [2] Pour un exemple de discussion, voir : Ternois J., Guillen F., Plaquevent J.-C., Coquerel G., *Tetrahedron: Asymm.*, 2007, 18, p. 2959.
- [3] Verbit L., Halbert T.R., Patterson R.B., *J. Org. Chem.*, 1975, 40, p. 1649.
- [4] Seebach D., Kalinowski H.-O., Langer W., Crass G., Wilka E.-M., *Organic Syntheses*, 1990, 7, p. 41 ; *ibid*, 1983, 61, p. 24.

- [5] Cohen H.L., Wright G.F., *J. Org. Chem.*, **1953**, *18*, p. 432. Ces recherches sont toujours d'actualité, voir par exemple : Alexakis A., Tomassini A., Leconte S., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, p. 9479.
- [6] Plaquevent J.-C., Génisson Y., Guillen F., *Techniques de l'Ingénieur*, **2008**, K 1230.
- [7] Baudequin C., Baudoux J., Levillain J., Cahard D., Gaumont A.-C., Plaquevent J.-C., *Tetrahedron: Asymm.*, **2003**, *14*, p. 3081.
- [8] Baudequin C., Brégeon D., Levillain J., Guillen F., Plaquevent J.-C., Gaumont A.-C., *Tetrahedron: Asymm.*, **2005**, *16*, p. 3921.
- [9] Plaquevent J.-C., Levillain J., Guillen F., Malhiac C., Gaumont A.-C., *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, p. 5035.
- [10] Aggarwal A., Lancaster N.L., Sethi A.R., Welton T., *Green Chem.*, **2002**, *4*, p. 517.
- [11] Pégot B., Vo-Thanh G., Gori D., Loupy A., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, p. 6425.
- [12] Branco L.C., Gois P.M.P., Lourenço N.M.T., Kurteva V.B., Afonso C.A.M., *Chem. Commun.*, **2006**, *22*, p. 2371.
- [13] Malhotra S.V., Wang Y., *Tetrahedron: Asymm.*, **2006**, *17*, p. 1032.
- [14] Gausepohl R., Buskens P., Kleinen J., Bruckmann A., Lehmann C.W., Klankermayer J., Leitner W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, p. 3689.
- [15] Schmitkamp M., Chen D., Leitner W., Klankermayer J., Francio G., *Chem. Commun.*, **2007**, *39*, p. 4012.
- [16] Schulz P.S., Müller N., Bösmann A., Wasserscheid P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 1293.
- [17] Levillain J., Dubant G., Abrunhosa I., Gulea M., Gaumont A.-C., *Chem. Commun.*, **2003**, *23*, p. 2914.
- [18] Baudoux J., Judeinstein P., Cahard D., Plaquevent J.-C., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, p. 1137.
- [19] Imperato G., König B., Chiappe C., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, p. 1049.



J.-C. Plaquevent



Y. Génisson



A.-C. Gaumont



F. Guillen

Jean-Christophe Plaquevent (*auteur correspondant*) est directeur de recherche CNRS et **Yves Génisson**, chargé de recherche CNRS, à l'Université Paul Sabatier (Toulouse), Laboratoire Synthèse et Physico-chimie de Molécules d'Intérêt Biologique¹.

Annie-Claude Gaumont est professeur à l'ENSICAEN, Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique².

Frédéric Guillen est maître de conférences à l'Université de Rouen, Laboratoire Chimie organique et bioorganique : Réactivité et analyse³.

¹ Laboratoire Synthèse et Physico-chimie de Molécules d'Intérêt Biologique, UMR CNRS 5068, Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, F-31062 Toulouse Cedex 9.

Courriels : plaquevent@chimie.ups-tlse.fr, genisson@chimie.ups-tlse.fr

² Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique, UMR CNRS 6507, INC3M FR 3038, ENSICAEN et Université de Caen, F-14050 Caen.

Courriel : annie-claude.gaumont@ensicaen.fr

³ IRCOF, UMR CNRS 6014, COBRA, rue Tesnière, Université de Rouen, F-76821 Mont-Saint-Aignan.

Courriel : frederic.guillen@univ-rouen.fr



Institut de recherches sur la catalyse et l'environnement de Lyon **IRCELYON**

IRCELYON est l'un des plus grand institut européen de catalyse hétérogène dédié à l'environnement, à l'énergie et au développement durable.

L'objectif de ses travaux est de trouver des réponses aux défis sociétaux de notre siècle.

Il est structuré en 8 équipes de recherches :

1. Energies propres et renouvelables
2. Ingénierie et intensification des procédés
3. Matériaux fonctionnels et nano-structurés
4. Raffinage et valorisations innovantes des hydrocarbures
5. Traitement de l'air et des effluents gazeux. Chimie atmosphérique
6. Traitement de l'eau et des effluents liquides
7. Surfaces et interfaces
8. Valorisation des bioressources et chimie verte

Ces équipes sont soutenues par une plateforme scientifique et technique entièrement dévouée à la catalyse. IRCELYON est une des composantes motrices de l'Institut de chimie de Lyon et un partenaire actif du pôle de compétitivité AXELERA Chimie-Environnement, à vocation mondiale.

Directeur : Dr Michel LACROIX - michel.lacroix@ircelyon.univ-lyon1.fr

IRCELYON

Institut de recherches sur la catalyse et l'environnement de Lyon

UMR5256 CNRS-Université Claude Bernard Lyon1, 2 avenue Albert Einstein, 69626 Villeurbanne cedex

http : //www.ircelyon.univ-lyon1.fr

Les dendrimères

Une thématique en plein essor

Jean Pierre Majoral et Anne-Marie Caminade

Résumé Les dendrimères – polymères isomoléculaires dont la taille, la masse moléculaire, la porosité, la solubilité et la réactivité peuvent être contrôlées rigoureusement – constituent une famille de macromolécules aux multiples applications dans de nombreux domaines allant des sciences de la vie à celles des matériaux ou à la catalyse. Ces nano-objets connaissent un développement remarquable à travers le monde. La contribution d'une équipe française pionnière dans cette discipline est illustrée à travers quelques exemples significatifs d'applications de dendrimères phosphorés.

Mots-clés **Dendrimères phosphorés, catalyse, diagnostic, nanotubes, microcapsules, imagerie biomédicale, applications biomédicales.**

Abstract **Dendrimers: a fast growing thematic**
Dendrimers – monodisperse polymers whose size, molecular weight, porosity, solubility and reactivity can be rigorously controlled – constitute a family of macromolecules with diverse applications in different fields ranging from life science, materiel science and catalysis. The contribution of a French team working in the field of phosphorus dendrimers is illustrated in this article through selected examples of applications of these nano-objects.

Keywords **Phosphorus dendrimers, catalysis, diagnosis, nanotubes, microcapsules, biomedical imaging, biomedical applications.**

Nul ne pouvait imaginer, même pas les pionniers dans le domaine des dendrimères, que ces macromolécules allaient connaître un développement aussi important quelques décades après la première publication concernant la synthèse de l'une d'entre elles. En effet, le nombre annuel de publications et de brevets est passé de 20 en 1992 à près de 1 800 en 2009 ! Leurs propriétés et applications dans de très nombreux domaines allant de la biologie/médecine à la science des matériaux, sans oublier la catalyse, en sont certainement responsables.

L'idée de « ramification » est présente à toutes les échelles dans la Nature, de la ramure des arbres à la structure des neurones, mais pas à l'échelle moléculaire. Ce concept a d'abord été développé par Flory au milieu du siècle précédent [1], avant que Vögtle le concrétise en 1978 [2], puis que Tomalia crée le mot « dendrimer » [3].

Mais avant tout, que sont ces objets chimiques, et comment peut-on les définir ?

Les dendrimères sont des macromolécules hyper-ramifiées (arborescentes), à structure répétitive parfaitement définie et hautement fonctionnalisée. Ils sont synthétisés étape par étape (« couche après couche »), ce qui permet un

contrôle parfait de leur structure. La *figure 1* montre la modélisation moléculaire d'une famille de dendrimères phosphorés que nous avons synthétisée. Chaque étape permettant de multiplier le nombre de fonctions terminales crée une génération (notée G) ; il nous faut deux étapes (quantitatives) pour créer une nouvelle génération. C'est la présence de très nombreuses fonctions chimiques terminales, facilement accessibles et donc facilement modifiables, qui constitue le principal attrait des dendrimères et leur confère des propriétés uniques.

Quel est notre apport dans ce domaine ? Notre première publication sur le sujet date de 1994 [4] ; nous avons proposé une méthode de synthèse de dendrimères particulièrement performante puisqu'elle a permis d'obtenir la génération 2, qui est encore aujourd'hui la plus haute génération de dendrimères à structure définie. Notre équipe fait donc partie des pionniers dans le domaine des dendrimères et a constamment accru son activité depuis cette date. C'est ainsi que nous avons mené à bien de très nombreuses synthèses, non seulement de dendrimères phosphorés, mais également de systèmes macromoléculaires dendritiques, ceci grâce à la grande réactivité offerte par la chimie du phosphore, élément

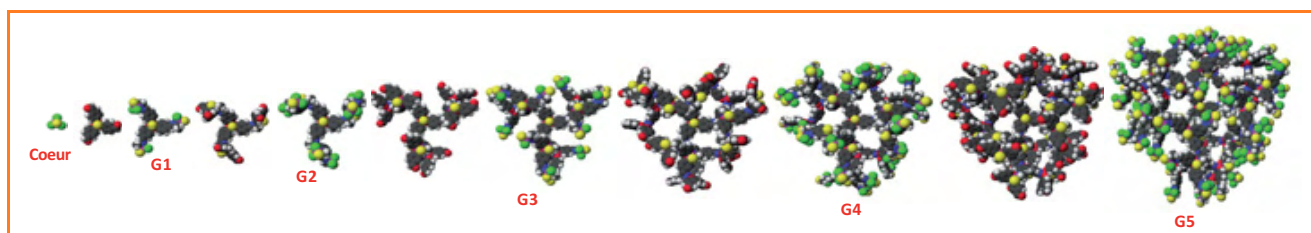


Figure 1 - Modélisation moléculaire d'une série de dendrimères phosphorés, montrant l'accroissement de taille en fonction de la génération.

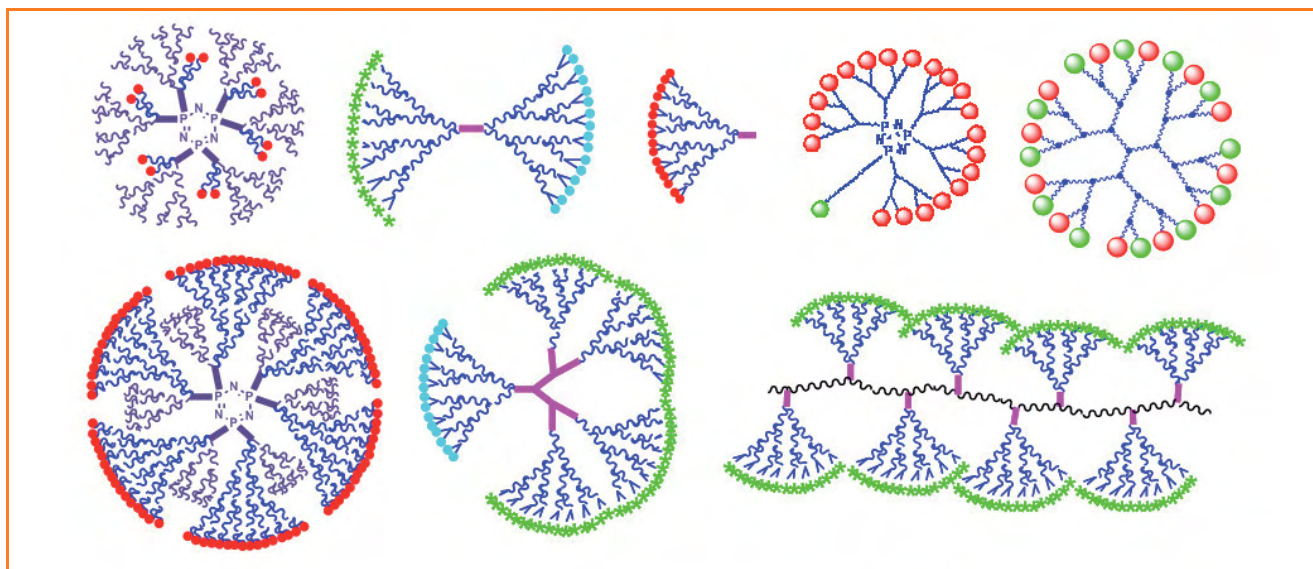


Figure 2 - Exemples de structures dendritiques synthétisées dans notre équipe.

clé de nos dendrimères. La *figure 2* illustre la diversité des structures dendritiques élaborées [5].

Il est à noter que ces dendrimères phosphorés possèdent des propriétés de rigidité et d'hydrophobie de la structure interne qui les différencient de la plupart des autres types de dendrimères. La *figure 3* résume les applications principales de nos dendrimères que nous illustrerons par quelques exemples choisis non seulement pour leur diversité thématique, mais également parce qu'ils ont été développés à diverses interfaces grâce à des collaborations avec des partenaires essentiellement académiques pour le moment,

aux compétences complémentaires aux nôtres. Certaines de ces applications sont aussi développées dans d'autres laboratoires avec d'autres types de dendrimères, en particulier dans le domaine des sciences de la vie, mais certaines sont spécifiques aux dendrimères phosphorés.

Dendrimères et catalyse

Les dendrimères offrent les avantages à la fois de la catalyse homogène – ils sont solubles dans de nombreux solvants, y compris l'eau, et facilement adaptables – et de la catalyse hétérogène – ils sont facilement récupérables et réutilisables grâce à leurs dimensions : quelques nanomètres contre quelques angströms pour la plupart des produits. Dans certains cas, on peut observer un effet de synergie entre les différents sites catalytiques qui sont d'autant plus proches les uns des autres que la génération du dendrimère augmente. Les dendrimères phosphorés ont été utilisés en catalyse énantiosélective, en catalyse en milieu aqueux, avec des métaux peu coûteux et non (ou moins) toxiques.

À titre d'exemple, un effet dendritique très marqué a été observé pour le couplage du pyrazole par une catalyse au cuivre (collaboration avec Marc Taillefer, ENSC Montpellier). Dans ce cas, le catalyseur monomère est quasiment inactif, alors qu'il devient très actif lorsqu'il est lié à un dendrimère, et d'autant plus actif que la génération est élevée [6] (*figure 4*).

Dendrimères et diagnostics

La demande exponentielle de diagnostics, liée à l'évolution de nos

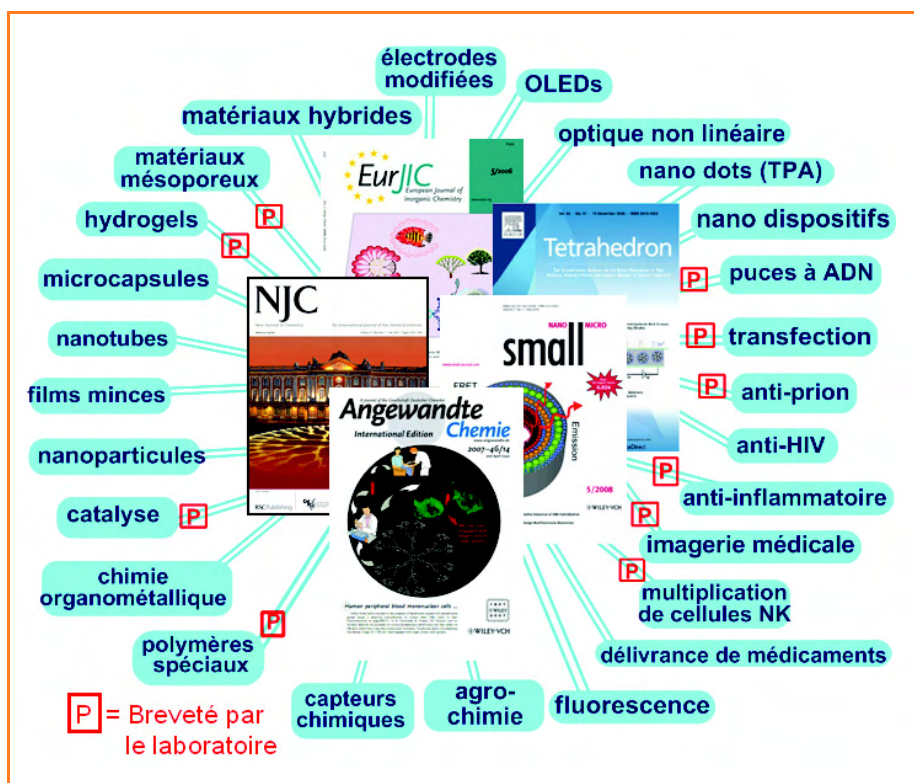


Figure 3 - Quelques domaines d'applications des dendrimères phosphorés.

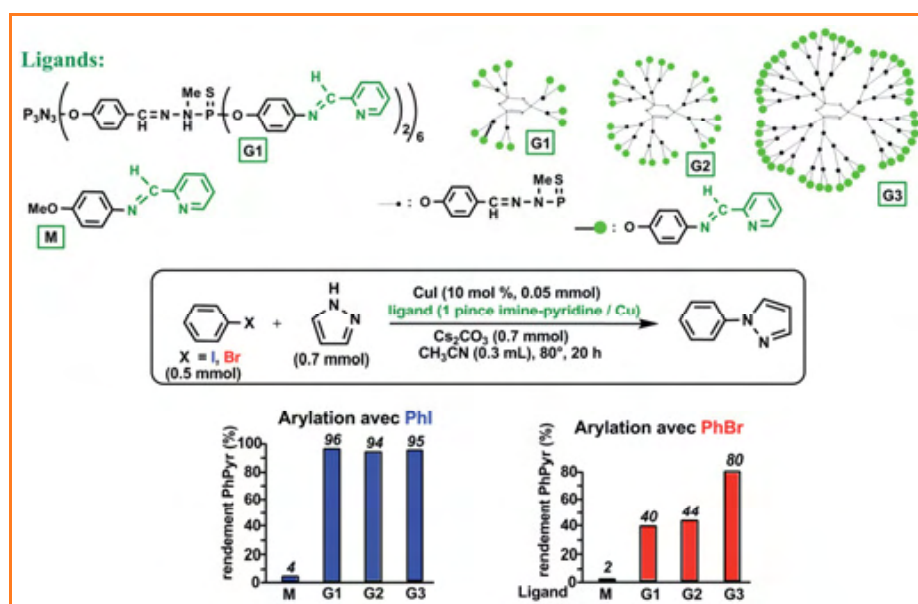


Figure 4 - Un exemple d'utilisation des dendrimères en catalyse, montrant un effet dendritique positif (augmentation de l'efficacité de la catalyse avec l'accroissement de la génération du dendrimère, pour une même quantité de Cu).

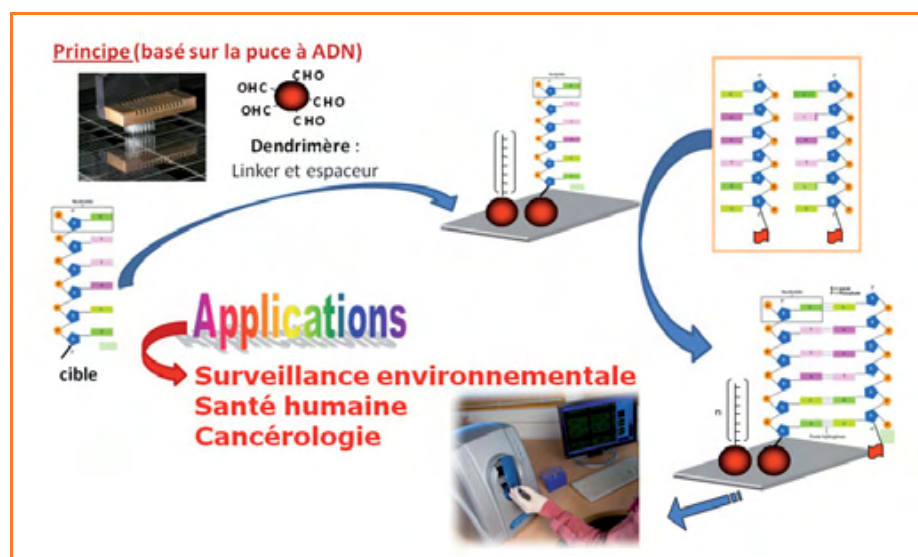


Figure 5 - Principe d'une puce à ADN élaborée à partir de dendrimères.

modes de vie et alimentaire, impose d'innover dans la production quantitative de tests. La conception d'outils et de méthodes dédiés au diagnostic médical, vétérinaire, environnemental et agroalimentaire représente donc un défi important pour notre société.

Puces à ADN

Les dendrimères phosphorés peuvent être utilisés pour recouvrir et fonctionnaliser des surfaces afin de permettre l'immobilisation de biomolécules, démontrant trois avantages par rapport aux chimies de fonctionnalisation existantes : augmentation de la densité de sondes par unité de surface, accessibilité de l'échantillon aux sondes avec une hybridation en 3D et non en 2D, diversité des fonctions réactionnelles portées par les dendrimères qui permettent l'immobilisation de tout un large spectre de biomolécules (ADN, protéines,

sucres) et même de cellules. Une des techniques utilisées consiste en une aminosilansation préalable d'une surface de verre ; sur les fonctions NH_2 ainsi greffées vont se condenser les fonctions aldéhydes de nos dendrimères. Sur les fonctions aldéhydes restantes peuvent être greffés des oligonucléotides ou fragment d'ADN simple brin. En utilisant les réactions d'hybridation avec un oligonucléotide ayant les fonctions strictement complémentaires et marqué par fluorescence, on réalise une puce à ADN (figure 5) (collaboration avec Jean-Marie François, INSA Toulouse, et Bernard Meunier, LCC Toulouse). Ces « dendripuces » sont particulièrement sensibles (détection au picomolaire 10^{-12}M), très stables et réutilisables sans perte des propriétés [7]. Une start-up dédiée à la production de biopuces à diagnostic a été créée en juin 2009 en association avec J.-M. François et R. Fabre.

Nanotubes et microcapsules à base dendrimère

Dans le cadre d'une collaboration avec Wolfgang Knoll (Max Planck Institute, Mainz), des dendrimères chargés positivement ou négativement ont été déposés en monocouches successives, en faisant tremper une matrice constituée par de l'alumine nanoporeuse en alternance dans des solutions de dendrimères chargés négativement et positivement (figure 6). Le dépôt des couches successives de dendrimères (jusqu'à 20 bicouches) suivi de l'élimination chimique de la matrice permet d'isoler des nanotubes (400 nm de diamètre extérieur, 320 nm de diamètre intérieur) constitués exclusivement de dendrimères associés par des interactions électrostatiques extrêmement fortes parce que multivalentes [8]. Le même processus de dépôt mono-

couche par monocouche, mais en alternant des couches de dendrimères chargés positivement avec des couches de quantum dots (nanocristaux inorganiques) chargés négativement, suivi par le greffage d'oligonucléotides et l'hybridation avec des oligonucléotides complémentaires marqués par un groupement fluorescent (voir ci-avant puces à ADN) permet d'améliorer de façon spectaculaire la sensibilité de ces puces à ADN [9].

La même technique de dépôts successifs de dendrimères polycationiques et polyanioniques a été appliquée à diverses surfaces. On peut citer en particulier des microbilles qui, après leur dissolution, ont donné des microcapsules dont la paroi est constituée de dendrimères. Ces microcapsules permettent, grâce à leur porosité contrôlée, d'encapsuler un certain nombre de substances actives. On citera l'encapsulation de l'ADN et l'hybridation d'oligonucléotides complémentaires à l'intérieur de ces microcapsules. Des dépôts

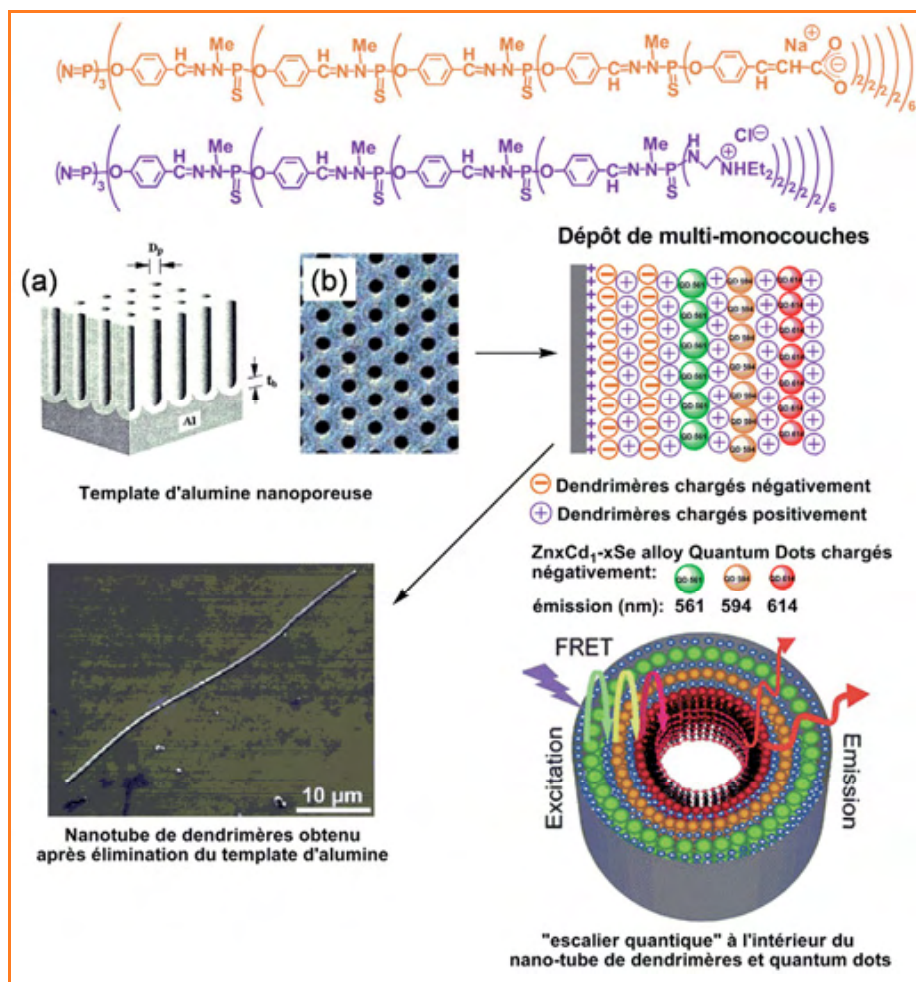


Figure 6 - Nanotubes obtenus par dépôt en alternance de dendrimères chargés négativement et positivement.

L'utilisation de quantum dots à la place des dendrimères chargés négativement permet d'obtenir un « escalier quantique » permettant un transfert et une exaltation de fluorescence et son utilisation pour détecter l'hybridation de l'ADN.

successifs de dendrimères différemment chargés ont été effectués aussi sur des surfaces de verre sur lesquelles des neurones ont ensuite été cultivés. L'état de charge de la dernière couche de dendrimères est particulièrement important : les ammoniums en couche terminale (dendrimères polycationiques) permettent un meilleur accrochage des neurones sur la surface, une prolifération plus rapide et une plus grande connectivité des réseaux neuronaux que les groupements carboxylates (dendrimères polyanioniques).

Imagerie biomédicale

Nous avons synthétisé des dendrimères fluorescents pour des utilisations dans le domaine de la biologie (voir ci-près), mais une part importante de notre activité dans le domaine de l'imagerie a été effectuée en collaboration avec Mireille Blanchard-Desce (Université de Rennes). Son équipe synthétise des fluorophores spéciaux capables d'absorber simultanément deux photons. Ce domaine prend une importance croissante, en particulier en lien avec la biologie. En effet, l'absorption à deux photons permet d'utiliser une irradiation dans le proche infrarouge au lieu d'une irradiation dans l'ultraviolet utilisée pour beaucoup de fluorophores classiques. L'utilisation d'une longueur d'onde moins énergétique provoque moins de dommages biologiques. Il existe

différents types de nanocristaux inorganiques fluorescents (« quantum dots ») qui possèdent ces propriétés d'absorption à deux photons, mais ils sont généralement constitués de métaux toxiques. Le but de notre collaboration a été de synthétiser des équivalents organiques à ces nanocristaux inorganiques (du point de vue de leurs propriétés).

Nous avons dans un premier temps greffé ces fluorophores particuliers en surface de différentes générations de nos dendrimères (figure 7). La présence d'un nombre croissant de fluorophores se traduit par une augmentation de la section efficace d'absorption à deux photons, qui atteint pour la quatrième génération la valeur très élevée de 56 000 GM (GM en l'honneur de Maria Goeppert-Mayer ; à titre de comparaison, des valeurs de quelques dizaines de GM sont généralement observées pour des petites molécules fluorophores), comme le montre la figure 8 [10]. Cette valeur d'absorption est comparable (voire supérieure) à celles obtenues avec les meilleurs quantum dots. Nous avons ainsi obtenu les premiers véritables « nanodots » organiques.

D'autres dendrimères fluorescents ont été synthétisés pour des études biologiques. C'est en particulier le cas pour des dendrimères ayant un seul fluorophore absorbant à deux photons au cœur et lié à deux dendrons (un dendron est un dendrimère porteur d'une fonction particulière au niveau du cœur) terminés par des ammoniums, pour assurer la solubilité de l'ensemble dans l'eau. Cette structure dendritique a été injectée par voie intraveineuse à un rat et a permis l'observation du réseau

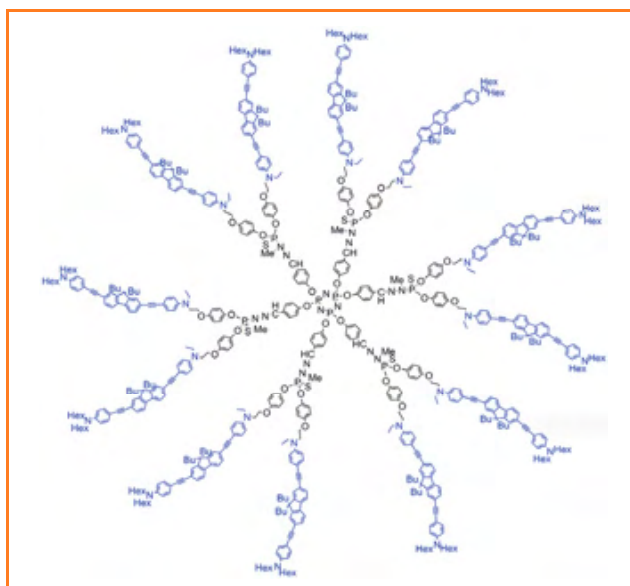


Figure 7 - Structure chimique d'un dendrimère de première génération, ayant des fluorophores absorbant deux photons en surface.

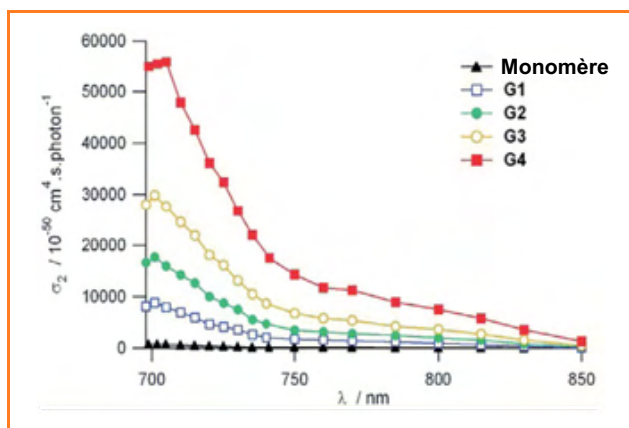


Figure 8 - Augmentation de la section efficace d'absorption à deux photons en fonction de la génération des dendrimères.

a été consacré à la collaboration que nous avons depuis maintenant six ans avec Rémy Poupot et Jean-Jacques Fournié du Centre de Physiopathologie du CHU Toulouse-Purpan (INSERM U563). Cette équipe est spécialisée dans l'étude des cellules immunitaires du sang humain. Nous avons préalablement montré que certains de nos dendrimères à extrémités sels de sodium d'acide phosphonique avaient la propriété de faire se multiplier une catégorie de cellules immunitaires, appelées NK (pour « natural killer »), qui normalement ne se multiplient pas en culture. Ces cellules NK jouent un rôle clé dans l'immunité innée ; elles ont des propriétés antivirales, antibactériennes et anticancéreuses. Après la découverte de cette capacité totalement inattendue des dendrimères, il a fallu vérifier si les cellules NK obtenues en présence des dendrimères avaient d'une part gardé leurs propriétés « tueuses » vis-à-vis de cellules cancéreuses, et n'avaient pas d'autre part acquis des propriétés délétères vis-à-vis des cellules saines venant du même donneur [12].

Ces deux points ayant été validés, notre rôle a consisté à synthétiser un grand nombre de dendrimères dérivés du premier sur lequel l'activité avait été mise en évidence, et à fournir aux biologistes des outils (en particulier des dendrimères fluorescents) pour les aider à élucider le mécanisme d'action. Il ressort de ces nombreuses études que le mécanisme d'action n'est pas direct : sur des cellules NK isolées, le dendrimère n'entraîne pas leur multiplication.

Par contre, l'utilisation d'un dendrimère fluorescent (un groupe FITC greffé statistiquement en surface) a permis de mettre en évidence une interaction immédiate avec les monocytes, comme le montrent les images de la figure 10 extraites d'un film effectué par l'équipe de J.-J. Fournié et R. Poupot. En fait, l'activation des monocytes par les dendrimères est la première étape du processus. Ces monocytes vont ensuite transmettre l'information aux cellules NK (via des cytokines) de se multiplier.

Parallèlement aux études de mécanisme, c'est toute une bibliothèque de composés qui ont été testés. Quelques règles générales concernant l'influence de la structure sur les propriétés ont pu être mises en évidence :

- Même si les interactions électrostatiques jouent un rôle fondamental, elles ne sont pas suffisantes : mettre par exemple des carboxylates à la place des phosphonates fait perdre la possibilité de multiplier les cellules NK.

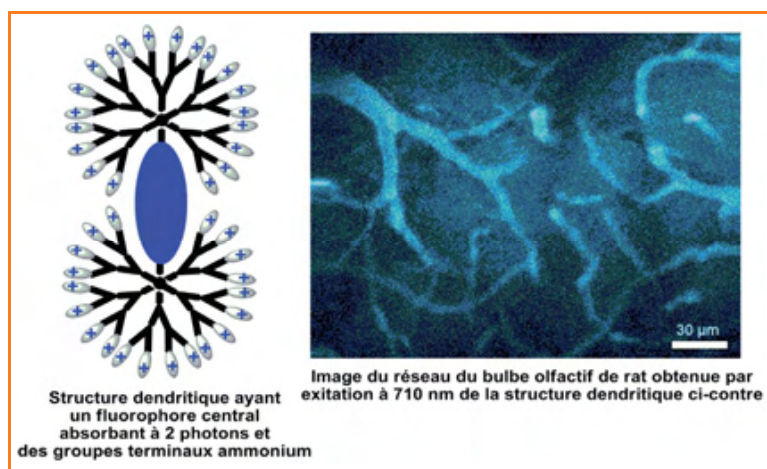


Figure 9 - Structure schématisée d'un dendrimère ayant un fluorophore au cœur et image du réseau du bulbe olfactif d'un rat après injection intraveineuse de ce dendrimère.

veineux du bulbe olfactif de ce rat par fluorescence après une excitation dans le proche infrarouge, donc pour une absorption à deux photons. Ce travail a été effectué par l'équipe de Serge Charpak (INSERM Paris). L'image de la figure 9 montre ce réseau avec une excellente netteté (image obtenue sur le rat vivant). Du fait de sa taille, la structure dendritique utilisée n'a que peu tendance à diffuser dans les tissus voisins, contrairement à ce qui se passe avec un petit fluorophore. Il s'agit là du premier exemple d'utilisation d'un « nanodot » organique pour l'imagerie biomédicale [11].

Applications biomédicales des dendrimères phosphorés

Nous avons mis en évidence un certain nombre de propriétés de nos dendrimères dans différents domaines (propriétés anti-proliferatives par exemple de dendrimères à extrémités ammonium), mais l'essentiel de notre activité dans le domaine biologique

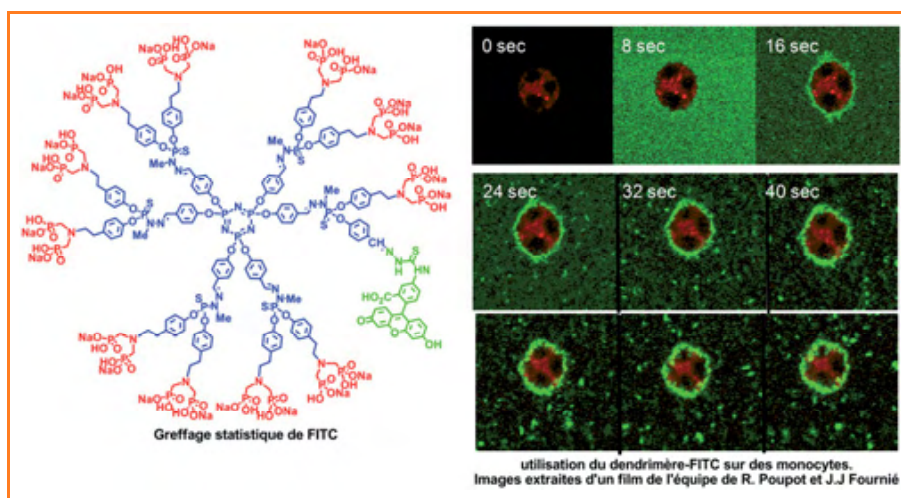


Figure 10 - Structure d'un dendrimère fluorescent et son utilisation pour visualiser son interaction avec les monocytes (cellules immunitaires du sang).

- La pince aminobisphosphonate a la géométrie adéquate : les monophosphonates sont beaucoup moins actifs, et même les aminobisphosphonates non symétriques (rattachés au dendrimère non par l'azote central mais par le carbone lié à un phosphonate) sont beaucoup moins actifs.
- La première génération est la plus active : la génération zéro est peu active, et la génération 2 semble très active mais précipite rapidement dans le milieu de culture.
- Notre savoir-faire dans la fonctionnalisation sélective du cœur cyclotriphosphazène nous a permis de synthétiser des molécules dendritiques ayant spécifiquement une, deux, trois, quatre ou cinq branches manquantes au niveau du cœur par rapport à notre dendrimère de référence qui en a six. Les molécules à une ou deux branches manquantes ont quasiment la même activité que le dendrimère de référence, mais l'activité décroît très rapidement avec moins de quatre branches.

Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour l'immunothérapie cellulaire anticancéreuse pour laquelle un très grand nombre de cellules NK est nécessaire : c'est le cas par exemple du traitement du myélome multiple par greffe de moelle osseuse.

Un travail récent dans ce domaine a permis de démontrer *in vivo* l'efficacité des cellules NK obtenues en culture avec des dendrimères. Des souris auxquelles ont été injectées des cellules d'un cancer virulent de la moelle osseuse (myélome multiple, MM) développent une grosse tumeur en seulement 24 jours. Si des cellules NK (obtenues avec des dendrimères) sont injectées le même jour que les cellules MM, il n'y a pas de trace de tumeur après 24 jours.

Nous avons très récemment découvert une autre propriété extrêmement intéressante (activation de monocytes *via* une voie anti-inflammatoire) permettant d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou de maladies inflammatoires auto-immunes (collaboration R. Poupot, J.-L. Davignon).

Conclusion

Ces quelques exemples (voir aussi *figure 3*) illustrent les potentialités offertes par les dendrimères et notamment les dendrimères phosphorés dans de très nombreux domaines où leur taille et leur fonctionnalisation modulables à souhait apportent à façon des propriétés nouvelles. Les dendrimères constituent de formidables outils permettant des avancées significatives dans diverses disciplines, et plus particulièrement aux interfaces de la chimie avec la biologie, la science des matériaux ou la physique.

La contribution française à ce domaine de recherche en pleine expansion est marquante et aux tous premiers rangs mondiaux, malgré la très forte concurrence internationale. Cette activité devrait conduire sans nul doute à des développements spectaculaires dans les années à venir.

Beaucoup d'autres applications essentielles des dendrimères sont en cours de développement à travers le monde. Le lecteur désireux d'en savoir plus pourra consulter les ouvrages et revues récentes mentionnées ci-après [13-14].

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier non seulement tous les étudiants en thèse et les chercheurs postdoctoraux qui ont apporté leur contribution à ce travail, mais également les chercheurs permanents de l'équipe (Régis Laurent et Cédric-Olivier Turrin, plus récemment Béatrice Delavaux-Nicot et Armelle Ouali) et nos collègues dont les noms apparaissent dans cette présentation qui ont permis, grâce à leur dynamisme et leur implication, d'obtenir les résultats décrits ci-dessus.

Références

- [1] Flory P.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, *58*, p. 1877 ; Flory P.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, *62*, p. 1561.
- [2] Buhleier E., Wehner F., Vögtle F., *Synthesis*, **1978**, *78*, p. 155.
- [3] Tomalia D.A., Baker H., Dewald J., Hall M., Kallos G., Martin S., Roeck J., Ryder J., Smith P., *Polymer J.*, **1985**, *17*, p. 117.
- [4] Launay N., Caminade A.M., Lahana R., Majoral J.P., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, p. 1589.
- [5] Galliot C., Larré C., Caminade A.M., Majoral J.P., *Science*, **1997**, *277*, p. 1981 ; Maraval V., Laurent R., Donnadieu B., Mauzac M., Caminade A.M., Majoral J.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 2499.
- [6] Ouali A., Laurent R., Caminade A.M., Majoral J.P., Taillefer M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, p. 15990.
- [7] Le Berre V., Trevisiol E., Dagkessamanskaia A., Sokol S., Caminade A.M., Majoral J.P., Meunier B., François J., *Nucleic Acids Res.*, **2003**, *31*, e88 ; Trevisiol E., Leberre-Anton V., Leclaire J., Pratiel G., Caminade A.M., Majoral J.P., François J.M., Meunier B., *New J. Chem.*, **2003**, *27*, p. 1713.
- [8] Kim D.H., Karan P., Göring P., Leclaire J., Caminade A.M., Majoral J.P., Gösele U., Steinhart M., Knoll W., *Small*, **2005**, *1*, p. 99.
- [9] Feng C.L., Zhong X.H., Steinhart M., Caminade A.M., Majoral J.P., Knoll W., *Adv. Mater.*, **2007**, *19*, p. 1933.
- [10] Mongin O., Rama Krishna T., Werts M.H.V., Caminade A.M., Majoral J.P., Blanchard-Desce M., *Chem. Commun.*, **2006**, p. 915.
- [11] Krishna T.R., Parent M., Werts M.H.V., Moreaux L., Gmouh S., Charpak S., Caminade A.M., Majoral J.P., Blanchard-Desce M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, p. 4645.
- [12] Poupot M., Griffe L., Marchand P., Maraval A., Rolland O., Martinet L., L'Faïghi-Olive F.E., Turrin C.O., Caminade A.M., Fournié J.J., Majoral J.P., Poupot R., *FASEB J.*, **2006**, *20*, p. 2339.
- [13] Fréchet J.M.J., Tomalia D.A., *Dendrimers and other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Chichester, **2001** ; Newkome G.R., Moorefield C.N., Vögtle F., *Dendrimers and Dendrons. Concepts, Syntheses, Applications*, Wiley VCH, Weinheim, **2001**.
- [14] Quelques articles récents : Newkome G.R., Shreiner C.D., *Polymer*, **2008**, *49*, p. 1 ; Niederhafner P., Reinis M., Sebestik J., Jezek J., *J. Pept. Sci.*, **2008**, *14*, p. 556 ; Caminade A.M., Turrin C.O., Majoral J.P., *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, p. 7422 ; Caminade A.M., Servin P., Laurent R., Majoral J.P., *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, p. 56 ; Caminade A.M., Hameau A., Majoral J.P., *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, p. 9270 ; Astruc D., Boisselier E., Ornelas C., *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, p. 1857 ; Caminade A.M., Turrin C.O., Majoral J.P., *New J. Chem.*, **2010**, *34*, p. 1512 ; Caminade A.M., Majoral J.P., *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, p. 2034 ; Newkome G.R., Shreiner C.D., *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, p. 6338.



J.P. Majoral

Jean Pierre Majoral est directeur de recherche émérite et Anne-Marie Caminade est directrice de recherche au Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC), Toulouse*.



A.-M. Caminade

* Laboratoire de Chimie de Coordination, 205 route de Narbonne, F-31077 Toulouse Cedex 04.
Courriel : majoral@lcc-toulouse.fr

Mais où sont les atomes ?

La chimie du solide et la microscopie électronique en transmission

Maryvonne Hervieu, Sylvie Malo, Olivier Pérez et Philippe Boullay

Résumé Créer, optimiser ou comprendre les mécanismes structuraux et les propriétés de la matière..., quel que soit le but recherché, la chimie demande une connaissance profonde de la structure des matériaux. Les nouvelles propriétés associées à des matériaux de basse dimensionnalité, leurs imperfections ainsi que la tendance actuelle à réduire leurs dimensions en vue de nombreuses applications technologiques imposent de parvenir à « déchiffrer » la matière au niveau de l'atome. La résolution de la structure des matériaux complexes de taille nanométrique est l'un des défis que les chimistes doivent actuellement relever. Parmi les techniques dont ils disposent, la microscopie électronique en transmission est celle qui donne accès à ce nanomonde grâce à des techniques d'analyses chimiques, de diffraction et d'imagerie sur une large gamme d'échelles. Des exemples de matériaux, céramiques et films minces illustrent quelques-unes des avancées actuelles dans une telle démarche et leurs conséquences, toujours source de créativité.

Mots-clés **Structure, nanostructures, matériaux complexes, microscopie électronique en transmission, cristal, film mince.**

Abstract **Well then where are the atoms? The transmission electron microscopy for the materials chemistry**
Creation, optimisation or comprehension of the structural mechanisms and properties of the matter, whatever the goal, the chemistry requires a deep knowledge of the atomic structure. The new properties associated with low-dimensional materials, their imperfections and the present trend to reduce the material dimensions in numerous technological applications impose the deciphering of matter at the atomic level. Solving the structure of nanometric-sized complex materials is therefore one of the actual challenges. Among the techniques provided to the chemist, the transmission electron microscopy is the one that reveals this nanoworld through chemical analyses, diffraction and images over a large scale. A few examples are taken in ceramics and thin films materials to illustrate some of the advances in such a quest and their consequences, always source of creativity.

Keywords **Structure, nanostructures, complex materials, transmission electron microscopy, crystal, thin film.**

Le challenge

Créer des nouveaux matériaux et appréhender les mécanismes à l'origine de leurs propriétés, deux objectifs majeurs de la chimie, exigent une connaissance approfondie

de la structure atomique, quelle que soit la forme, massive ou nanoparticulaire, sous laquelle ces matériaux ont été synthétisés. Les propriétés nouvelles liées à une faible dimensionnalité de la matière, ses imperfections et les tendances actuelles des technologies à réduire les dimensions des matériaux dans les applications imposent un décodage de la matière à l'échelle de l'atome. Ce décodage aide à comprendre les propriétés des matériaux et leurs relations aux imperfections au niveau de l'atome [1]. Résoudre la structure de matériaux réels complexes de taille nanométrique devient un véritable défi. Actuellement, les techniques de diffraction classiques (rayons X, neutrons et électrons) ne permettent pas d'accéder à la structure précise de ces nano-objets. Les progrès récents de la microscopie électronique en transmission (MET) révèlent désormais ce nanomonde (voir encadré). Il est possible d'y analyser les compositions, d'effectuer de la diffraction et d'obtenir des images à l'échelle atomique, ceci dans une très large gamme de températures (de 4 à 1 200 K). Les études MET deviennent incontournables dans de nombreux domaines des sciences fondamentales et appliquées dans lesquels la chimie est le dénominateur commun et la clé de voûte de la création d'objets.

Glossaire

Les termes suivis d'un astérisque* sont définis ci-dessous.

Antiferromagnétique CE : constitué de deux sous-réseaux magnétiques de vecteurs de propagation indépendants.

CO : Charge Ordering, mise en ordre des charges.

EDS : Energy Dispersive Spectroscopy, spectroscopie par dispersion d'énergie.

EELS : Electron Energy Loss Spectroscopy, spectroscopie par perte d'énergie des électrons.

HAADF : High-Angle Annular Dark Field, imagerie en champ sombre annulaire à grand angle.

HREM : High Resolution Electron Microscopy, images en haute résolution.

MET : Microscope Électronique en Transmission, en anglais **TEM** : Transmission Electron Microscope.

SHTc : Supraconducteur à Haute Température critique.

STEM : Scanning Transmission Electron Microscope.

Le microscope électronique en transmission en quelques mots

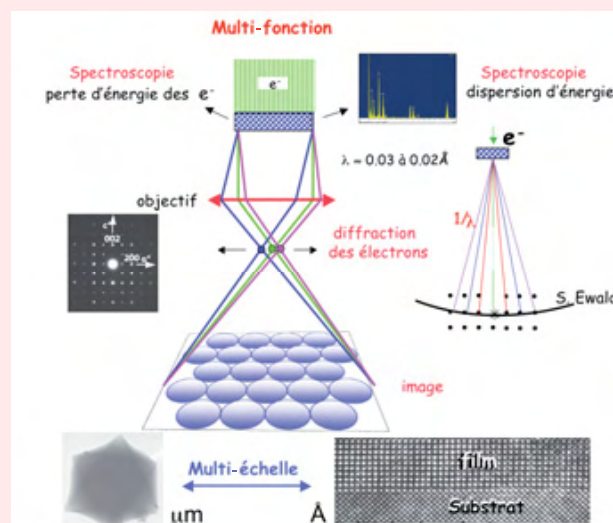
Dans une approche simplificatrice [1], le principe d'un microscope électronique en transmission (MET) entre l'objet et la première image agrandie est très proche de celui d'un microscope optique (*figure*). L'objet d'un MET « idéal » est suffisamment fin pour que la fonction d'onde à la face-sortie de l'objet soit indépendante de l'épaisseur du cristal et joue le rôle d'un plan de sources sphériques. Chaque faisceau diffracté est focalisé par une lentille magnétique (*objectif*) formant un réseau (*diagramme de diffraction électronique*) dans son plan focal.

Dans notre approximation, ce diagramme correspond au plan du réseau réciproque passant par l'origine de l'espace réciproque et perpendiculaire au faisceau d'électrons (*figure*). Ensuite, chaque point du plan focal joue à son tour le rôle de source d'ondes sphériques qui interfèrent dans le plan image.

Le MET est réellement un outil multi-échelle grâce à ses lentilles magnétiques et un outil multi-fonction doté de différentes techniques de l'imagerie, de la diffraction et des spectroscopies. Les très fortes interactions entre les électrons du faisceau et l'échantillon fournissent en effet des informations chimiques, structurales et électroniques très importantes par l'émission de rayons X (spectroscopie par dispersion d'énergie, EDS*) ou par les électrons diffusés de façon inélastique (spectroscopie par perte d'énergie des électrons, EELS*).

Dans le cas de notre microscope idéal, le contraste des images en haute résolution (HREM*) devrait représenter un agrandissement du potentiel projeté avec une résolution théorique de l'ordre du picomètre, c'est-à-dire très largement subatomique. En réalité, il faut toujours garder à l'esprit que l'image obtenue (2D) est une

projection d'un système 3D et que le microscope n'est pas parfait avec, en particulier, des instabilités et défauts des lentilles (aberrations sphérique et chromatique). Que sont alors les images HREM ? Elles sont le produit de la « réalité » par une fonction dite « fonction de transfert » du microscope.



Représentation schématique d'un TEM, outil multi-fonction et multi-échelle.

Ordre et désordre : qualité ou défaut ?

Un cristal parfait est défini par une stricte périodicité des positions des atomes ou d'unités structurales dans les trois dimensions de l'espace. Ces unités sont comparables aux briques d'un jeu de lego dont l'association permet de construire, à l'infini, des charpentes complexes. Pour comprendre ces architectures, la première démarche est de déterminer la nature et les arrangements respectifs de ces briques. Un exemple simple, qui sera notre référence dans cet article, est fourni par la structure très flexible de la perovskite. Elle constitue une partie du noyau terrestre et, selon la nature des atomes A et B, est susceptible de présenter pratiquement tout l'éventail des propriétés physiques et chimiques. De formulation ABO_3 (*figure 1*), elle est formée d'un réseau tridimensionnel d'octaèdres BO_6 (jaunes) joints par les sommets et ménageant des « cages » dans lesquelles sont localisés les cations A (violets). L'image en haute résolution (HREM*) donnée en exemple dans l'*encadré* est celle d'un film mince de $LaMnO_3$ déposé sur un substrat de $SrTiO_3$. Leurs clichés de diffraction et images de microscopie électronique sont simples et faciles à interpréter.

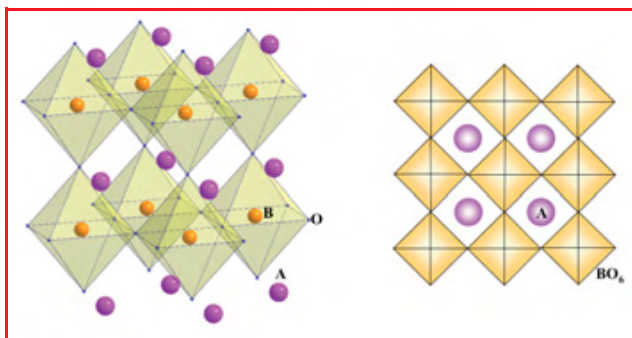


Figure 1 - Modèles topologique et projeté d'une perovskite ABO_3 .

En réalité, peu de cristaux sont parfaits et tout écart à cette perfection devient un *défaut*. Nombre de propriétés physiques et chimiques ont pour origine un simple déplacement des atomes et, en conséquence, les moindres défauts peuvent modifier les comportements, en « exaltant » ou en « tuant » ces propriétés. Ces imperfections sont ponctuelles, linéaires ou étendues, et tous les stades de la matière existent entre un ordre parfait (*état cristallin*) et le désordre total (*état amorphe*). En outre, les défauts se révèlent souvent de véritables signatures de l'existence de nouvelles phases, une aubaine pour le chercheur. La connaissance et le contrôle de la nanostructure du matériau, clés des mécanismes et des propriétés, sont donc devenus des étapes primordiales.

Les défauts peuvent être intrinsèques ou extrinsèques, c'est-à-dire propres à la structure ou bien créés par un stimulus externe, par exemple le dopage ou l'irradiation de la matière par des ions lourds (*figure 2*). Cette image HREM d'un défaut extrinsèque a été obtenue par irradiation d'un cristal de $YBa_2Cu_3O_7$ [2], supraconducteur à haute température

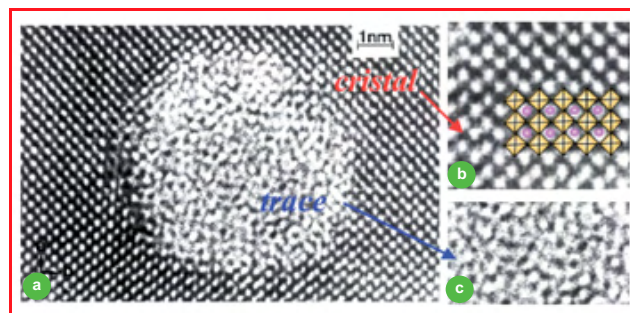


Figure 2 - a) Section d'une trace dans un cristal $YBa_2Cu_3O_7$. Agrandissements de b) la zone cristalline avec superposition du modèle perovskite et c) du cœur amorphe de la trace.

critique (SHTc), dont la structure est une perovskite ordonnée et déficiente en oxygène. Elle illustre bien le contraste obtenu dans ces deux états limites des solides : l'ordre et le désordre. Avec des fluences et des énergies adéquates, les ions lourds (Kr, U, Pb...) créent dans les matériaux des défauts « colonnaires amorphes » appelés *traces*. Ils se présentent sous la forme de tubes de quelques nanomètres de diamètre, au sein desquels la matière est totalement désorganisée. Ces tubes sont parallèles à la direction des ions lourds de haute énergie et traversent les cristaux irradiés : la figure 2a présente une image de leur section.

Autour de la trace (d'un diamètre de l'ordre d'une dizaine de nm), l'arrangement des points blancs (figure 2b), associés aux positions des cations, est très régulier : c'est un contraste caractéristique de l'état cristallin. Au contraire, au cœur de la trace (figure 2c), les points sont disposés de façon aléatoire, caractéristique de l'état amorphe, et ne peuvent absolument plus être associés à des colonnes d'atomes, ils ne résultent que d'un filtrage du signal par le MET*.

La création de tels défauts colonnaires permet une amélioration importante des densités de courant critique dans les SHTc*, par un mécanisme d'ancrage des vortex [2].

Décrypter des images pour un jeu de construction

L'étude en microscopie électronique de matériaux connus permet d'associer le contraste particulier d'une image à une unité structurale, brique du jeu de lego. Chacune de ces associations caractéristiques alimentera une base de références qui permettra ensuite de décrypter les images HREM de matériaux inconnus et/ou de défauts récurrents. Les informations acquises sur la composition (par analyse EDS*), la symétrie et les paramètres de la maille (par diffraction des électrons) et la nature et l'arrangement des briques suggérées par les images (par HREM) sont autant de pistes pour l'identification de ces matériaux nouveaux et le contrôle de leurs propriétés.

Dans l'exemple du composé ferrimagnétique ($\text{Sr}_{2-x}\text{Tl}_x$) $\text{Sr}_3\text{Fe}_6\text{O}_{14.7}$ [3], les clichés de diffraction des électrons se caractérisent par la coexistence de deux systèmes de réflexions (figure 3a). Le réseau des taches intenses (système 1 en jaune) indique que les paramètres $a \approx b \approx 5,6 \text{ \AA}$ sont liés au paramètre a_p de la perovskite ($\approx a_p \sqrt{2}$) ; mais le paramètre $c \approx 42 \text{ \AA}$ suggère que l'empilement est beaucoup plus complexe selon \tilde{c} . Le second système de réflexions (système 2 en vert) résulte de la présence de quatre taches de faible intensité (*satellites*) entre deux taches intenses du réseau 1 et caractérise une mise en ordre avec une multiplicité d'ordre 5 selon l'axe \tilde{a} ($a \approx 27,11 \text{ \AA} \approx 5 a_p \sqrt{2}$). Dans l'image HREM orientée [100] (figure 3c), nous identifions deux variétés de briques du jeu grâce à l'arrangement des points blancs associés aux positions des cations : un bloc de quatre mailles de type perovskite (brique orange) alterne avec un bloc de trois couches de type NaCl (brique verte). Le modèle d'empilement des couches selon \tilde{c} , déduit de cette image, est superposé à l'image agrandie dans l'encart de la figure 3c. La valeur du paramètre c résulte donc de l'existence et de l'alternance de ces deux unités structurales.

Mais pourquoi cette mise en ordre ($\times 5$) selon l'axe \tilde{a} ? La réponse est donnée dans l'image orientée [010] (figure 3d) au niveau du bloc NaCl (brique verte) : le contraste *modulé* consiste en deux bâtonnets blancs suivis de trois groupes de deux points clairs (en vert sur l'image 3d). Ce contraste, déjà observé dans d'autres structures ferrites résolues par

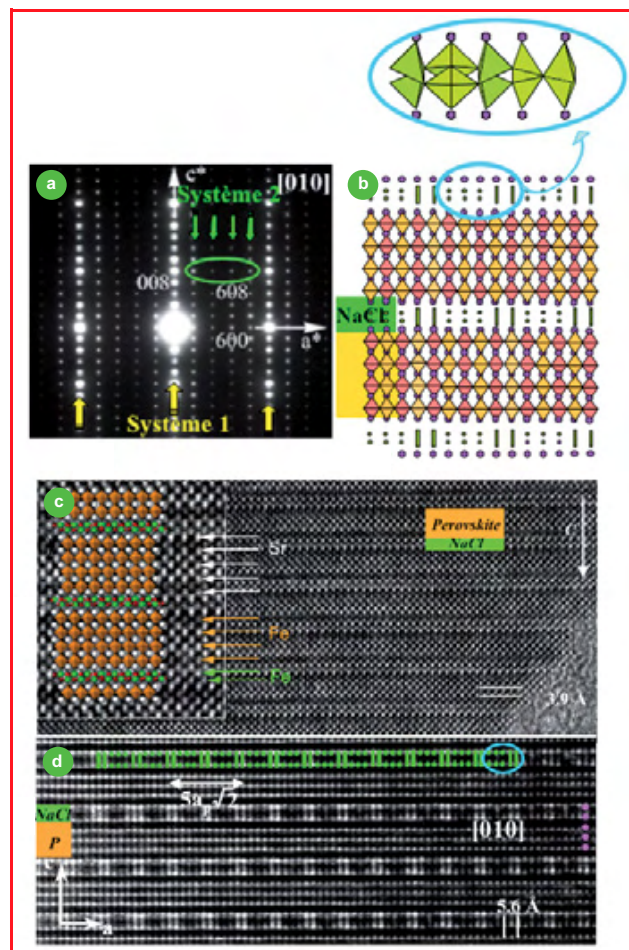


Figure 3 - a) Deux systèmes de réflexions dans le cliché de diffraction électronique ; b) modèle structural complet. Images HREM c) [100] et encart avec un agrandissement de l'image et le modèle superposé ; d) image [010].

diffraction X sur monocristal, appartient à notre base de références ; il caractérise une succession complexe de cinq polyèdres de fer [1, 4], situés entre deux couches de strontium et formés de bipyramides trigonales, pyramides tétraogonales et de tétraèdres monocapés (cerclés en bleu, figure 3d). C'est cette séquence de cinq polyèdres dans le bloc NaCl qui conduit à la périodicité ($\times 5$) selon l'axe \tilde{a} .

Le modèle complet (figure 3b) a permis de comprendre le rôle du dopage au thallium dans le ferrimagnétisme et d'imaginer d'autres membres de cette famille de ferrites [3].

Voir un « ordre des charges » ?

Dans les manganites à magnétorésistance colossale, les rapports de résistances R_0/R_H mesurés sous des champs magnétiques de 0 et 5 T, respectivement, peuvent atteindre 10^{11} . Ce phénomène de magnétorésistance est étroitement lié à leurs propriétés d'antiferromagnétisme et de conductivité métallique, la valence mixte $\text{Mn}^{3+} - \text{Mn}^{4+}$ jouant un rôle clé dans l'apparition de ces propriétés fascinantes. Dans un souci de simplification, l'appellation « mise en ordre des charges » (ou CO^* , « charge ordering ») est généralement utilisée dans les systèmes antiferromagnétiques dits de type CE^* [1, 5]. En réalité, trois phénomènes d'ordre y sont mis en jeu concomitamment : un ordre de charges, lié au rapport $\text{Mn}^{3+}/\text{Mn}^{4+}$, une mise en ordre des orbitales d_z^2 des ions Mn^{3+} et un ordre des spins en dessous de la transition de

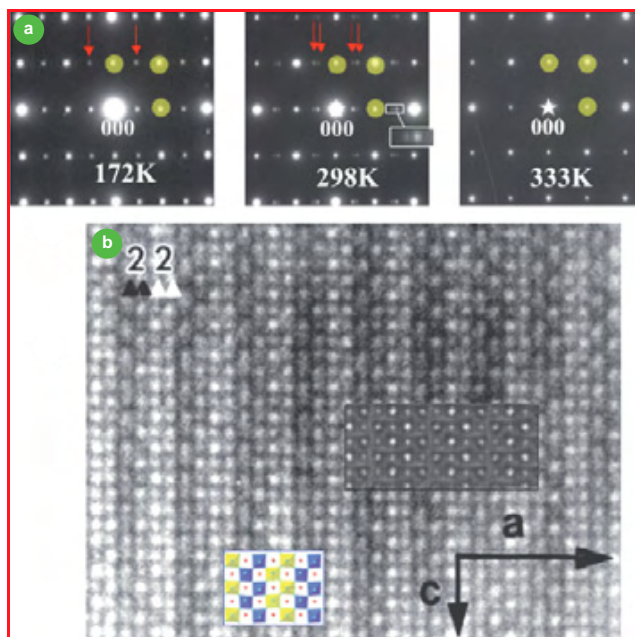


Figure 4 - a) $\text{Bi}_{0.5}\text{Ca}_{0.5}\text{MnO}_3$: évolution des clichés de diffraction électronique en fonction de la température et b) $\text{Bi}_{0.5}\text{Sr}_{0.5}\text{MnO}_3$: image HREM d'un phénomène de mise en ordre des charges ($T < T_N$).

Néel, T_N . Il en résulte des *modulations* de la structure, parfois détectables par les techniques de diffraction de neutrons sur des échantillons polycristallins, mais les affinements structuraux sont très difficiles car les intensités des pics satellites sont très faibles et ils apparaissent dans le pied des réflexions intenses. Dans les perovskites $\text{Ln}_{1-x}\text{Ae}_x\text{MnO}_3$ (Ae = Ca, Sr et Ba), les études en MET ont apporté des preuves de l'existence de ces mises en ordre des charges et permis d'établir des relations très directes entre les nanostructures et les propriétés [1, 5].

Les signatures des modulations en diffraction des électrons (*figure 4a*) sont des réflexions supplémentaires (flèches rouges) par rapport au système de taches intenses du réseau perovskite (ronds jaunes). Dans l'exemple des composés au bismuth, $\text{Bi}_{0.5}\text{Ca}_{0.5}\text{MnO}_3$ [6], elles impliquent un doublement du paramètre a , par un vecteur du réseau réciproque $q = \alpha a^*$ où $\alpha = 1/2$ à 172 K. Quand la température augmente, le satellite est éclaté en deux taches faibles (voir les doubles flèches et l'agrandissement en encart), avec $\alpha = 0,46$ à 298 K. La période α est alors dans un rapport irrationnel avec le réseau de la perovskite et implique l'existence d'une modulation dite *incommensurable*, qui ne peut être analysée que dans un espace à « 3 + d » dimensions, la symétrie du composé est alors décrite *via* un groupe de *super espace*. L'écartement entre les deux taches augmente tandis que leurs intensités diminuent avec la température, puis à 333 K, valeur supérieure à la température de transition, elles disparaissent : seul demeure le réseau de taches de la perovskite.

Les images HREM de $\text{Bi}_{0.5}\text{Sr}_{0.5}\text{MnO}_3$ (*figure 4b*), avec un contraste de points blancs associés aux positions des cations, mettent en évidence la formation de doubles rangées d'atomes (deux rangées claires et deux plus foncées) selon \hat{a} , l'axe de modulation, avec des déplacements atomiques perpendiculaires (*modulations displacives*). Elles permettent d'élaborer un modèle original pour la *mise en ordre des charges* – il est superposé à l'image, avec des octaèdres (jaunes) larges et déformés, associés à des atomes $\text{Mn}^{(3+\delta)+}$,

et des octaèdres (bleus) plus petits et réguliers, associés à des atomes $\text{Mn}^{(4-\delta)+}$, modèle ensuite confirmé par diffraction de rayons X et neutrons.

Une carte des atomes lourds dans les nano-états ordonnés : le « contraste Z »

Dans les matrices où coexistent deux atomes A et A' très différents en numéros atomiques Z, comme le Pb(82) et le Sr(38), il est primordial de pouvoir localiser chacun de ces atomes et découvrir leur rôle respectif dans l'agencement global. C'est le cas de la structure de $(\text{Sr}_{0.61}\text{Pb}_{0.18})(\text{Fe}_{0.75}\text{Mn}_{0.25})\text{O}_{2.29}$, perovskite dite *cisaillée*, dérivée de la perovskite déficiente [7]. Dans ces structures, le large déficit en cations A et oxygènes se traduit par un mécanisme de cisaillement (*figure 5c-d*) selon lequel des « tranches » de la structure perovskite (*P*) glissent les unes par rapport aux autres. Elles forment à leur interface (*I*) des tunnels de section hexagonale, pentagonale ou encore carrée très déformée, dans lesquels sont localisées des colonnes de cations Pb et

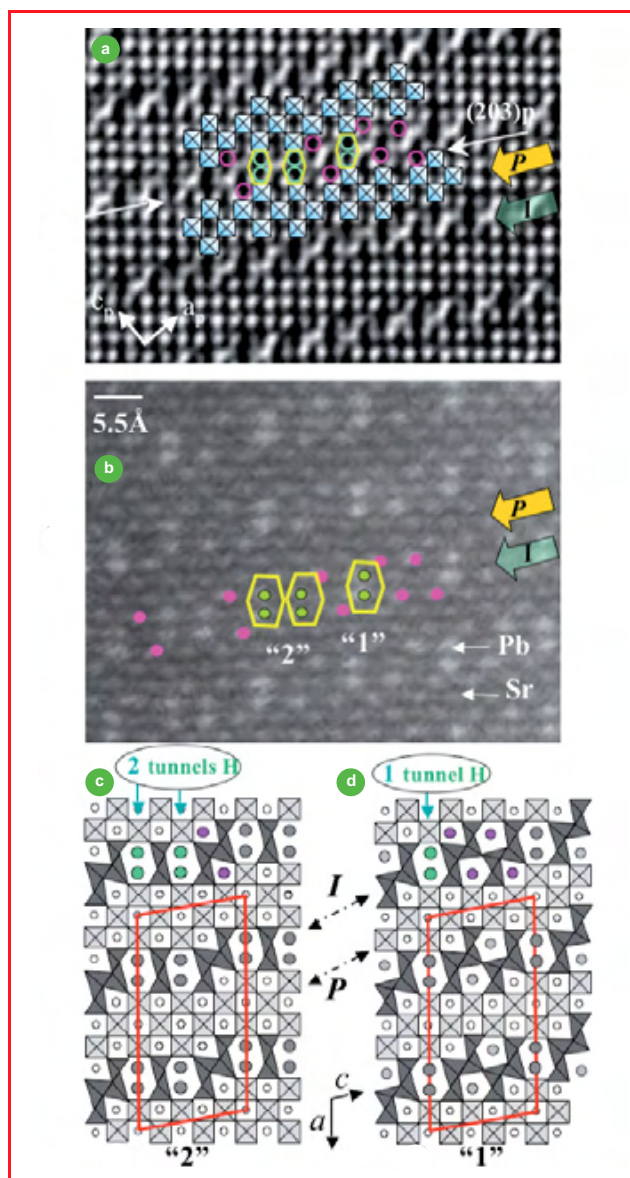


Figure 5 - $(\text{Sr}_{0.61}\text{Pb}_{0.18})(\text{Fe}_{0.75}\text{Mn}_{0.25})\text{O}_{2.29}$, comparaison des images obtenues par les techniques a) HREM et b) HAADF-STEM ; projection des deux structures : c) variante « 2 » et d) variante « 1 ».

Sr (figure 5). Toutes ces unités sont les briques des nouvelles structures. Une technique d'imagerie HAADF-STEM* est alors appropriée pour connaître la distribution des cations Pb et Sr dans ces différents tunnels et cages perovskite de la charpente. Dans ces images, dites images *en contraste Z*, l'intensité associée à une colonne d'atomes est proportionnelle à Z^n ($1 < n < 2$). Ces images fournissent alors une véritable « carte » de la distribution des cations de plus fort Z dans le cristal. Pour illustrer la différence de contraste entre les images HREM et HAADF-STEM, la même zone d'un cristal est comparée sur les figures 5a et b.

Dans l'image HREM (figure 5a), tous les cations apparaissent comme les points les plus sombres (voir la superposition de la structure projetée). Dans l'image HAADF-STEM (figure 5b), les points les plus clairs sont associés aux positions des cations de plus fort Z (Pb) et les points moins intenses aux cations de moins fort Z (Sr). Il apparaît très nettement que les atomes lourds (Pb) sont localisés de façon préférentielle dans les tunnels de la zone d'interface (I) alors que les Sr occupent les cages des blocs perovskites (P). Une autre information, au niveau de l'interface, est donnée par la présence des deux points verticaux les plus intenses, associés à des doubles colonnes de Pb dans les tunnels hexagonaux (ronds verts dans un hexagone jaune). Ces doubles points sont la signature de deux modes d'arrangements des tunnels hexagonaux (figure 5b) : soit ils sont isolés et séparés par quatre points formant un losange et associés aux autres tunnels (ronds violets), soit deux tunnels hexagonaux sont adjacents et alors séparés par seulement deux points associés aux autres tunnels.

Deux arrangements différents des briques, donc deux modèles structuraux dans la matrice !

La « carte » des tunnels ainsi tracée (figure 5b) montre que coexistent dans le matériau deux structures différentes (figures 5c-d) ayant un seul cliché de diffraction (même maille monoclinique) [7]. La structure de ce composé suit donc le concept de *phasoïde*, qui a été introduit pour décrire l'ensemble de structures similaires qui coexistent dans un système hétérogène souvent hors d'équilibre. Ce système est assez exceptionnel car les deux variantes ont exactement les mêmes paramètres de maille (en rouge sur les figures 5c-d) et ne diffèrent qu'au niveau de l'interface avec la formation d'un seul tunnel hexagonal (phase « 1 », figure 5d) ou de deux tunnels hexagonaux adjacents (phase « 2 », figure 5c). Ces variantes peuvent également être considérées comme deux nano-états ordonnés ayant une même structure macroscopique moyenne, qui ne peut pas être résolue par les techniques de diffraction classiques.

Résoudre la structure des nanomatériaux : les films minces

Les phasoïdes sont un exemple d'état très complexe de la matière qui requiert des techniques d'études à l'échelle du nanomètre. Les films minces, autres nano-objets qui ont depuis longtemps de multiples utilisations dans le domaine des applications de la microélectronique, font également partie des défis dans l'amélioration des techniques de caractérisation structurale. Par des mécanismes de contraintes, les techniques de dépôts de films minces sur des substrats favorisent en effet i) la stabilisation de phases nouvelles, souvent métastables (tels les carbonates de cuivre supraconducteurs [1, 8]), et ii) l'ingénierie des hétérostructures et multicouches. Cette dernière permet d'empiler des couches de matériaux

au gré des intuitions des chercheurs et fournit régulièrement des générations de composés actifs.

Pendant, l'étude structurale des matériaux sous forme de films minces est une tâche très difficile, voire impossible, dans le cadre de la cristallographie par rayons X. Les raisons en sont liées à la fois au très faible volume de matériau à analyser par rapport à celui du substrat et à la très forte orientation préférentielle du film, due au mécanisme d'épitaxie et aux contraintes afférentes (flèches blanches en figure 6a). Elles impliquent une exploration très complexe du réseau réciproque. De plus, les corrections d'absorption en relation avec le substrat obligent à utiliser un montage en réflexion, de telle sorte que l'obtention de données précises est particulièrement délicate. La possibilité de travailler avec un MET, sur un très petit volume de matière et en s'affranchissant du substrat, devient alors un challenge très important. Dans le cadre du projet SONDE de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), microscopistes et cristallographes se sont groupés pour mettre au point une méthodologie qui permettra de comprendre les structures de ces nano-objets, grâce à un système de précession des électrons installé sur un MET possédant un détecteur 2D (caméra CCD) et à la conception d'un programme (EXTRAX) capable d'extraire les intensités à partir de diagrammes de diffraction électronique.

Ce système a été testé sur une cobaltite de calcium, $\text{Ca}_2\text{Co}_2\text{O}_{5\pm\delta}$ (par analyse EDS), stabilisée sous forme de films minces (environ 130 nm d'épaisseur) déposés sur un substrat de NdGaO_3 [9]. La diffraction des électrons (figure 6a) donne

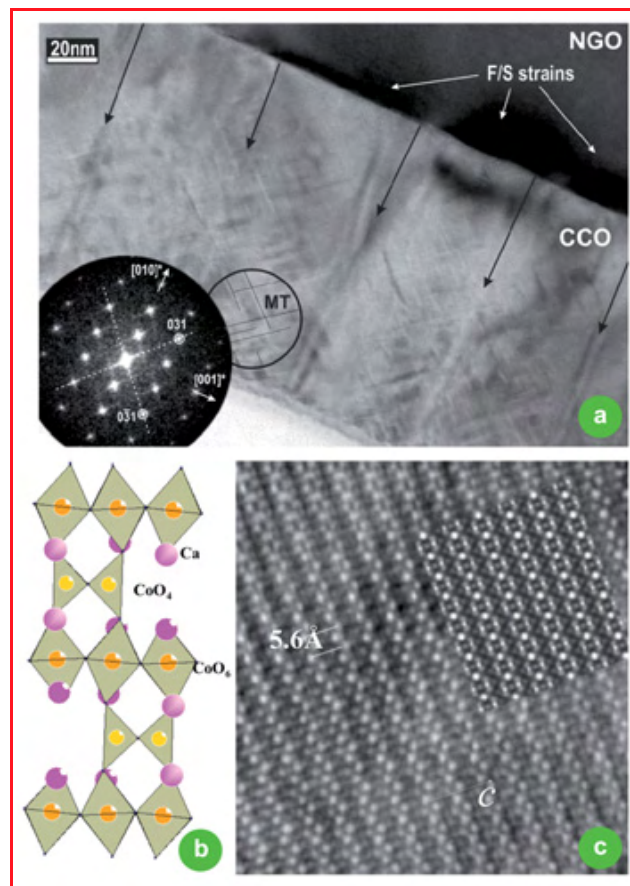


Figure 6 - a) Image MET et cliché de diffraction d'un film mince $\text{Ca}_2\text{Co}_2\text{O}_{5\pm\delta}$ (CCO) déposé sur un substrat NdGaO_3 (NGO) ; b) projection [010] de la structure à partir des positions affinées et c) images HREM, expérimentale et calculée.

des paramètres de maille ($a \approx c \approx a_p$ et $b \approx 4a_p$), liés à ceux de la structure perovskite avec l'apparition d'un ordre. L'affinement par méthode directe a montré que la structure du film s'apparente à celle de la brownmillerite (*figure 6b*), avec des empilements alternés d'une couche octaédrique (« O ») CaCoO_3 avec une couche tétraédrique CaCoO_2 (« T » ou « T' » selon l'orientation des tétraèdres CoO_4), avec une séquence « TOT'O ». Les images expérimentales et les simulations des images HREM sont en parfait accord (*figure 6c*). Avec cette certitude de la structure, il est aisé d'interpréter les nano-phénomènes, tels les ordres à courte distance et les micro-macles (notées MT sur la *figure 6b*) [9].

Il est à souligner qu'un tel composé n'a jamais été isolé sous forme massive. Cette résolution de la structure d'un film mince de matériau nouveau est une première.

Conclusion

Notre objectif était de montrer pourquoi un des nouveaux défis de la chimie du solide, tant dans le domaine du fondamental que dans celui des applications, est la compréhension de la matière à l'échelle de l'atome. Les exemples choisis illustrent quelques-unes des avancées dans cette quête et ses conséquences, toujours sources de créativité. Les actuels développements spectaculaires des capacités techniques des microscopes électroniques en transmission, tels les STEM corrigés des aberrations avec une résolution de 50 pm, et les résolutions spatiales des techniques de spectroscopie ouvrent une nouvelle ère qui va, sans aucun doute, voir de nouvelles percées dans les domaines de la chimie du solide par une connaissance de plus en plus fine de la structure et de la nanostructure, pour créer des matériaux et maîtriser leurs propriétés.

Références

- [1] Hervieu M., La microscopie électronique en transmission et les oxydes multimétalliques : déchiffrer la complexité pour comprendre et créer, *L'Act. Chim.*, **2009**, 326, p. 1.
- [2] Hardy V., Hervieu M., Provost J., Simon C., *Phys. Rev. B*, **2000**, 62, p. 691.
- [3] Lepoittevin C., Malo S., Nguyen N., Van Tendeloo G., Hervieu M., *Chem. Mater.*, **2008**, 20, p. 6468.
- [4] Pérez O., Mellenne B., Retoux R., Raveau B., Hervieu M., *Solid State Sciences*, **2006**, 8, p. 431.
- [5] Martin C., Maignan A., Hervieu M., Hebert S., Kurbakov A., Andree G., Bourree F., *Phys. Rev. B*, **2008**, 77, p. 054402.
- [6] Giot M., Beran P., Pérez O., Malo S., Hervieu M., Raveau B., Nevriva M., Knizek K., Roussel P., *Chem. Mater.*, **2006**, 18, p. 3225.
- [7] Lepoittevin C., Hadermann J., Malo S., Pérez O., Van Tendeloo G., Hervieu M., *Inorg. Chem.*, **2009**, 48, p. 8257.
- [8] Allen J.L., Mercey B., Prellier W., Hamet J.F., Hervieu M., Raveau B., *Physica C*, **1995**, 241, p. 158.
- [9] Boullay P., Dorcet V., Pérez O., Grygiel C., Prellier W., Mercey B., Hervieu M., *Phys. Rev. B*, **2009**, 79, p. 184108.



M. Hervieu



S. Malo



O. Pérez

Maryvonne Hervieu (auteur correspondant) est professeur émérite, **Sylvie Malo**, maître de conférences, **Olivier Pérez** et **Philippe Boullay**, chercheurs, Laboratoire CRISMAT, CNRS UMR 6508, ENSICAen*.



P. Boullay

* Laboratoire CRISMAT, CNRS UMR 6508, ENSICAen, 6 bd du Maréchal Juin, F-14050 Caen Cedex 4.
Courriel : maryvonne.hervieu@ensicaen.fr



CNRS Formation Entreprises

Le CNRS | Annuaire | Mots-Clefs CNRS | Autres sites

- du 10 au 11 mai 2011 à PARIS (75) **Chromatographie en phase gazeuse (colonnes capillaires)**
- du 16 au 18 mai 2011 à LE MANS (72) **Introduction à la rhéologie et à la rhéométrie : module écoulement**
- du 17 au 19 mai 2011 à SOLAIZE (69) **Assurance qualité dans les laboratoires**
- du 6 au 10 juin 2011 à VILLEURBANNE (69) **Catalyse et environnement : mise en œuvre des matériaux catalytiques**
- du 7 au 10 juin 2011 à PARIS (75) **Outils de caractérisation de particules colloïdales en suspension**
- du 15 au 17 juin 2011 à GIF SUR YVETTE (91) **Le risque chimique : connaissance et prévention niveau II**
- du 20 au 22 juin 2011 à LE MANS (72) **Introduction à la rhéologie et à la rhéométrie : module viscoélasticité linéaire**
- du 23 au 24 juin 2011 à POTTIERS (86) **Optimisation de la séparation en analyse HPLC : utilisation d'un logiciel prédictif**

Centre de ressources en formation
Un problème de formation particulier ?
N'hésitez pas à nous consulter :
- par mail à ressources@cf.cnrs-gif.fr
- par téléphone au 01.69.82.44.96

Catalogue, programmes et inscriptions : CNRS Formation Entreprises Avenue de la Terrasse Bât. 31 91198 Gif-sur-Yvette Cedex
Tél. : 01 69 82 44 55 - Fax : 01 69 82 44 89 <http://cnrsformation.cnrs-gif.fr>

IRM, SRM et chimie

Jean-Claude Beloeil

Résumé L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la spectroscopie par résonance magnétique (SRM) sont deux techniques issues de la RMN, chère aux chimistes. La SRM est une version localisée, *in vivo*, de la RMN. Si l'IRM est la technique de choix d'exploration non invasive et atraumatique des êtres vivants, elle évolue maintenant vers l'obtention d'informations supplémentaires, à caractère biochimique, on parle d'« imagerie moléculaire » et même d'« imagerie de l'expression des gènes ». Ces avancées nécessitent la création d'agents de contraste spécifiques des protéines recherchées et c'est là que la chimie intervient pleinement. En SRM, le chimiste intervient dans le transfert des techniques développées en RMN haute résolution vers les caractéristiques très particulières de la RMN localisée des milieux vivants. Dans cet article, nous traiterons de l'importance grandissante de la chimie dans le développement spectaculaire de l'IRM et de la SRM.

Mots-clés IRM, SRM, imagerie moléculaire, agents de contraste, paraCEST.

Abstract MRI, MRS and chemistry

Magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance spectroscopy (MRS) are two techniques derived from NMR, which is well known by chemists. If MRI is the technique of choice for the non-invasive and atraumatic exploration of living beings, it is now moving towards obtaining additional information of biochemical nature, we can speak of "molecular imaging" and even of "imaging of gene expression". These developments require the creation of contrast agents specific of the enzymes of interest and that is where the chemistry is essential. In SRM, the role of the chemist is to transform high resolution NMR techniques to make them compatible with the very special characteristics of localized NMR of living environments. In this article, we will discuss the growing importance of chemistry in the spectacular development of MRI and MRS.

Keywords MRI, MRS, molecular imaging, contrast agents, paraCEST.

Dans ce qui suit, nous allons tenter de montrer les liens forts qui existent entre la chimie et l'imagerie ou la spectroscopie par résonance magnétique (IRM et SRM). Cet article ne se veut pas exhaustif et tous les aspects de ces techniques ne seront donc pas abordés. Nous chercherons par contre à illustrer le caractère « moléculaire » de la chimie qui interviendra pour l'IRM dans la conception des molécules « d'agent de contraste », et pour la SRM dans l'accès aux informations concernant les molécules « de métabolites ».

Les techniques d'imagerie des milieux vivants ont pris ces dernières années un essor spectaculaire, qui repose sur la volonté et la nécessité de visualiser les structures internes constituant les êtres vivants, tout en les perturbant le moins possible. Ceci s'applique à toutes les échelles : de la cellule à l'être vivant (et donc l'homme) dans son intégrité.

Ces techniques font appel :

- à des ondes électromagnétiques caractérisées par leur profondeur de pénétration dans les tissus vivants et leur énergie : rayons X, biophotonique (proche infrarouge, infrarouge, visible), IRM (domaine des radiofréquences) ;
- à l'émission de particules (scintigraphie, PET⁽¹⁾, SPECT⁽²⁾) ;
- à des ondes de matière (ultrasons).

Ces différentes méthodes peuvent – mais ce n'est pas indispensable – faire appel à l'injection plus ou moins invasive de composés que nous désignerons du terme général de traceurs : molécules émettant dans le visible, substances radioactives, agents absorbants, agents impliqués dans des phénomènes de relaxation du processus physique.

L'IRM, méthode apparue relativement récemment (1973, Paul Lauterbur) constitue certainement la plus importante avancée dans l'imagerie des milieux vivants depuis

l'introduction des rayons X par Conrad Röntgen en 1895. Son application dans le domaine du cancer est particulièrement remarquable. L'IRM et la SRM qui en dérive prennent leur source dans la RMN⁽³⁾ [1], méthode phare des études structurales en chimie. En chemin, le « N » de nucléaire s'est perdu pour ne pas inquiéter le public, alors qu'il ne se réfère qu'à la notion de noyau ! Les recherches en IRM et SRM se répartissent en deux catégories selon qu'elles concernent l'homme ou le petit animal, et parce qu'elles diffèrent, en particulier, par le matériel utilisé. L'IRM du petit animal constitue le domaine de recherche fondamentale, en amont de l'hôpital. Par petit animal, on entend bien sûr les animaux de laboratoire par excellence que sont les rats et les souris, mais également des êtres aussi différents que la drosophile ou le lapin ! L'expérience montre que la recherche en IRM et SRM du petit animal est très souvent menée par des chimistes formés à la RMN structurale.

La différence fondamentale entre RMN et IRM réside dans l'utilisation incontournable des gradients de champ magnétique. Si le chimiste veut à tout prix que son échantillon baigne dans un champ magnétique le plus homogène possible, le spécialiste d'IRM détruit volontairement cette homogénéité par l'introduction de gradients de champ magnétique ! Mais il s'agit d'une destruction raisonnée et connue. En fait, la différence n'est pas si grande : la RMN structurale utilise les gradients de champ internes associés à l'effet d'écran complexe engendré par le nuage électronique pour localiser les noyaux (¹H, ¹³C...) au sein de la molécule (déplacement chimique), alors que l'IRM crée des gradients connus (généralement linéaires) pour localiser une molécule particulière (H₂O) dans l'espace à trois dimensions.

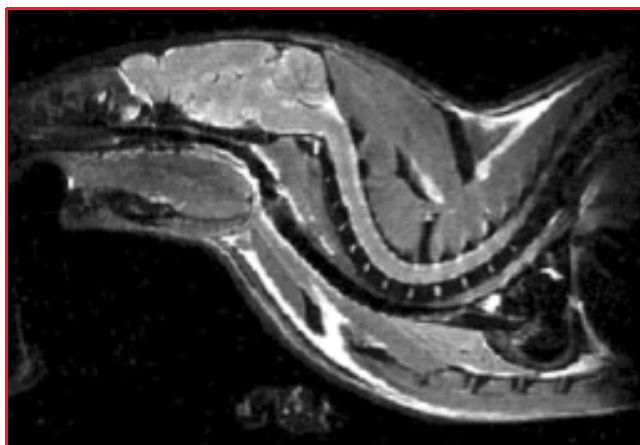


Figure 1 - IRM sensible en densité de protons de la tête d'un rat (*in vivo*).

L'IRM

L'IRM peut paraître très pauvre au spectroscopiste puisqu'elle ne s'intéresse très majoritairement qu'à la molécule H_2O et nous renseigne sur celle-ci, son environnement et sa dynamique ; les images obtenues se caractérisent par des variations de contraste (*figure 1*). L'IRM donne accès :

- à la concentration en eau d'un tissu (le milieu intraoculaire donne un signal très fort, l'os donne un signal très faible) ;
- à la dynamique des molécules d'eau (relaxation T_1 , T_2 , $T_2^{*(4)}$) et au travers de celle-ci aux propriétés des milieux vivants (viscosité, température...);
- aux propriétés de diffusion des molécules d'eau.

Ces informations ont ouvert, ces dernières années, un champ d'investigation immense. Les points les plus spectaculaires sont certainement : i) l'*imagerie fonctionnelle* qui permet de « voir » fonctionner le cerveau en direct et qui est en passe de révolutionner la psychiatrie, ii) les méthodes de *détection du flux sanguin* qui donnent accès à l'angiographie IRM et à l'IRM cardiaque, et iii) la *tractographie* qui permet de cartographier les faisceaux d'axones cérébraux.

Contrairement à d'autres techniques d'imagerie du vivant, l'IRM se caractérise par son caractère non invasif et atraumatique, ce qui en fait une méthode de choix pour l'étude des milieux vivants car elle ne perturbera pas les milieux étudiés. Pour des raisons d'éthique évidentes, elle sera préférée pour les études chez l'animal et *a fortiori* chez l'homme.

Agents de contraste « intelligents » (« smart contrast agents »), CEST et paraCEST

Contrairement à d'autres méthodes d'imagerie du vivant, l'IRM ne nécessite pas d'injection d'agents exogènes. Par contre, on peut utiliser des entités qui agissent sur le contraste de l'image, que l'on dénommera donc « agents de contraste », et qui permettront d'acquérir des informations supplémentaires. Les agents exogènes utilisés dans les autres techniques d'imagerie sont souvent soit des molécules qui absorbent le rayonnement utilisé, soit des molécules qui émettent le rayonnement (techniques photoniques). En IRM, il s'agit d'un autre phénomène : les agents de contraste agissent sur les processus de relaxation des protons de H_2O qui sont émetteurs de radiofréquences

et donc sur l'intensité du signal récupéré. Il existe deux grands types d'agents de contraste :

- les *nanoparticules superparamagnétiques* qui agissent comme des micro-aimants et détruisent le signal IRM à l'endroit où elles sont. On parle d'agents de contraste négatifs.

- les *chélates de gadolinium* qui sont des agents de contraste positifs augmentant le signal IRM à l'endroit où ils sont. Le processus de relaxation (retour à l'équilibre) normal implique les protons et leurs propriétés magnétiques et dynamiques. Les électrons, à condition qu'ils soient célibataires, sont nettement plus efficaces dans ce processus (facteur : 658), ce qui explique l'efficacité du gadolinium qui comporte sept électrons célibataires ; la formation d'un chélate est toutefois nécessaire en raison de la forte toxicité de l'ion Gd^{3+} .

Afin d'illustrer l'apport de la chimie de synthèse et de la chimie physique à l'IRM, nous n'aborderons ici que le deuxième type d'agent de contraste. Les chélates de gadolinium ont trouvé dans un premier temps une utilisation non spécifique : ainsi leur injection par voie sanguine permet par exemple de mettre en évidence une tumeur cérébrale par l'apparition d'un excès de signal IRM à l'endroit de la tumeur. Il s'agit en fait d'une spécificité indirecte puisque la molécule de chélate ne passe pas la barrière sang/cerveau, sauf dans la tumeur où cette barrière n'est plus hermétique. Pour donner une vraie spécificité à cette molécule, il faut, par exemple, la faire interagir avec un récepteur particulier ; la saturation des récepteurs, en quantité limitée, ne permet cependant pas d'atteindre une sensibilité suffisante dans la plupart des cas. La solution consiste alors à utiliser un processus pseudo-catalytique : l'efficacité de l'agent de contraste étant conditionné par l'accès de l'eau au gadolinium, le processus consiste à bloquer chimiquement cet accès et à en effectuer spécifiquement le déblocage par une enzyme. On dispose alors d'un agent de contraste muni d'une « gâchette chimique » permettant de détecter une molécule particulière ; on parle alors d'*imagerie moléculaire* [2].

L'imagerie moléculaire représente un changement de concept par rapport à l'imagerie de diagnostic. En effet, jusqu'à présent, les techniques d'imagerie s'intéressaient principalement à la visualisation de l'effet final de la maladie. Désormais, l'imagerie moléculaire permet d'identifier les processus moléculaires qui sont à l'origine de la pathologie, ouvrant la voie à des thérapies précoces. Cette avancée, par l'identification des protéines spécifiques à l'origine du problème, s'insère parfaitement dans la perspective actuelle de la médecine personnalisée.

Un autre concept basé sur un phénomène bien connu des chimistes : le transfert d'aimantation lors d'un échange chimique (*figure 2*) est également utilisé. Cette fois, l'échange a lieu entre des protons échangeables de l'agent de contraste et H_2O . La saturation sélective des protons échangeables entraîne, d'une part, la disparition du signal des hydrogènes échangeables, et d'autre part, par échange de ces hydrogènes entre l'agent de contraste et H_2O , une diminution de l'intensité du signal de H_2O par transfert de la saturation et donc l'apparition d'un contraste en IRM. La saturation sélective consiste à envoyer suffisamment d'énergie pendant une (relative) longue durée, sous forme d'une impulsion électromagnétique, de telle façon que la bande de fréquences perturbée corresponde uniquement au signal à saturer. On parle alors d'effet « CEST » (« chemical exchange saturation transfer »). Il existe des agents CEST naturels comme la polylysine [3]. Mais pour qu'un agent de

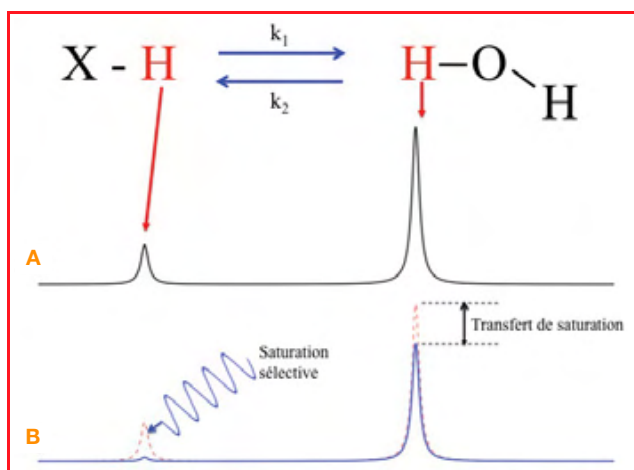


Figure 2 - Principe du transfert de saturation entre le signal des protons échangeables (X-H, par exemple NH_2) et les protons de H_2O .

a) spectre du proton ^1H sans saturation sélective ; B) spectre du proton ^1H avec saturation sélective des protons échangeables (X-H) et mise en évidence du transfert de saturation par réduction du signal de H_2O .

ce type soit efficace, il faut que la position des signaux des protons échangeables soit suffisamment éloignée du signal de H_2O dans le spectre RMN afin de pouvoir réaliser aisément une saturation sélective. Un bon moyen d'éloigner le signal des protons échangeables de celui de H_2O consiste à introduire dans la molécule qui porte des protons échangeables, un agent de déplacement chimique sous la forme d'un chélate de lanthanide. Ce processus rappellera de vieux souvenirs à ceux qui ont connu la RMN « d'avant la RMN 2D » où l'on utilisait des lanthanides pour « étaler » les spectres de RMN trop complexes ! L'ytterbium en est un bon exemple. On parle alors d'agent paraCEST, le préfixe « para » rappelant l'effet paramagnétique du lanthanide. À partir des concepts précédemment décrits, dans le cadre d'une collaboration avec notre équipe, les équipes d'Eva Toth (CBM, Orléans) et de Bernard Badet (ICSN, Gif-sur-Yvette) ont conçu un agent de contraste qui introduit dans une même molécule une « double gâchette » [4] (figure 3) : une « gâchette chimique » par l'introduction de la notion de « bras autoimmolable » qui détectera la présence d'une enzyme spécifique et une « gâchette électromagnétique » de type paraCEST qui pourra être déclenchée par une saturation sélective. La première gâchette correspond à la notion d'agent de contraste « intelligent », détecteur d'enzyme, la seconde permet de rendre l'agent actif « sur commande ». On peut ainsi obtenir aisément une image de référence en présence de l'agent de contraste qui est alors inactif. L'action électromagnétique (saturation) peut, à volonté, rendre l'agent de contraste actif afin d'enregistrer une image représentant la localisation de l'enzyme. L'obtention préalable d'une image de référence permet, par différence, de pouvoir mettre en évidence de faibles variations de contraste. En plus de la souplesse de l'expérimentation qu'elle apporte, cette technique ouvre la porte à une quantification de l'agent de contraste « déclenché » et donc de l'enzyme. La molécule qui a été conçue et synthétisée est basée sur un chélate d'ytterbium, avec un « bras » immolable terminé par une fonction qui porte la sélectivité vis-à-vis de l'enzyme à mettre en évidence et déclenche le départ du bras qui libère une fonction NH_2 dont les protons sont aptes à l'effet paraCEST (figure 3). La démonstration du fonctionnement *in vitro* du

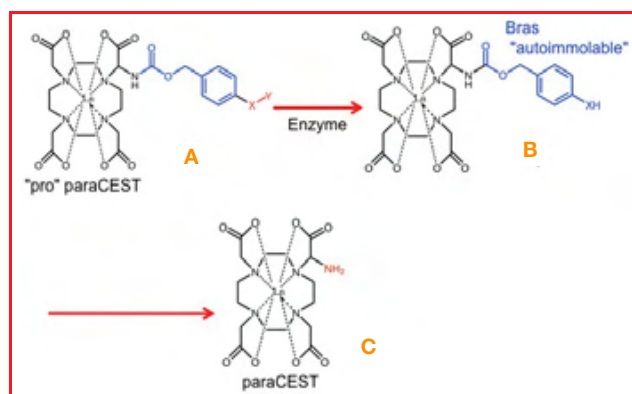


Figure 3 - Agent de contraste paraCEST « intelligent » à « double gâchette » : biochimique et électromagnétique.

A) agent de contraste non actif (Ln = ytterbium) ; B) intermédiaire instable, après interaction avec l'enzyme ; C) agent de contraste paraCEST actif, après libération du NH_2 .

Exemples d'utilisations X-Y/Enzyme cible : β -o-galactopyranoside/ β -o-galactosidase ; amide, peptide/peptidase ; ester/esterase ; sulfate/sulfatase ; nitro/réductase.

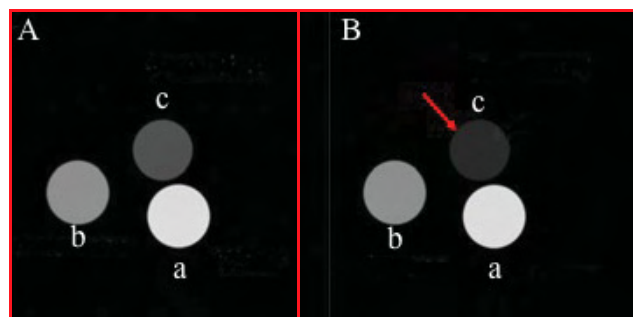


Figure 4 - Exemple de démonstration expérimentale de l'effet « double gâchette » sur l'agent de contraste décrit dans la figure 3.

Les deux images (A et B) correspondent à l'IRM de trois tubes (a, b, c) contenant : a : eau ; b : eau + agent de contraste seul (X-Y = β -o-galactopyranoside) ; c : eau + agent de contraste + enzyme (β -galactosidase). A : irradiation « off-résonance » (plutôt que de couper l'irradiation sélective, il est préférable de déplacer la fréquence d'irradiation dans une zone « déserte » du spectre) ; B : irradiation « on-résonance » (sur le signal des protons du NH_2), mise en évidence de l'effet paraCEST (le signal du tube c est plus faible).

processus est représentée dans la figure 4 : la présence de l'enzyme qui agit sur la « gâchette » biochimique est nécessaire et la saturation sélective des signaux du NH_2 provoque une nette décroissance du signal de H_2O (29 %) par transfert de saturation.

On peut prévoir que les agents de contraste « intelligents », « sélectifs », « déclenchables » provoqueront des avancées importantes en médecine diagnostique, mais aussi en chirurgie, pour donner au praticien une vision 3D du volume à opérer. Des applications sont facilement prévisibles pour le cancer, les maladies infectieuses, les phénomènes inflammatoires... La macromolécule biologiquement localisée peut être ensuite reliée au gène correspondant pour constituer l'imagerie moléculaire de l'expression des gènes.

La SRM

La SRM, quant à elle, s'apparente étroitement à la spectroscopie RMN des solutions, sauf – et le sauf est important – qu'elle permet d'obtenir un spectre RMN « classique », mais qui provient exclusivement d'un petit volume (voxel) défini à l'aide de gradients de champ magnétique au sein de l'échantillon. Lorsque l'on dit spectre de RMN classique, c'est un peu excessif et ferait bondir nos

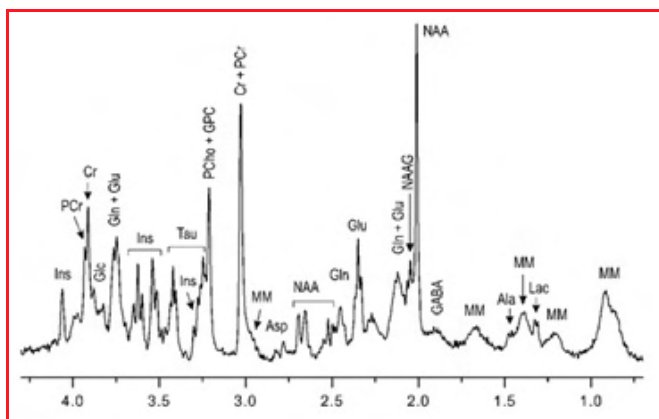


Figure 5 - Spectre ^1H du cerveau de rat vivant à 9,4 Tesla [5].

Ins : myo-inositol, PCr : phosphocréatine, Cr : créatine, Glc : glucose, Gln : glutamine, Glu : glutamate, Tau : taurine, Pcho : phosphatidylcholine, GPC : glycéro-phosphoryl-choline, MM : macromolécules, Asp : aspartate, NAA : N-acétyl-aspartate, NAAG : N-acétyl-aspartyl-glutamate, Lac : lactate.

collègues de RMN haute résolution, car l'inhomogénéité intrinsèque de l'échantillon conduit à des spectres très « élargis » (figure 5) qui contiennent systématiquement les fameuses « patates » que redoutent ces mêmes collègues ! On peut réaliser, comme en RMN « classique », des spectres du proton ^1H (moyennant la suppression sélective du signal de H_2O), des spectres du carbone ^{13}C (de préférence en utilisant des molécules exogènes marquées).

La SRM ^1H donne accès à la concentration et à la structure de métabolites en solution (concentration $\geq 0,1$ mmolaire) ; par exemple, parmi les 35 métabolites détectables dans le cerveau, on peut citer : lactate, glucose, N-acétyl-aspartate... (figure 5) [5].

On a pu constater deux évolutions principales des travaux en SRM :

- application à d'autres molécules que H_2O du principe de l'IRM : c'est-à-dire que l'on peut obtenir la répartition spatiale de différents métabolites à l'intérieur du corps. On parle d'imagerie de déplacement chimique (« chemical shift imaging », CSI) ;

- mise au point de techniques permettant d'extraire l'information contenue dans le spectre SRM : en effet, on se heurte à l'encombrement spectral en raison du nombre important de métabolites présents, encombrement dont l'effet est aggravé par la faible résolution du spectre (figure 5). Les techniques mises en œuvre ont été extraites de la RMN haute résolution : techniques d'édition (homo- ou hétéronucléaire), RMN 2D... [6].

La SRM hétéronucléaire (^1H - ^{13}C) bilocalisée

Une des dernières avancées obtenue dans l'extraction de l'information contenue dans les spectres SRM concerne l'utilisation des couplages scalaires ^1H - ^{13}C . En effet, la SRM du carbone ^{13}C est riche en informations. En

utilisant une molécule marquée au carbone ^{13}C , on peut suivre sa localisation après injection, mais également observer ses modifications de structure et donc sa métabolisation à l'intérieur de l'organisme. Il s'agit d'une information dynamique. Le principal défaut de cette technique est son manque de sensibilité, même pour une molécule marquée. Pour contourner cette difficulté, nous avons proposé de profiter de la sensibilité quatre fois supérieure du proton ^1H en réalisant une séquence d'impulsions basée sur l'excitation du carbone ^{13}C et la réception du signal au travers du proton ^1H à condition que ceux-ci soient directement liés et donc qu'il existe un couplage scalaire ^1H - ^{13}C [7]. Tout chimiste un peu familier de la RMN pense immédiatement à des expériences de transfert de polarisation de type INEPT⁽⁵⁾ ! Pour les applications *in vivo*, nous avons pu vérifier qu'il ne s'agit pas d'une bonne idée. Le transfert de polarisation supporte mal le respect très approximatif des angles de basculement de l'aimantation qui est la règle *in vivo*. Nous avons utilisé un filtre ^1H - ^{13}C , qui ne « laisse » passer que le signal des protons ^1H directement liés à des carbones ^{13}C (séquence POCE⁽⁶⁾ [7]). On bénéficie alors de la sensibilité du proton ^1H à la réception (facteur 4). La localisation de la mesure est assurée par la séquence d'impulsions PRESS⁽⁷⁾. Généralement, l'information recherchée consiste en la comparaison d'une zone saine avec une zone malade afin de faire un diagnostic ou de suivre un processus. Dans cet optique, nous avons développé une technique d'acquisition « bivoxel » basée sur la transformée de Hadamard pour séparer les signaux des deux voxels [8]. Cette technique a été appliquée à l'expérience de filtre ^1H - ^{13}C . On obtient alors un spectre filtré ^1H - ^{13}C provenant de chacun des deux hémisphères du cerveau (figure 6). Le modèle utilisé (injection localisée de quinolinat) est couramment employé dans le cadre des études sur la chorée de Huntington [7].

Il faut bien voir que l'application de cette technique n'apporte pas uniquement un gain de sensibilité : elle fournit également des informations importantes sur la métabolisation de la molécule marquée injectée, puisqu'elle est basée sur la RMN ^{13}C qui nous informe directement sur le squelette des molécules. Pour le spécialiste de SRM, le « Graal » dans l'étude du cerveau consiste à mettre en évidence les

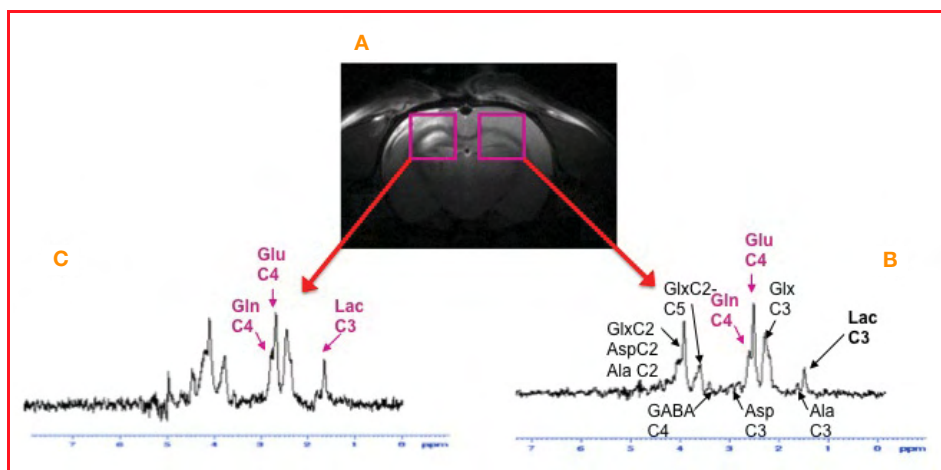


Figure 6 - Spectres bivoxels « filtrés ^1H - ^{13}C » du cerveau de rat *in vivo* [7].

A) IRM du cerveau de rat montrant les deux voxels à partir desquels sont acquis, simultanément, deux spectres. L'hémisphère gauche présente l'aspect caractéristique (zone blanche) d'une lésion excitotoxique (injection de quinolinat).

B) Spectre filtré ^1H - ^{13}C (contralateral). Les signaux sont des signaux ^1H qui ne correspondent qu'à des protons liés directement à des carbones ^{13}C (les signaux des ^1H - ^{12}C ont été éliminés). Les signaux sont donc identifiés à partir des carbones qui les portent.

C) Spectre filtré ^1H - ^{13}C (ipsilateral). On met en évidence une augmentation du lactate et une variation du rapport glutamine(C4)/glutamine(C4) dans l'hémisphère ayant subi une lésion excitotoxique.

variations séparées du glutamate et de la glutamine, car en SRM ^1H , leurs signaux sont très proches et surtout mélangés à de nombreux autres signaux (figure 5). Le filtre ^1H -(^{13}C) a permis de mettre en évidence une diminution du niveau de glutamate, qui semble montrer une sévère déficience fonctionnelle au niveau neuronal, et une stabilité du niveau de glutamine, étant entendu que la variation du glutamate correspond à la métabolisation du $[\text{U}-^{13}\text{C}]$ D-glucose. Il s'agit donc d'un effet dynamique qui a été mis en évidence, c'est une information différente et complémentaire de celle que l'on obtiendrait à partir du spectre SRM ^1H « standard » [7].

Conclusion

Nous avons tenté de mettre en évidence deux cheminement d'implication de la chimie, respectivement dans le développement de l'IRM et de la SRM. Dans l'évolution de l'IRM, la quête de sélectivité, qui est parallèle au développement du concept de « soin personnalisé » dans le sens génétique du terme, se trouve étroitement liée à la création de nouvelles molécules, de nouveaux agents de contraste, qui permettront de réellement développer une imagerie de l'expression des gènes. Les groupes de recherche en IRM se doivent désormais d'associer des chimistes à leurs travaux.

Par ailleurs, la SRM, qui est très proche de la RMN structurale, bénéficie directement des développements réalisés dans cette dernière technique. Bien souvent, les avancées en SRM sont imaginées au départ par des spécialistes de RMN en chimie qui travaillent à l'interface avec la SRM. Pour l'instant, la SRM n'a pas eu le même développement spectaculaire que l'IRM. Il y a de multiples raisons à cela, la principale étant le champ magnétique relativement faible utilisé jusqu'à présent en milieu hospitalier (1,5 T). Ces choses sont en train de changer (apparition d'imageurs à 3 et même 7 T) et nous devrions assister à un retour en force de la SRM.

Je remercie les Dr Bernard Badet (ICSN/CNRS, Gif-sur-Yvette), Philippe Bertrand (ICSN), Eva Toth (CBM/CNRS, Orléans) pour leurs conseils lors de la relecture du manuscrit.

Notes et références


(1) PET : « Positron Emission Tomography » (tomographie par émission de positions, TEP).

- (2) SPECT : « Single Photon Emission Computed Tomography » (tomographie d'émission monophotonique).
- (3) La RMN, l'IRM et la SRM agissent sur les noyaux des atomes ; le noyau de l'hydrogène est constitué par un proton, c'est pourquoi, par abus de langage, on parle plutôt de « protons » que d'hydrogènes dans ces disciplines.
- (4) T_1 : temps de relaxation longitudinal, T_2 : temps de relaxation transversal, T_2^* : temps de relaxation transversal prenant en compte les inhomogénéités.
- (5) INEPT : « Insensitive Nuclei Enhanced by Polarization Transfer ».
- (6) POCE : « Proton Observed Carbon Edited ».
- (7) PRESS : « Point RESolved Spectroscopy ».
- [1] Voir Birlirakis N., Bontems F., Guittet E., Leroy J.-L., Lescop E., Louis-Joseph A., Morellet N., Sizun C., Van Heijenoort C., La résonance magnétique nucléaire au service de la biologie structurale, *L'Act. Chim.*, **2010**, 353-354, à paraître.
- [2] Louie A.Y., Hüber M.M., Ahrens E.T., Rothbacher U., Moats R., Jacobs R.E., Fraser S.E., Meade T.J., *In vivo* visualization of gene expression using magnetic resonance imaging, *Nat. Biotechnol.*, **2000**, *18*, p. 321.
- [3] Gilad A.A., McMahon M.T., Walczak P., Winnard P.T., Raman V., Van Laarhoven H.W.M., Skoglund C.M., Bulte J.W.M., Van Zijl P.C.M., Artificial reporter gene providing MRI contrast based on proton exchange, *Nat. Biotechnol.*, **2007**, *25*(2), p. 217.
- [4] Chauvin T., Durand P., Bernier M., Meudal H., Doan B.T., Noury F., Badet B., Beloeil J.-C., Toth E., Detection of enzymatic activity by PARACEST MRI: a general approach to target a large variety of enzymes, *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2008**, *47*(23), p. 4370.
- [5] Tkáč I., Starcuck Z., Choi I.Y., Gruetter R., *In vivo* 1H NMR spectroscopy of rat brain at 1 ms echo time, *Magn. Reson. Med.*, **1999**, *41*, p. 649.
- [6] Meric P., Autret G., Doan B.T., Gillet B., Sébrié C., Beloeil J.-C., *In vivo* 2D magnetic resonance spectroscopy of small animals, *Magn. Reson. Mater. Phys.*, **2004**, *17*(3-6), p. 317.
- [7] Doan B.T., Autret G., Mispelter J., Meric P., Meme W., Montecot-Dubourg C., Correze J.-L., Szeremeta F., Gillet B., Beloeil J.-C., Simultaneous two-voxel localized 1H-observed 13C-edited spectroscopy for *in vivo* MRS on rat brain at 9.4T: Application to the investigation of excitotoxic lesions, *J. Magn. Reson.*, **2009**, *198*(1), p. 94.
- [8] Delmas F., Beloeil J.-C., Van der Sandem B.P., Nicolay K., Gillet B., Two-voxel localization sequence for *in vivo* two-dimensional homonuclear correlation spectroscopy, *J. Magn. Reson.*, **2001**, *149*(1), p. 119.



Jean-Claude Beloeil, de formation chimiste, actuellement spécialiste d'IRM/SRM, est directeur de recherche au CNRS. Il est directeur du Centre de Biophysique Moléculaire (UPR CNRS 4301) à Orléans*.

* Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS-CBM, Rue Charles Sadron, F-45071 Orléans.
Courriel : jean-claude.beloeil@cnrs-orleans.fr



Graine de Chimiste

Créée en 1991, l'association a pour objectifs d'exploiter le potentiel gestuel des enfants dès leur plus jeune âge, de les motiver à recevoir ultérieurement un enseignement scientifique, d'initier tout type de public à une démarche scientifique, de sensibiliser aux valeurs telles que le soin, la sécurité, l'organisation, l'autonomie... et de donner à chacun l'occasion de mieux comprendre le monde qui l'entoure.

La méthodologie est basée sur l'affectif, la mise en confiance et le jeu. Chacun manipule selon un protocole expérimental, il s'approprie la manipulation par les sens. Il est mis dans la peau du chimiste puisqu'il porte une blouse et se trouve responsable du matériel et des produits confiés. L'association s'adresse à tout public, particulièrement aux enfants et aux adolescents à partir de 4 ans.

Les activités se déroulent dans des établissements scolaires, de loisirs, culturels, de vacances... principalement en Île-de-France, mais aussi en province ou à l'étranger.

* Association Graine de Chimiste, Université Pierre et Marie Curie, Boîte 67, 4 place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05.
Tél./Fax : 01 44 27 30 71 – grainedechimiste@upmc.fr – www.societechimiquedefrance.fr/education/graine-de-chimiste

FR CNRS 2843

Un institut de recherche fondamentale et appliquée pour la chimie et la physique moléculaires et biomoléculaires dans le cadre de la future Université de Lorraine rassemblant 133 enseignants-chercheurs, 21 chercheurs CNRS (InC et InP), 51 ingénieurs et techniciens, 14 administratifs, 117 doctorants (Ecole Doctorale SESAMES) et 50 post-doctorants (contrat P. & M. Curie, crédits régionaux, CNRS ou ANR).

Nancy-Université :

- CRM2 (UMR 7036 - Laboratoire de Cristallographie, Résonance Magnétique et Modélisations)
<http://www.crm2.uhp-nancy.fr>
- SRSMC (UMR 7565 - Laboratoire Structure et Réactivité des Systèmes Moléculaires Complexes)
<http://www.srsmc.uhp-nancy.fr>
- LCPME (UMR 7564 - Laboratoire de Chimie Physique et Microbiologie pour l'Environnement)
<http://lcpe.cnrs-nancy.fr>

Université Paul Verlaine :

- LSMCL (EA1094 - Laboratoire de Spectrométrie de Masse et de Chimie Laser)
<http://www.univ-metz.fr>
- LPMC (EA3941 - Laboratoire de Physique Moléculaire et des Collisions)
<http://lpmc.sciences.univ-metz.fr> • http://www.geomnat.com/sitegroupe/index_fr.php
- LIMBP (EA3940 - Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique)
<http://www.limbp.univ-metz.fr>
- LPMD (EA3469 - Laboratoire de Physique des Milieux Denses)
<http://www.univ-metz.fr/recherche/labs/lpmd/>
- LCME (EA4164 - Laboratoire de Chimie et de Methodologies pour l'Environnement)
<http://www1.univ-metz.fr/recherche/labs/lcme>

Les recherches de l'Institut sont développées selon 3 axes :

- Développements Méthodologiques et Instrumentaux Multi échelles (DMIM)
- Matériaux Moléculaires et Hybrides (M2H)
- Microorganismes Macromoléculaires et Molécules pour le Vivant (M3V)

Celles-ci s'appuient sur des plates-formes expérimentales à vocation nationale et internationale :

- Plate-forme de Diffusion et Diffraction des Rayons X, Photo et nano cristallographie
- Plate-forme RMN et Imagerie
- Plate-forme de Modélisation et Calcul Quantique
- Service Spectroscopie et Microscopie des Interfaces
- Centre de Compétences Spectrométrie de Masse

Coordonnées :

Claude Lecomte • Directeur • claudel@crm2.uhp-nancy.fr

Anne Clausse • Secrétariat • anne.clausse@crm2.uhp-nancy.fr

Institut Jean Barriol • FR 2843 • CRM2 • Faculté des Sciences et Techniques • BP 70239
54506 Vandœuvre-lès-Nancy cedex

Tél. : 03 83 68 48 63 • Fax : 03 83 40 64 92 • <http://www.icpmb.univ-lorraine.fr>

Directeur : Jean-Michel LEGER

Le Laboratoire de Catalyse en Chimie

Organique regroupe environ 140 personnes :

- 33 Enseignants-chercheurs et chercheurs
- 23 Ingénieurs, Techniciens et Adjointes
- 32 Docteurs-Chercheurs post-doctoraux, Professeurs invités, Stagiaires (DEA, Métrac, DEPSUP)

L'organisation scientifique du laboratoire repose sur six thèmes scientifiques :

Électrocatalyse

B. KOKOH

Catalyse par Métaux

F. EPRON

Catalyse par Oxydes

I. BARRAULT

Fluorations & Hydrotraitements

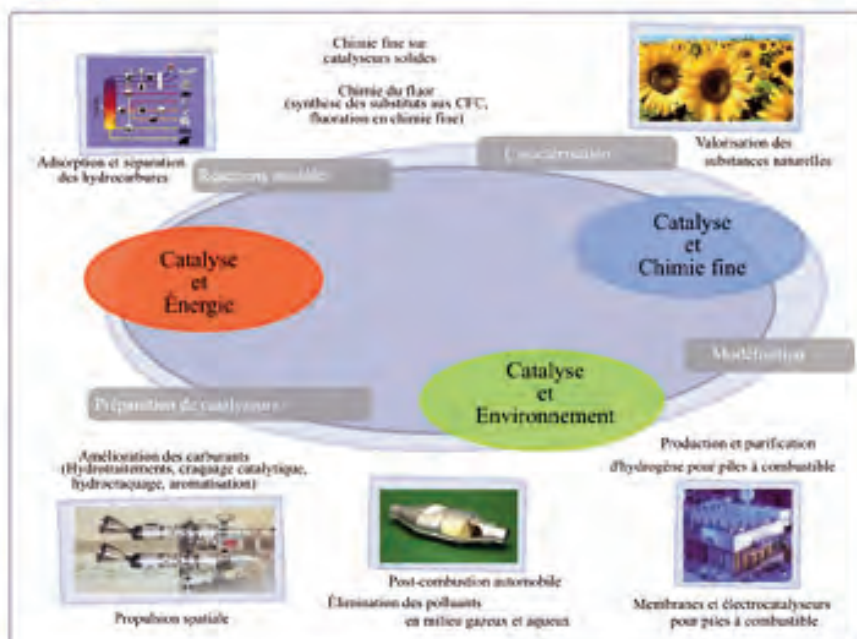
S. BRUNET

Catalyse par Zéolithes

Y. POUILLOUX

Chimie Théorique

G. FRAPPER



Contacts :

Jean-Michel LEGER Email: jean-michel.leger@univ-poitiers.fr

Secrétaire : Jacqueline François Tél. : +33 5 49 45 39 07

LACCO-UMR 6501 - B27, Rue Michel Brunet (BP 633) 86022 POITIERS FRANCE

edif
les éditions d'île de france

102 avenue Georges Clemenceau - 94700 MAISONS ALFORT

Tél. : 01 43 53 64 00 - Fax : 01 43 53 48 00

edition@edif.fr - www.edif.fr

« Un point sur » : une nouvelle rubrique pour mieux comprendre votre vie quotidienne !

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par **Jean-Pierre Foulon**, **Véronique Nardello-Rataj** et **Michel Quarton**. Cette nouvelle rubrique est lancée dans le cadre de l'Année internationale de la chimie pour mieux comprendre l'apport de la chimie dans notre vie quotidienne (hygiène, habitat, confort, santé...) grâce à des fiches courtes, utilisables notamment par les professeurs de l'enseignement secondaire. N'hésitez pas à proposer votre contribution !
Contact : bleneau@lactualitechimique.org

Les polyoléfines

Des polymères à applications textiles très particuliers

Les polyoléfines semblent *a priori* un polymère destiné à produire des sacs poubelles. Ces polymères ont toutefois un gros avantage : leur prix. Mais, outre cette caractéristique basement matérielle, ils sont très employés en raison de leurs propriétés liées à leur structure, elle-même liée à la nature chimique de la macromolécule.

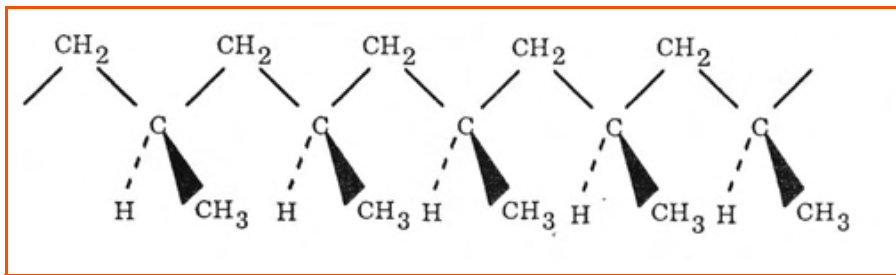


Figure 1 - Le polypropylène isotactique.

Commençons par le polypropylène. En textile, on utilise presque exclusivement le polymère isotactique (catalyse type Ziegler-Natta) ; il est filé à l'état fondu, extrudé dans une filière et étiré (figure 1). Nous verrons une seconde technique employée pour transformer directement un film en ficelles agricoles.

Avantage de ce polymère : les liaisons intermoléculaires sont faibles, donc en chauffant peu, on va très facilement l'étirer, avoir un produit « fluide » à l'état fondu, et donc pouvoir faire des fibres fines (le contre-exemple est le polyamide 6,6 qui, avec ses multiples liaisons H, s'étire plus difficilement et conduit à des fibres plus grossières). Ces fibres sont parfaitement hydrophobes et Helly Hansen a ainsi réussi à faire des sous-vêtements très chauds, toujours secs. Malheureusement, la fibre ne peut pas être teinte car ce polymère est peu cristallo-amorphe, ce qui signifie que l'on ne peut pas le gonfler en zones amorphes en conservant une structure mécaniquement solide. On peut toutefois incorporer lors du filage des pigments bleus par exemple, mais il faut alors faire une grosse commande, d'où du bleu et du blanc. Avec des fibres très fines, on emprisonne beaucoup d'air, d'où

l'isolation ; les capillaires fins favorisent le drainage de l'humidité (la fibre est plus ou moins recouverte de tensioactif) et l'eau n'ayant aucune influence sur les caractéristiques mécaniques, le complexe fibres/air ne s'écrase pas et conserve ainsi son caractère isolant.

Mais en raison de sa polymérisation avec un système Ziegler-Natta, ce polypropylène (PP) se dépolymérise très facilement à la lumière solaire, d'où une nouvelle idée : si on utilisait cette propriété pour faire des « agrotexiles » ? L'idée est la suivante : au printemps, lorsque la plante commence à pousser, recouvrons-la d'un voile de non-tissé en PP. Ainsi, nous reproduisons une serre autour de la plante, avec un maintien au chaud la nuit par effet de serre. Mais la plante pousse et le

temps devient plus chaud... Qu'à cela ne tienne, le soleil « dépolymérise » le PP, rejetant du propylène dans la nature (figure 2). Par contre, le catalyseur de dépolymérisation est le catalyseur Ziegler-Natter, et un PP, fait par voie radicalaire, ne donnera pas cette dépolymérisation. Un produit de petit degré de polymérisation (DP) va ainsi très vite disparaître. Nous retrouverons le PP un peu plus loin pour la ficelle agricole.

Ce PP a également été proposé pour faire les blouses des petits écoliers, ce qui leur permet de ne pas se tacher avec la gouache ou autres produits sucrés contenus dans

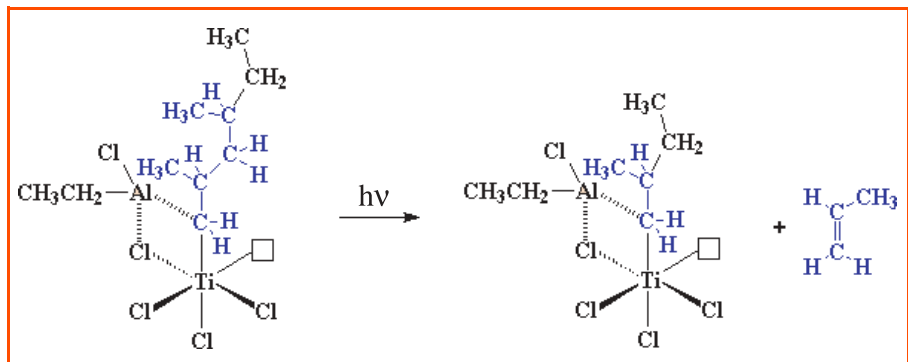


Figure 2 - Photodépolymérisation du polypropylène isotactique.

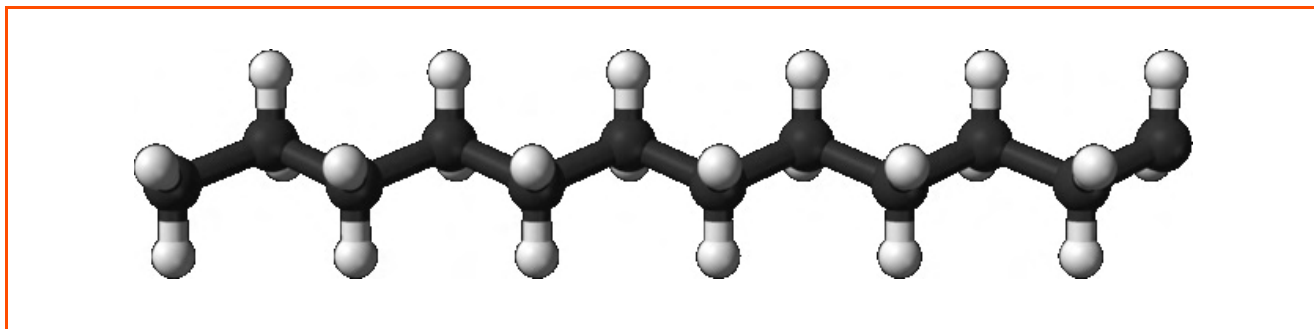


Figure 3 - Macromolécule de polyéthylène haute densité.

leur goûter. Oui, on met la blouse dans l'eau et tout part ! Mais lorsqu'on met dans la même lessive des bleus de travail très gras et des blouses en PP, ces dernières vont dissoudre les produits gras qui resteront dedans !

Prenons maintenant une feuille de PP isotactique et rayons-la avec des molettes dans le sens de l'étirage. Puis étirons : les macromolécules sont disposées dans le sens de l'étirage. Les rayures initient des ruptures et en réétirant cette feuille, on va voir apparaître des fibres, certes plus grossières que les fibres extrudées, mais individuelles et très longues. En les regroupant, on obtient directement de la ficelle agricole. Oui, mais elle ne résiste pas aux UV... Qu'à cela ne tienne : on va incorporer des anti-UV au polymère, d'où sa couleur noire.

Le polyéthylène (PE) permet quant-à-lui de faire des fibres remarquables, justement par absence de CH_3 latéral du PP : le Dyneema®. En effet, dans le PE, les

macromolécules parallèles vont être très proches les unes des autres, d'où des interactions supérieures en moyenne à ce qu'elles sont dans le PP (figure 3).

Cette fibre est produite en filant un PE haute densité (donc une macromolécule absolument linéaire) de très haut poids moléculaire (UHMWPE), dont la masse molaire est supérieure à 2×10^6 ou DP_n est supérieur à 100 000. Un DP si élevé avec des macromolécules linéaires absolument sans défaut entraîne la multiplication de liaisons intermoléculaires, d'où le module de traction très élevé. Le défaut de cette fibre est évidemment sa mauvaise tenue à la chaleur, car comme toujours avec les polyoléfines, les liaisons intermoléculaires sont faibles, bien qu'elles soient nombreuses. Ces molécules étant très longues et très linéaires, on peut obtenir à l'étirage à chaud une structure avec des molécules très parallèles. Le matériau a une masse volumique faible ($0,97 \text{ g/cm}^3$), ce qui fait que certes l'acier a un module d'Young double ($E_{\text{acier}} \approx 200 \text{ GPa}$ et UHMWPE de l'ordre de 100 GPa), mais pour une masse donnée, il est bien préférable d'utiliser un produit en Dyneema® ou similaire.

C'est ainsi que l'on confectionne des gilets pare-balles avec cette fibre. Par contre – et cela est un problème très général des polymères –, ils fluent très facilement. Les étudiants, voyant une courbe contrainte-déformation linéaire, pensent que tout ce qui est linéaire est réversible. Il ne faut donc surtout pas employer ces fibres pour faire des câbles de pont suspendu.



Grâce au Dyneema®, on obtient par exemple des cordes particulièrement résistantes (www.gunsails.co.uk).

Pour aller plus loin

- Rault J., *Les polymères solides - Amorphes, élastomères, semi-cristallins*, 2002, Cépaduès Éditions.
- G'Sell C., Haudin J.-M. (eds), *Introduction à la mécanique des polymères*, 1995, INPL Éditions.
- Horrocks A.R., Anand S.C. (eds), *Handbook of technical textiles*, 2000, CRC Press.
- Ugbohue S.C.O. (ed.), *Polyolefin fibres: Industrial and medical applications*, 2009, CRC Press.
- High-performance fibres, *Textiles Progress Series*, 1993, 25(3/4).
- Eldib A., Walther R., Advanced fibres for personal protective clothing, *Tech. Textiles Int.*, juin 1992, p. 68.
- Young S.A., Dyneema - the strongest fibre in the world, *Tech. Textiles Int.*, mai 1992.
- Koerner R.M., Lord A.R. Jr., Halse Y.H., Long-term durability and aging of geotextiles, *Geotextiles and geomembranes*, 1988, 7(1-2), p. 147.

Cette fiche a été préparée par **Pierre Viallier** et **Florence Dieval**, École Nationale Supérieure d'Ingénieurs Sud Alsace (ENSISA), 11 rue Alfred Werner, F-68096 Mulhouse Cedex. Courriel : florence.dieval@uha.fr

Recherche et développement

Bon 50^e anniversaire au Système international des unités !

L'année 2010 a marqué le 50^e anniversaire de l'adoption du Système international des unités (« International system of units ») et du symbole SI pour le représenter par la Conférence générale des poids et mesures lors de son meeting en octobre 1960. Ce système, devenu la référence internationale, est pourtant en constante évolution. Et actuellement, les définitions de quatre des sept unités de base sont à l'étude : le kilogramme, l'ampère, le Kelvin et la mole.

- Pour en savoir plus sur l'histoire du SI : Mills I.M., *Chemistry International*, 2010, 32(6). www.iupac.org/publications/ci/2010/3206/1_mills.html

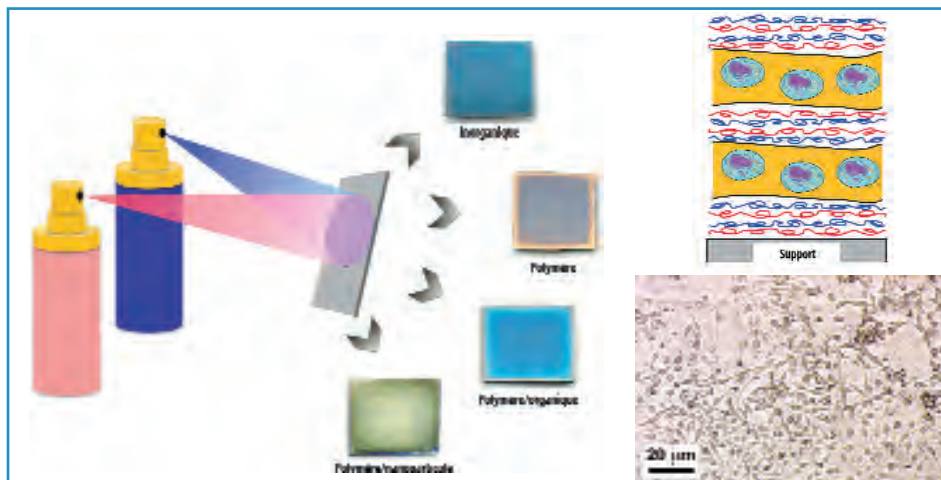
L'IUPAC invite les jeunes chimistes au congrès de Porto Rico

Le 43^e congrès de l'IUPAC* se déroulera du 30 juillet au 7 août 2011, à San Juan (Puerto Rico) autour du thème « Chemistry bridging innovation among the Americas and the world ». Il s'inscrit comme un événement majeur de l'Année internationale de la chimie. Dans ce cadre, l'IUPAC encourage la participation de jeunes chimistes à ce congrès et a pris l'initiative de décerner différents prix d'un montant allant jusqu'à 1 500 dollars pour couvrir les frais de voyages, d'inscription et de séjour. Les lauréats pourront y présenter un poster ou une présentation orale de leurs travaux scientifiques. Ces jeunes chimistes peuvent être issus de l'Université, d'instances gouvernementales ou de l'industrie. Ils doivent avoir soutenu une thèse depuis moins de cinq ans.

- * Union internationale de chimie pure et appliquée.
- Date limite de réception des dossiers : 28 février 2011. www.iupac.org/publications/ci/2010/3206/iw5_youngchemists.html

Une vaste gamme de nano-revêtements en quelques « pschitt » !

Aussi simples que ceux des parfums : des sprays pour recouvrir facilement des surfaces de nano-revêtements aux propriétés optiques, électroniques, biologiques... Des chercheurs sont parvenus à améliorer et étendre leur technique de dépôt « couche par couche », conduisant au développement d'un très large panel de nano-revêtements aux applications nouvelles et variées qui ne manqueront pas d'intéresser les industriels [1].



À gauche : préparation de couches minces organique, inorganique ou hybride de qualité optique par pulvérisation simultanée. À droite : représentation schématique (en haut) et image (en bas) d'une « multicouche vivante » (film contenant des couches avec des cellules) obtenue en combinant la pulvérisation alternée (couches de polymères rouges et bleues) et la pulvérisation simultanée (couches jaunes contenant les cellules). © Decher/Schaaf/Voegel/Félix.

Lentilles de contact, voitures, casseroles antiadhésives ou autocollants : de nombreux objets de la vie quotidienne utilisent des revêtements fonctionnels spécifiques. Il y a plus d'une quinzaine d'années, Gero Decher⁽¹⁾ a inventé une méthode originale de dépôt de nanomatériaux sous forme de couches minces. Le principe de cette technique consiste simplement à « empiler », avec une précision nanométrique, des couches dont la structure et les fonctionnalités chimiques sont contrôlées par la séquence et la nature des constituants incorporés dans le film (polymères, pigments, protéines, particules...). Cette méthode « couche par couche » permet de fabriquer des matériaux dotés de propriétés extrêmement variées. Peu coûteux et peu polluant, ce procédé figure dans le classement des dix résultats les plus importants de ces dix dernières années dans le domaine de la chimie.

Récemment, les équipes de chimistes et de physico-chimistes menées par Gero Decher et Pierre Schaaf de l'Institut Charles Sadron du CNRS, en collaboration avec celle de Jean-Claude Voegel du Laboratoire de biomatériaux et ingénierie tissulaire (Inserm/Université de Strasbourg), viennent de rendre cette méthode de dépôt encore plus puissante et facile à appliquer. Initialement, la technique nécessitait des trempages successifs dans différents liquides et des temps de dépôts importants. Aujourd'hui, grâce à deux flacons de vaporisation, les scientifiques réussissent à vaporiser simultanément deux liquides sur une surface à recouvrir. Le gain de temps et les avantages logistiques sont considérables.

Mieux encore : cette méthode originale s'applique à toute une gamme de nano-revêtements, y compris des classes

complètement nouvelles de matériaux, comme par exemple des films purement inorganiques. Ainsi, la gamme déjà importante d'applications de ces couches minces s'est élargie. Les nano-revêtements obtenus par ces différentes méthodes de dépôt ont des applications en science des matériaux : diodes électroluminescentes, piles à combustible, cellules photovoltaïques, revêtements anticorrosion, écrans flexibles, membranes de séparation, etc. Par ailleurs, l'introduction au sein de ces films de molécules biologiquement actives (peptides, enzymes, médicaments, protéines, ADN, cellules, etc.) conduit à des nano-revêtements ayant de nombreuses applications dans le domaine des sciences de la vie : biocompatibilité des implants, préparation de pansements, ingénierie tissulaire, transfection génique, vecteurs pharmaceutiques, biocapteurs... Ce sont autant d'applications susceptibles d'intéresser les industriels cherchant à réduire leurs coûts de production, à s'investir dans le développement durable de leurs produits et à étendre leurs palettes de produits. Au final, cette méthode innovante de nano-assemblage permet d'envisager la préparation d'un grand nombre de (bio)matériaux ou de produits encore inexistantes.

[1] Lefort M., Popa G., Seyrek E., Szamocki R., Félix O., Hemmerlé J., Vidal L., Voegel J.-C., Boulemedais F., Decher G., Schaaf P., Spray-on organic/inorganic films: A general method for the formation of functional nano- to microscale coatings, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49(52), p. 10110.

(1) Le professeur Gero Decher, chercheur à l'Institut Charles Sadron du CNRS, s'est vu décerner le 13 septembre 2010 le prix de la société Rhodia à la conférence annuelle de l'European Colloid and Interface Society qui s'est tenue à Prague (voir www.ecis-web.eu/rhodia.htm).

• Source : CNRS, 23/11/2010.

Un catalyseur plus propre et plus efficace pour les plastiques

Les réactions de polymérisation ou d'hydrogénation d'hydrocarbures, réactions fondamentales dans de nombreux processus industriels pour les plastiques, nécessitent la plupart du temps des catalyseurs qui sont soit coûteux car constitués de métaux nobles (platine, rhodium...), soit polluants (métaux comme le nickel ou le chrome). Des chercheurs de l'Unité de catalyse et de chimie du solide (CNRS/Université Lille 1) et du laboratoire Chimie, Catalyse, Polymères et Procédés (CNRS/Université Lyon 1 /CPE Lyon) viennent de mettre au point une méthode de synthèse qui génère, par le biais de réactions très simples et dans des conditions de mise en œuvre aisées (moins d'une atmosphère de pression d'hydrogène, avec un chauffage à 350 °C), un catalyseur de polymérisation ne comportant pas de métal de transition, à partir d'alumine, réactif peu onéreux, très répandu et non polluant [1]. Grâce à ce catalyseur, ils ont pu générer dans des conditions douces du polyéthylène, matériau thermoplastique qui trouve des applications dans des domaines aussi variés que le biomédical (prothèses), la production de fibres résistantes, ou les revêtements de skis.

Mieux encore, en réalisant des expériences complexes de RMN du solide⁽¹⁾, ils ont mis pour la première fois en évidence la présence d'entités de surface particulièrement réactives, des hydrures d'aluminium (Al-H). Grâce à des méthodes de corrélations qui jouent le rôle de filtres du signal RMN, à la fois pour les noyaux aluminium et proton, cette technique spectroscopique particulièrement puissante a permis de mieux comprendre la structure locale des centres actifs, et de montrer que ces espèces étaient à l'origine de la réactivité exceptionnelle de ce catalyseur.

Ces travaux marquent un pas dans la recherche de nouveaux catalyseurs toujours plus efficaces et plus propres. Reste maintenant à étudier leur efficacité dans d'autres grandes réactions catalytiques liées aux oléfines, composés qui peuvent être obtenus à partir des ressources pétrolières, mais aussi de la biomasse.

(1) Ce travail a été réalisé dans le cadre de la Fédération TGIR Très Hauts Champs (Très Grande Infrastructure de Recherche) auquel est associée l'Université de Lille 1 et qui permet aux chercheurs de bénéficier de l'accès à des champs magnétiques intenses sur une plateforme de spectromètres RMN unique en Europe pour la caractérisation de la structure des matériaux à l'échelle atomique.

[1] Mazoyer E., Trébosc J., Baudouin A., Boyron O., Pelletier J., Basset J.-M., Vitorino M.J., Nicholas C.P., Gauvin R.M., Taoufik M., Delevoye L., Heteronuclear NMR correlations to probe the local structure of catalytically active surface aluminum hydride species on γ -alumina, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49(51), p. 9854.

• Source : CNRS, 18/11/2010.

Industrie

2010 : une année mitigée pour la chimie française

Depuis mi-2009, la production de l'industrie chimique en France s'est régulièrement redressée pour enregistrer une forte progression en 2010 par rapport à la même période de 2009 (+ 12,7 % en cumul à fin septembre). Globalement, l'activité a tout juste retrouvé les niveaux d'avant la récession (- 1 % au 3^e trimestre 2010 par rapport au même trimestre de 2008), grâce à la fin du déstockage dans l'ensemble de la filière, au retour d'une demande significative de la part des secteurs clients, l'automobile en tête, et à la forte croissance dans les économies émergentes. La reprise n'a toutefois pas été uniforme et reste fragile. De nombreux secteurs ne rattraperont pas les pertes de volume dues à la crise avant 2012, voire jamais, d'autant qu'un ralentissement est en cours et que les mouvements sociaux survenus au mois d'octobre ont eu des conséquences significatives sur des pans entiers du secteur.

Un retour de la demande extérieure. La reprise mondiale a constitué un soutien significatif, tant sur les marchés européens que sur les marchés tiers tirés notamment par la forte demande chinoise. En première partie de l'année 2010, les entreprises européennes ont également pu profiter de la faiblesse de leur monnaie. Les exportations de produits chimiques depuis la France, qui représentent 63 % du chiffre d'affaires du secteur, ont ainsi augmenté de plus de 16 % en 2010 par rapport à 2009 (cumul à fin septembre).

Une activité en hausse dans la majorité des secteurs. L'embellie de la production a été très nette dans les secteurs amont de la chimie, ceux qui

avaient chuté les premiers et qui par effet de rebond ont enregistré des taux de croissance plus élevés. Dans certains secteurs, la dynamique a toutefois été limitée par des arrêts techniques, certains prévus et d'autres survenus au redémarrage d'unités après la crise. Ces difficultés ont entraîné notamment des tensions sur l'offre en monomères et en polymères. L'activité des secteurs des engrais et des produits phytopharmaceutiques s'est améliorée grâce à la remontée des prix agricoles et à des conditions climatiques favorables. Ce contexte positif a toutefois juste permis de retrouver les niveaux de production de 2006-2007, la crise ayant effacé deux bonnes années d'activité. Le retour de la demande est plus contrasté dans les spécialités chimiques. Les marchés du bâtiment et des travaux publics encore déprimés en 2010 sont plus lents dans la reprise. La relance du secteur automobile, l'emballage, l'agroalimentaire ou l'hygiène-beauté ont par contre stimulé la production des spécialités chimiques (peintures, vernis, colles et autres produits chimiques industriels). La reprise des volumes pourrait se prolonger sur la deuxième partie de 2010 et début 2011, la visibilité restant faible compte tenu des tensions sur la disponibilité et le coût des matières premières et sur des commandes clients très court terme, en conséquence en partie de la loi LME (Loi de modernisation économique). Le secteur des savons, parfums et produits d'entretien a repris le chemin d'une croissance soutenue grâce à la demande dynamique des marchés extérieurs et aux lancements de nouveaux produits bien axés sur les demandes des consommateurs. Le rythme devrait se modérer en 2011 pour retrouver une croissance tendancielle.

Un ralentissement se profile accentué par les mouvements sociaux en France. Passés les effets des plans de relance des différents gouvernements, de la prime à la casse automobile et du restockage, la bonne tenue des marchés a commencé à s'effriter, entraînant une modération de la demande adressée à l'industrie chimique dès le

Évolution en volume, en % par an	2008	2009	Est. 2010	Prév. 2011
Chimie de base	- 5,8	- 10,8	7,5	2,4
Chimie minérale	- 8,7	- 21,2	9,2	2,2
Chimie organique	- 4,9	- 8,7	7,1	2,5
Spécialités chimiques	0,5	- 14,4	5,7	2,7
Savons, parfums, produits d'entretien	1,3	- 5,9	14,7	4
Industrie chimique en France	- 1,2	- 9,7	9,8	2,4

début du 3^e trimestre 2010. Par ailleurs, les grèves survenues en France (réformes des retraites et du Grand Port Maritime de Marseille, GPPM) ont fortement perturbé l'activité de l'industrie chimique. Pour faire face à cette situation, les industriels de la chimie ont été contraints de prendre des mesures d'urgence qui auront des effets sur les résultats et les trésoreries, notamment des PME-PMI, alors qu'elles sortaient à peine de la crise. Les réductions ou arrêts de production représentent au total (raffineries, GPMM) une perte de chiffre d'affaires de plusieurs centaines de millions d'euros pour l'industrie chimique en France, et de plus de 600 M€ cumulés pour les seules exportations de produits chimiques à partir du GPMM (qui représente à lui seul 10 % des exportations de produits chimiques de la France).

Une croissance modeste en 2011. Pour cette année, le ralentissement amorcé de l'activité économique et la reprise difficile dans certains secteurs clients ont renforcé le manque de visibilité. Ainsi, après une croissance estimée à 9,8 % en volume en 2010, l'industrie chimique en France devrait progresser à un rythme plus modéré de 2,4 % en 2011.

• Source : UIC, 22/11/2010.

Enseignement et formation

8^e Village de la Chimie

Les **vendredi 11 et samedi 12 mars** prochains, l'UIC Île-de-France et l'AFi24 (organisme de formation d'apprentis aux métiers de la chimie et de la biologie) organisent, en partenariat avec les entreprises et les établissements de formation, le Village de la Chimie, des Sciences de la Nature et de la Vie. Cette rencontre annuelle est destinée aux collégiens, lycéens, étudiants professionnels des entreprises et enseignants désirant découvrir les métiers et les formations de la chimie. De nombreux stands vous y attendent et plusieurs conférences sont également au programme.

• Parc floral de Paris, entrée libre.
Renseignements et inscriptions : www.villagedelachimie.org

Environnement

Pollutec 2010

Le salon Pollutec est toujours un événement. La version 2010 (24^e édition) qui s'est tenue à Lyon du 30 novembre au 3 décembre dernier, n'a pas dérogé. Plus de 2 500 exposants dans plus de 100 000 m³ ont attirés plus de 75 000 visiteurs. C'est bien la preuve que les questions de gestion de l'environnement, qui sous-tendent une activité économique importante, sont aussi des champs d'extension pour nombre d'industriels. L'eau et les déchets mobilisant plus de la moitié des exposants, on voit bien la pression de la société se traduire par l'afflux d'une forte clientèle – industriels et collectivités. On notera deux évolutions cette année. D'abord une forte présence d'institutionnels du monde de la recherche – seize pôles de compétitivité, universités, ainsi, au demeurant, que la présence d'un stand de nos collègues de la FFC qui attirait son public grâce à notre belle revue, *L'Actualité Chimique*, et à la collection de livres « La chimie et... ». Leur présence était là pour rappeler l'évidence que la chimie n'est jamais bien loin



STAGES 2011

- Méthodes de piégeages d'ions : sous basse résolution pièges 2D et 3D et sous très haute résolution FT-MS 21 au 25 février
- Outils de caractérisation de particules colloïdales 8 au 11 mars et 7 au 10 juin
- Couleur : origine, physique et modélisation 10 et 11 mars
- Rhéologie pratique 14 au 16 mars
- MicroFluidique et microFabrication. Applications en sciences de la vie 21 mars
- Mesures d'impédances appliquées à l'électrochimie niveau 1 21 au 25 mars
- Le mouillage 22 mars
- Colloïdes et nanoparticules 23 mars
- Formulation et manipulation de microcapsules 24 mars
- Adhésion d'objets mous 25 mars
- Chromatographie en phase gazeuse 10 et 11 mai
- Modélisation et chimiométrie 16 au 19 mai
- RMN organique et bioorganique 23 au 27 mai
- Couplage chromatographie liquide - spectrométrie de masse et électrophorèse capillaire - spectrométrie de masse 13 au 17 juin
- Initiation à la chimie quantique pour la CAO de molécules et de matériaux 20 au 23 juin
- Utilisation d'enzymes en sythèse organique 27 au 29 juin

Inscriptions : 01 53 10 43 20

Stages sur mesure : chantal.viger@upmc.fr

Services personnalisés d'accompagnement à la reprise d'études et à la VAE : fc.reva@upmc.fr

www.fc.upmc.fr



Formation continue

UPMC
SORBONNE UNIVERSITÉS

lorsqu'il s'agit d'environnement. Ces acteurs soutenaient l'introduction d'une thématique nouvelle à Pollutec sur « Recherche, innovation, financement » qui ne manquera pas d'intéresser les start-up et les laboratoires. D'un autre côté, il faut souligner l'importante ouverture internationale avec de très beaux pavillons, par exemple de l'Allemagne, des États-Unis et du Chili. Conférences entre les stands d'exposition, colloques en espaces réservés, visites officielles, nul doute que cet événement remarquable (en particulier par la performance que constitue son organisation) ne contribue à promouvoir toujours plus l'omniprésence des préoccupations environnementales, non plus chez les écologistes de profession, mais bien au cœur de la société.

Paul Rigny

ChemSuD reçoit

Le Prix des techniques innovantes pour l'environnement 2010

Ce prix récompense les travaux de recherche publique pouvant faire l'objet d'application ou de développement industriel à court et moyen termes. Il a été attribué lors du salon Pollutec par l'Ademe en partenariat avec plusieurs rédactions spécialisées (*InfoChimie Magazine*, *Environnement Magazine Hebdo*, *Environnement et Technique*, *Green News Techno* et *Mesures, Hydroplus*).

Le premier prix 2010 a été remis à Sylvain Caillol et la Chaire ChemSuD* dans la catégorie matériaux, pour les travaux concernant de « nouvelles résines époxy biosourcées non toxiques ». Ces travaux ont été menés avec Bernard Boutevin, au sein de l'équipe Ingénierie et Architecture Macromoléculaire de l'Institut Charles Gerhardt de Montpellier (UMR 5253), en collaboration avec Hélène Fulcrand de l'équipe Sciences pour l'CEnologie de l'INRA Montpellier, et ont donné lieu à des collaborations industrielles.

* La Chaire Européenne de Chimie Nouvelle pour un Développement Durable, ChemSuD, est localisée à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier (ENSCM). Elle a été créée par son président fondateur, François Guinot, avec le soutien du CNRS, de l'ENSCM et de la Région Languedoc-Roussillon, sous le haut patronage de l'Académie des technologies. C'est un lieu d'échanges, de rencontres, d'enseignement et de recherche pour l'émergence et le développement d'une chimie nouvelle, propre à concilier la co-évolution harmonieuse de l'homme et de la planète.

• Contact : Sylvain Caillol, ENSCM, 8 rue de l'École Normale, F-34296 Montpellier. sylvain.caillol@enscm.fr, www.chemsud.fr

Appel à projets pour l'amélioration de la qualité de l'air

Dans le domaine de l'amélioration de la qualité de l'air, l'Ademe a pour objectif de promouvoir des actions, des pratiques et des technologies innovantes, tout en respectant des approches multicritères combinant des enjeux énergétiques et environnementaux. Dans ce cadre, les actions de l'Ademe en matière de réduction des émissions de polluants atmosphériques à la source portent sur l'amélioration des connaissances sur les émissions et leurs sources, sur le développement et la dissémination de technologies sobres et propres, et sur la connaissance des liens entre émissions/qualité de l'air et impacts environnementaux.

L'appel à projets « Connaissances, Réduction et Traitement des Émissions dans l'Air » (CORTEA) cible des travaux dont l'objectif est d'améliorer la connaissance des émissions de polluants dans l'air et de développer des solutions de prévention et de traitement de ces émissions. Plus précisément, il se donne pour ambition de contribuer à l'amélioration des connaissances des facteurs d'émissions des polluants, des émissions de polluants et de leurs précurseurs, de leurs formations/transformations dans le champ proche de la source en situation réelle (notamment les caractéristiques physiques et chimiques des particules/nanoparticules), et aussi au développement, que ce soit au stade de la recherche industrielle ou du développement expérimental, de solutions de réduction des émissions (substitution, prévention, traitement).

Les substances sont les particules fines et leurs précurseurs, en particulier l'ammoniac et les oxydes d'azote provenant de l'agriculture, les nanoparticules, des substances toxiques prioritaires (telles que les BTEX, les solvants chlorés, le formaldéhyde et certains polluants organiques persistants hors pesticides), le NO₂ des transports et les gaz fluorés.

• **Date limite de réception des dossiers :** 25 février 2011.
www2.ademe.fr/servlet/getDoc?cid=96&m=3&id=72854&p=1

Chimie et vie quotidienne

Conférences expérimentales : des expériences pour le grand public

De janvier à décembre, l'Espace des sciences Pierre-Gilles de Gennes propose des conférences gratuites et ouvertes à tous sur des thèmes divers.



Cette année, elles seront bien sûr axées autour de la chimie, mais souvent aux frontières avec d'autres disciplines.

Rendez-vous donc un lundi par mois à 18 h 30 ! Au programme :

- 7 février : « La radiochimie, de Marie Curie à nos jours » (F. Goutelard, I. Laszak, P. Fichet, C. Cruchet, CEA) ;
- 14 mars : « Les malices de plic et ploc, gouttes et perles en mouvement » (D. Quéré, ESPCI ParisTech, et E. Lorenceau, Univ. Marne-la-Vallée) ;
- 28 mars, **conférence exceptionnelle** : « De la matière à la vie : chimie ? Chimie ! » (J.-M. Lehn, prix Nobel de chimie, Collège de France) ;
- 4 avril : « À vos papilles : les goûts de l'eau » (D. Benanou, Veolia Environnement, et A. Bruchet, Suez Environnement) ;
- 16 mai : « Lumières et couleurs » (J. Livage, C. Rosticher, F. Colbeau-Justin et G. Muller, Collège de France) ;
- 6 juin : « Matériaux et chimie supramoléculaires » (L. Leibler, F. Tournilhac et I. Iliopoulos, ESPCI ParisTech) ;
- 27 septembre : « Un micro-billard à cellules pour combattre le cancer » (J.-L. Viovy, L. Malaquin, F.-D. Delapierre et J. Autebert, Institut Curie) ;
- 17 octobre : « Voir les cellules parler : de Galvani aux ultramicroélectrodes » (C. Amatore et F. Lemaitre, ENS) ;
- 7 novembre : « L'électricité, fille du Soleil » (D. Lincot et S. Haller, Chimie ParisTech) ;
- 5 décembre : « Chimie des atmosphères planétaires » (B. Bezard et J.-M. Reess, Observatoire de Paris).

Et dans le cadre de **LitteraSciences**, où la comédienne Micheline Uzan présente des lectures choisies avec les conférenciers, vous retrouverez :

- 30 mai : « Le miracle des trous » (G. Férey, Univ. Versailles-Saint-Quentin) ;
- 10 octobre : « Marie Curie et son temps » (H. Langevin-Joliot, Institut de physique nucléaire d'Orsay) ;
- 21 novembre : « La chimie des processus biologiques » (M. Fontecave, Collège de France).

• ESPCI ParisTech, 10 rue Vauquelin, Paris 5^e (amphithéâtre Langevin).
Entrée libre dans la limite des places disponibles.
www.espci-paristech.fr/esp

Livres



P.G. de Gennes' impact on science Vol. I - Solid state and liquid crystals Vol. II - Soft matter and biophysics

J. Bok, J. Prost, F. Brochard-Wyart (eds)
184 et 164 p., 65 € les 2 vol.
World Scientific, 2009

Ces deux volumes retracent, sous la forme de chapitres écrits par des collaborateurs et amis, le parcours scientifique de Pierre-Gilles de Gennes.

Jacques Friedel évoque en premier ses travaux sur le magnétisme et la supraconductivité. Il mentionne ses contacts avec les grands physiciens des années 50, en particulier Casimir, alors directeur scientifique de Philips. C'est ce dernier qui a éveillé l'intérêt de de Gennes envers la recherche industrielle, intérêt jamais démenti ensuite. Guy Deutscher montre dans le chapitre suivant comment un article sur la supraconductivité écrit en 1963 a permis d'expliquer des expériences sur les cuprates, découverts trente ans après. Julien Bok clôt la description de ces travaux sur la supraconductivité en présentant un article très récent (2007). Dès la fin des années 50, de Gennes commence à s'intéresser aux milieux aléatoires et à la percolation. Étienne Guyon, Jean-Pierre Hulin et Stéphane Roux évoquent son rôle moteur dans le domaine en commentant un article de 1976 dans *La Recherche*. Ses travaux récents sur les « supersolides » (2007) sont exposés par Sébastien Balibar. On voit ainsi que de Gennes n'abandonne jamais un sujet de recherche ; il y revient systématiquement dès qu'il a une idée nouvelle.

Après les premiers travaux sur les solides, de Gennes s'est tourné vers ce que nous appelons à présent la « matière molle », ouvrant ainsi un vaste domaine de recherche aux physiciens. Pawel Pieranski commente ses travaux sur les cristaux liquides nématiques, de Gennes ayant créé de toutes pièces à l'époque une théorie hydrodynamique de ces milieux. Tom Lubenski commente ses idées sur la transition nématique-smectique A, transition encore incomplètement comprise à l'heure actuelle.

Dans le deuxième volume, Thomas Witten décrit la genèse de la découverte

du « théorème $n = 0$ ». Il s'agit d'une analogie révolutionnaire faite par de Gennes entre les polymères et les phénomènes critiques à dimensionnalité zéro du paramètre d'ordre. Ce fut le point de départ de l'introduction des lois d'échelle dans la physique des polymères, qui a complètement renouvelé le domaine. Puis, Michael Rubinstein décrit la genèse du concept de « reptation », fondamental pour expliquer le comportement rhéologique des polymères. Philip Pincus et Omar Salem décrivent les notions introduites par de Gennes pour comprendre la conformation des chaînes de poly-électrolytes, en particulier la « longueur de persistance électrostatique ». Karine Guervorkian et Françoise Brochard-Wyart présentent ses idées pionnières sur les polymères en milieu confiné, idées présentement étendues avec bonheur à la biophysique. Les travaux de de Gennes sur l'adhésion et la friction sont évoqués par Hugh Brown. Ces approches ont mené naturellement de Gennes à s'intéresser plus tard à l'adhésion cellulaire, ce que commente Pierre Nassoy. On voit ainsi émerger tout un domaine où le physicien va apporter de réelles avancées au biologiste. Le volume se termine par un chapitre de Lydéric Bocquet sur un des domaines favoris de de Gennes, le mouillage, où son impact a été également considérable.

Comme le signale Jacques Prost dans l'introduction, certains aspects de l'immense activité scientifique de de Gennes sont absents des deux volumes, en particulier ses travaux dans des domaines plus liés à la chimie, son impact dans l'industrie et son rôle de communication en science. Je me permettrais ici une petite digression sur ses travaux en physico-chimie. De Gennes a par exemple toujours été intéressé par les films de savon, et plus tard par les mousses et les émulsions, mais les tensioactifs lui posaient problème. Il disait avec raison que rajouter un seul CH_2 dans la chaîne hydrophobe d'un tensioactif était suffisant pour modifier considérablement les propriétés de ces systèmes : impossible donc d'utiliser les lois d'échelle comme avec les polymères. Malgré cela, sa revue de 1982 sur les microémulsions dans le *Journal of Physical Chemistry* a eu un impact extraordinaire. Son modèle de cubes décrivant l'inversion des microémulsions « huile dans eau » en « eau dans huile », via des structures bicontinues eau-huile, non seulement préservait le caractère monodisperse de la taille des gouttes dans ces

milieux, mais ouvrait la voie aux analogies avec les modèles d'Ising, ce qui a suscité une activité considérable. Autre idée remarquable dans ce papier, la notion de longueur de persistance dans la couche de tensioactif séparant l'eau et l'huile, laquelle détermine la taille caractéristique dans les microémulsions bicontinues. On utilisait auparavant le rayon de courbure spontanée de la couche devenant infini à un certain moment, ce qui n'était pas observé dans les expériences.

Ces deux volumes illustrent parfaitement le style et la portée des articles de ce grand scientifique : on voit clairement comment ils ont ouvert la voie à de nouveaux domaines de recherche et donné lieu à de nombreux travaux théoriques et expérimentaux. On voit aussi comment de Gennes a utilisé des analogies fructueuses entre des situations rencontrées dans différents types de matière « mal condensée », et introduit les concepts de lois d'échelle.

Le témoignage présenté dans ces ouvrages est illustré de photographies, de notes manuscrites et dessins de la main de de Gennes. Très émouvant pour ceux qui l'ont connu, c'est un extraordinaire exemple pour les autres chercheurs, en particulier les plus jeunes, qui y trouveront ample matière à inspiration pour conduire leurs travaux de recherche.

Dominique Langevin



La chimie et la santé au service de l'homme

M.-T. Dinh-Audouin, R.A. Jacquesy,
D. Olivier, P. Rigny (coord.)
180 p., 19 €
EDP Sciences, 2010

Cet ouvrage collectif rassemble les neuf présentations du colloque « Chimie et santé, au service de l'homme », qui s'est tenu en octobre 2008 à la Maison de la Chimie dans le cadre des colloques intitulés « Chimie et ... ». Il a pour objectif de présenter, dans un langage accessible à tous, certaines avancées récentes apportées par la chimie au domaine médical. Les sujets ont été choisis de manière à montrer l'implication importante de la chimie dans ce domaine.

Après un avant-propos de Paul Rigny, rédacteur en chef de *L'Actualité*

Chimique, et une préface de Bernard Bigot, président de la Maison de la Chimie, le livre est organisé en une introduction et trois parties regroupant les présentations selon leur thème : « Connaître le vivant », « Soigner le vivant » et « L'imagerie pour les diagnostics du futur ».

L'introduction de Jean-François Bach (secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences) analyse de façon rigoureuse et scientifique les risques et bienfaits de la chimie sur la santé. Il y est démontré clairement que, sur l'aspect des risques, la chimie n'est qu'un facteur parmi de nombreux autres, contrairement à ce qui est perçu par la majorité du public, alors que l'aspect des bienfaits est sous-estimé.

Le thème « Connaître le vivant » comporte deux chapitres. Daniel Mansuy, membre de l'Académie des sciences et directeur de recherche au CNRS, montre, dans son article « Chimie du et pour le vivant », comment les chimistes ont contribué à la compréhension des mécanismes biologiques, mais aussi comment ils peuvent élaborer de nouveaux outils et objets moléculaires destinés à comprendre le vivant ou à en corriger les dysfonctionnements. Carine Giovannangeli, directrice de recherche au CNRS, présente « Cibler l'ADN : pour la compréhension du vivant ». Elle y explique très clairement comment les chimistes ont su, en collaboration avec les biologistes moléculaires, créer des molécules complexes capables de cibler très précisément des séquences d'ADN choisies. Ce ciblage permet de modifier un gène pour l'étudier ou le corriger. Ces études fondamentales devraient déboucher

sur des outils fort utiles aux biologistes, mais aussi sur des applications thérapeutiques.

Cinq chapitres sont consacrés au thème « Soigner le vivant ». Dans son article « La chimie thérapeutique : de la biologie chimique à la découverte de nouveaux médicaments », Jean-Pierre Mafrand, ex-directeur de la recherche amont à Sanofi-Aventis, décrit les nouvelles techniques utilisées dans la recherche de nouveaux médicaments en faisant ressortir le rôle essentiel de la chimie dans les différentes phases de la découverte. Il y décrit aussi le « parcours du combattant » que doit suivre une nouvelle molécule bioactive pour devenir un médicament. Fernando Albericio, professeur à l'Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelone), y présente « De la conception du médicament à son développement : l'indispensable chimie », où il décrit les processus mis en œuvre lors de la découverte et du développement d'un médicament en montrant l'implication de la chimie dans chaque phase. Frédéric Dardel, professeur à l'Université Paris-Descartes, démontre dans son article « Chimie et biologie, un mariage particulièrement fécond », la nécessité d'un dialogue constant entre chimie et biologie pour faire progresser la découverte de nouvelles molécules actives dans le domaine de la santé. Un accent particulier est mis sur la biologie structurale, un pont entre chimie et biologie, qui est une aide précieuse pour les chimistes médicaux. Dans « Les nanomédicaments : une approche intelligente pour le traitement des maladies sévères », Patrick Couvreur, professeur à l'Université

Paris-Sud, nous décrit une des applications des nanotechnologies dans le domaine de la santé. Les nanomédicaments constituent une nouvelle forme prometteuse de médicaments ; plusieurs exemples récents dans le domaine du cancer démontrent que leur conception résulte d'une approche transdisciplinaire dans laquelle la chimie joue un rôle majeur. Bernard Meunier, membre de l'Académie des sciences et directeur de Palumed, aborde l'approche thérapeutique par des molécules hybrides dans le chapitre « Molécules hybrides pour de nouveaux médicaments : mythe ou réalité ? ». De nombreuses maladies infectieuses sont traitées par de la polythérapie ; il est possible, dans certains cas, de concevoir des molécules hybrides pouvant agir sur deux cibles différentes, l'avantage attendu étant une synergie entre les deux parties actives de la molécule. Cette approche a été validée par la synthèse de trioxaquinones agissant sur deux cibles du *Plasmodium* responsable du paludisme.

Le thème « L'imagerie pour les diagnostics du futur » comporte deux chapitres. Mireille Blanchard-Desce, directrice de recherche à l'Université Rennes 1, nous démontre les avantages de la microscopie laser biphotonique dans son article « Nouvelles techniques d'imagerie laser ». Cette technique permet d'obtenir des images de bonne qualité d'organismes vivants, tout en évitant les dommages causés par les techniques lasers classiques. La chimie participe aux avancées de cette technique en fournissant des sondes moléculaires fluorescentes adaptées à l'absorption biphotonique. Marc Port, chercheur au Centre de Recherches Guerbet, présente « Les agents de contraste dans l'imagerie par résonance magnétique pour le diagnostic médical ». Après avoir décrit les propriétés nécessaires à une molécule pour être un agent de contraste en RMN, il montre comment la chimie améliore continuellement les performances des agents de contraste.

En conclusion, ce livre, très facile à lire grâce à son langage clair et concis et sa mise en page agréable, a atteint son objectif : à partir de conférences de haut niveau traitant de résultats récents, il fait ressortir le rôle prépondérant que joue la chimie dans le domaine de la santé. Il est à conseiller à toute personne intéressée par la science et plus particulièrement au corps médical.

Jean-Marc Paris

Nous avons appris en novembre dernier le décès de **Xavier Lerverve**. Nous l'avons connu et apprécié au sein du Comité d'organisation du colloque « Chimie et alimentation », colloque où il était conférencier* et animateur d'une table ronde. C'était un humaniste, chaleureux, attentif aux autres, dont l'esprit marquait tous ceux qui l'approchaient ; pour moi personnellement, son départ crée un sentiment de vide dont je veux faire part.

Médecin clinicien, puis professeur des universités et chercheur par passion, il avait monté au CHU de Grenoble le laboratoire « Bioénergétique fondamentale et appliquée », qui traite notamment des radicaux libres et du stress oxydant. Convaincu de l'importance de la nutrition dans la santé humaine, entré à l'INRA en 2002 comme chef du département Alimentation humaine, il sera à partir de 2004 directeur scientifique « Nutrition humaine et sécurité des aliments », puis « Alimentation ».

Pour Xavier Lerverve, les relations entre l'alimentation et la santé publique devaient être considérées « dans une optique de développement durable et de mondialisation des échanges, une approche sans laquelle les meilleures intentions dans le domaine de la science buteraient sur des réalités incontournables. »

Dans toutes ses fonctions, il a exercé une action déterminante. Le président de l'alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé, Aviesan, où Xavier Lerverve militait depuis 2009, lui rendait cet hommage : « Nombre des actions scientifiques qui seront menées dans le domaine de la nutrition dans les prochaines années auront été initiées par Xavier Lerverve. »

R. Agnès Jacquesy

*Lire « Alimentation : les différentes facettes de la qualité », *La chimie et l'alimentation pour le bien-être de l'homme*, Collection L'Actualité Chimique-Livres, EDP Sciences, 2010, p. 53.



The origin of chirality in the molecules of life
A revision from awareness to the current theories and perspectives of this unsolved problem

A. Guijarro, M. Yus
 150 p., 65 £
 RSC Publishing, 2009

Les auteurs consacrent neuf chapitres à cette question qui demeure ouverte malgré un grand nombre de théories élaborées depuis 150 ans pour la résoudre, depuis l'intuition de Pasteur qu'une force dissymétrique dans la nature devait expliquer l'existence de biomolécules homochirales. On attribue aujourd'hui à la « force faible » qui a suivi le Big Bang, les asymétries de l'Univers, prédominance de la matière sur l'antimatière, asymétrie de charge, sens du temps, sans pouvoir affirmer qu'elle est la cause de la différence d'énergie favorisant un énantiomère plutôt que l'autre. Toutes les théories déterministes souffrent de l'impossibilité de les contrôler expérimentalement. Les auteurs se proposent de revisiter des théories passées de mode, sans avoir été remplacées par de meilleures, spécialement celles fondées sur le hasard (« chance mechanisms »).

La question de l'origine de biomolécules homochirales est liée à celle de l'origine de la vie ; en ce sens, la recherche de traces de vie moléculaire sur d'autres planètes et dans les sédiments anciens est de la plus haute importance. Si la vie est exceptionnelle, son émergence peut être attribuée à la combinaison de hasards. La réponse exige des études dans des champs extrêmement variés : géologie, biologie, chimie, physique, astronomie, dans l'espace et au niveau subatomique. Avec le chapitre 1 commence un rappel des travaux historiques de Pasteur corrélés avec ceux de Haüy, Arago, Biot et Herschel sur le quartz, Biot et Mitscherlich sur les tartrates.

Dans le chapitre 2, les auteurs s'efforcent de classer les théories, théories déterministes ou théories du hasard. Les théories déterministes, qui admettent une influence initiale chirale localisée à un endroit ou ne s'étant exercée que pendant un temps limité, rejoignent les théories du hasard. Les

premières peuvent être confrontées en principe à une vérification expérimentale. Les théories biotiques situent l'apparition de la vie avant l'étape d'énantio-discrimination ; les théories abiotiques, plus vraisemblables, la situent après. Les théories du hasard ne sont pas familières aux chimistes, habitués à des expériences reproductibles. Pour expliquer l'homochiralité, on peut néanmoins concevoir l'amplification par réactions autocatalytiques d'un léger déséquilibre stochastique et on sait qu'au-dessus d'une longueur de chaîne critique, un polymère vinylique atactique est un mélange de chaînes polymères chirales.

Dans le chapitre 3, les auteurs examinent la définition de la chiralité par Pasteur et ses tentatives d'induire une activité optique dans les produits de réactions effectuées dans une centrifugeuse, ou de modifier l'activité de produits végétaux en plaçant les plantes qui les engendrent dans un système en rotation. Examinant ensuite le concept de chiralité dans le cadre des opérateurs de symétrie, ils rendent compte des échecs de Pasteur et de Curie, et des expériences récentes positives de dichroïsme magnétochiral.

Le chapitre 4 est consacré aux forces chirales physiques : interaction faible et violation de parité, photolyse et photosynthèse asymétriques, vortex. C'est le chapitre qui compte le plus grand nombre de références (récentes).

Le chapitre suivant développe les mécanismes d'amplification : autocatalyse (modèle de Frank et modèles dérivés, amplification autocatalytique de la force faible, réactions autocatalytiques asymétriques, auto-réplication), amplification de chiralité dans d'autres réactions chimiques (effets non linéaires, croissance des polymères et systèmes supramoléculaires), mécanisme cumulatif de Yamagata, transition de phase de Salam, amplification de mélanges enrichis en l'un des énantiomères, cas des clusters octamères de sérine.

Dans le chapitre 6, les auteurs dégagent les caractéristiques communes de cas de génération spontanée de chiralité sans réactif chiral ni aucune autre source d'asymétrie. Ces cas concernent des systèmes loin de l'équilibre, qui sont constitués de molécules susceptibles d'inversion spontanée de configuration, et ils sont apparentés à l'autocatalyse chirale. L'exemple type est l'émergence d'une phase nouvelle, comme dans la cristallisation de conglomerats de cristaux énantiomorphes, à partir de solutions sursaturées ou surfondues.

Le chapitre 7 décrit la composition de météorites en molécules organiques chirales et celle de poussières de comètes. Les théories déterministes locales de l'organisation de cristaux inorganiques (quartz, calcite, gypse, argiles) et organiques (glycine) sont l'objet du chapitre 8. Le dernier chapitre conclut l'ouvrage sur l'asymétrie intrinsèque de l'Univers, espace, temps, matière-antimatière.

En résumé ce petit livre, dense, invite les lecteurs à se pencher sur une interrogation épistémologique fondamentale, en soulevant des questions et en sélectionnant des tentatives de réponses qui intéressent tous les scientifiques.

Josette Fournier



Food chemistry (4th ed)

H.-D. Belitz, W. Grosch, P. Schieberle
 1 070 p., 73,80 €
 Springer, 2009

Food - The chemistry of its components (5th ed)

T. Coultate
 501 p., 24,99 €
 RSC Publishing, 2009

Deux livres de « food chemistry », deux approches différentes. Le premier, dont paraît la 4^e édition en langue anglaise (c'est la traduction de la 6^e édition allemande, par Margaret Burghagen), continue de gagner des pages (le livre en compte aujourd'hui plus de mille). Le second, qui en est à sa 5^e édition, est plus petit de moitié. À choisir, même si le second considère des phénomènes culinaires, alors que le premier en est bien plus éloigné, je préfère le livre allemand, parce qu'il est bien plus « propre » et correctement approprié. Ouvrons au chapitre des goûts, « flavour » en anglais. T. Coultate en donne une mauvaise définition (connait-il celle du *British Standard Dictionary?*), n'incluant que les saveurs et les odeurs, oubliant les sensations données par la vue, par le nerf trijumeau (le piquant, le frais), les consistances, les températures... D'ailleurs, je profite de l'occasion qui est donnée ici pour signaler que même le nom des mets intervient dans la perception du goût. Disons à haute voix, plusieurs fois de suite, le mot « vinaigre », ou le mot « citron », en pensant à la consommation

de ces produits... et nous salivons. Or la salive est un milieu tampon, de sorte que le même vin, consommé avant d'avoir pensé au vinaigre ou après y avoir pensé, n'aura pas la même « acidité » perçue. Des « détails » de ce type font la différence entre un bon livre et un livre passable.

L'autre livre est-il meilleur, de ce point de vue très limité ? Hélas non, et il entérine l'idée fautive des quatre saveurs « de base », n'incluant une cinquième saveur (critiquable) que du bout de la plume et l'attribuant au glutamate, oubliant que le bicarbonate, l'acide glycyrrhizique, l'éthanol, et bien d'autres composés organiques ont des saveurs originales, oubliant ou ignorant que les marquages d'activité des cellules réceptrices des papilles (« sapicatives ») ont bien montré que chaque cellule réagit distinctement à des composés variés.

Ouvrons à un autre chapitre, celui des vins. Le livre allemand ne dit rien de la cuisson des vins, pourtant essentielle en cuisine, se limitant à une description de la composition, avec une description rapide de la production. Le livre anglais, lui, ne consacre aucun chapitre au vin, dispersant quelques informations sur la couleur, les molécules odorantes, l'astringence, etc. dans ses pages.

C'est que les deux livres sont construits bien différemment. Le livre anglais a des chapitres consacrés aux sucres, lipides, protéines, couleurs, goûts, vitamines, agents de conservation, composés indésirables, minéraux, eau, et, dans chaque chapitre, on y trouve (ou non) l'aliment qui motive l'ouverture du livre. Le livre allemand, lui, dispose de plus de 80 pages d'index qui renvoient vers des entrées évidemment plus nombreuses et fournies, partant de l'eau (qui, ne l'oublions pas, fait l'essentiel de notre organisme... puisque nous sommes nous-mêmes faits majoritairement d'eau) jusqu'à l'eau de table, en passant par toutes les catégories de composés présents dans les ingrédients alimentaires et, aussi, par les principales classes de denrées alimentaires : viandes, poissons, graisses, produits céréaliers, légumes, fruits, produits d'épicerie...

Comment choisir ? Disons que le livre anglais est un livre un peu sommaire, mal placé entre le livre technique, dont il n'a pas la rigueur et la précision, et le livre de vulgarisation qu'il n'est pas, donnant des indications excessivement techniques pour des non-chimistes. Le livre allemand, lui, est réputé pour être une « somme », mais, brûlant ce que

j'ai adoré, je crois finalement que l'idée de la somme est mauvaise, par principe, et que ce livre, même avec ses 1 000 pages, ne pèse pas suffisamment contre des livres plus spécialisés, plus précis et plus rigoureux, tels que *The colours of life, an introduction to the chemistry of porphyrins and related compounds*, par L. Milgrom (Oxford University Press), *Chlorophylls and bacteriochlorophylls, biochemistry, biophysics, functions and applications* (Springer), *Les polyphénols en agro-alimentaire*, sous la direction de P. Sarni-Manchado (Lavoisier Tec & Doc), *Expliquez-moi les épices*, par P. Delaveau (Éditions Pharmathèmes), *Flavors and fragrances, Lipides et corps gras alimentaires*, sous la direction de J. Graille (Lavoisier Tec & Doc), *Essentials of carbohydrate chemistry and biochemistry*, par T.K. Lindhorst (Wiley VCH). J'en passe, et des meilleurs, notamment en physique, tant, même avec un cœur passionnément versé vers la chimie, je ne peux pas penser que l'on puisse vraiment dissocier les phénomènes physiques et chimiques – en réalité, tout « rentre dans l'ordre » si l'on en vient à considérer que tout phénomène qui considère l'existence, le comportement des molécules ou des atomes est de la chimie, ce qui revient pour la chimie à ne pas refuser l'annexion de la chimie physique ou de la physico-chimie –, alors que les aliments sont l'objet de notre intérêt.

Reste à discuter les titres de ces ouvrages. Je propose de penser que ces titres ne sont pas justes, car l'aliment n'est pas l'ingrédient, mais le plat, le mets que l'on consomme. Or, entre l'ingrédient et le plat, il y a la transformation, culinaire, qui n'est évoquée que de façon très succincte dans les deux livres. Rappelons-nous du vin et de sa cuisson ! C'est là une façon manifeste de justifier la gastronomie moléculaire que, par ces temps de confusion, on évitera de nommer « chimie culinaire », car l'expression serait aussi fautive que si l'on parlait de « cuisine chimique ». La chimie est une science, et la cuisine une activité technique, éventuellement doublée d'un art. Les deux ne se confondent pas, même s'il est vrai que les phénomènes (chimiques, notamment) qui surviennent lors des transformations culinaires méritent une attention... qui justifie la publication, mois après mois, de résultats d'études dans ce champ merveilleux. Vive la chimie !

Hervé This

Vient de paraître !

La chimie et le sport

M.-T. Dinh-Audouin,
R.A. Jacquesy, D. Olivier
et P. Rigny (coord.)
264 p., 24 €
Collection L'Actualité
Chimique - Livres
EDP Sciences, 2011



Les 4 grands principes qui régissent l'Univers

P. Atkins
107 p., 15 €
De Boeck, 2010

Voilà une traduction du livre de Peter Atkins par Paul Depovere, professeur associé à l'Université de Laval, capable de nous réconcilier définitivement avec une discipline qui n'a pas toujours bonne réputation en fac : la thermodynamique. Comme son titre ne l'indique pas, le livre est scindé en trois chapitres, mais en trichant un peu puisqu'il y a un 2 bis !

L'auteur commence par le principe 0 (zéro) de la thermodynamique, à partir de l'équilibre mécanique de deux pistons dans des enceintes à pressions égales, il projette à l'échelle thermique la notion d'équilibre et introduit une grandeur universelle : la température. Après en avoir décrit les échelles et leurs origines, la notion de température permet d'introduire l'énergie, par la thermo classique et la distribution de Boltzmann pour les molécules avec les conséquences sur la vitesse et l'agitation en fonction de la température. Le chapitre 1 est consacré au premier principe : celui de la conservation de l'énergie. À partir de la notion de travail défini par le mouvement d'un poids, s'introduit alors naturellement l'énergie interne U d'un système isolé puis l'enthalpie pour un système qui peut évoluer. La variation d'énergie avec la température introduit la capacité calorifique. Une réflexion quasi philosophique termine le chapitre en rappelant que la loi de conservation n'est que la conséquence de l'écoulement uniforme du temps.

Le second chapitre traite du second principe de la thermodynamique, celui de l'augmentation de l'entropie. En introduction, l'auteur rappelle la subtilité notoire de celui-ci. Il assimile l'entropie à une mesure du désordre comparé à un environnement plus ou moins désordonné. L'exemple de l'éternuement dans une rue animée ou dans une bibliothèque silencieuse donne une idée de l'importance plus ou moins grande de S . Plus sérieusement, avec la machine à vapeur et la formule de Carnot du rendement, il démontre la nécessité d'une source chaude et d'une source froide, et l'équivalence entre les formules de Kelvin et de Clausius. Au cours de toute transformation spontanée, l'entropie de l'Univers ne peut qu'augmenter. L'auteur relie aussi l'entropie au facteur de dégénérescence de l'état fondamental qui permet de calculer l'entropie résiduelle d'un corps pur. L'application au fonctionnement d'un réfrigérateur puis d'une pompe à chaleur et du calcul de leurs coefficients de performance démontre avec le second principe combien les premiers sont dévorateurs et les seconds amplificateurs d'énergie.

Le chapitre suivant intitulé 2 bis traite de l'énergie libre appelée plutôt « travail disponible » qui permet d'introduire les fonctions d'état : l'énergie de Helmholtz $A = U - TS$, et l'énergie de Gibbs $G = A + PV$. Sont alors énoncées

deux définitions de la spontanéité d'évolution d'un processus : à volume constant, un processus est spontané s'il correspond à une diminution de l'énergie de Helmholtz ΔA ; à pression constante, un processus est spontané s'il correspond à une diminution de l'énergie de Gibbs ΔG . Ces définitions revêtent une importance particulière en chimie et en bioénergétique puisque la plupart des processus chimiques et biologiques se déroulent à température et pression constantes. De nombreux exemples en chimie de l'énergie de Gibbs terminent ce chapitre.

Le dernier chapitre parle d'un « troisième principe », celui de l'impossibilité d'atteindre le zéro absolu. Ce troisième principe est d'après l'auteur le chaînon manquant qui justifie l'interprétation thermodynamique des variations d'entropie. En suivant une démarche purement phénoménologique, on constate qu'il est impossible de refroidir un objet jusqu'au zéro absolu en faisant intervenir une séquence finie de processus cycliques tels que la désaimantation adiabatique ou la détente adiabatique. En effet, il y a convergence des entropies des substances considérées dès que la température avoisine le zéro absolu. Une discussion très argumentée sur les variations de population de molécules à partir de l'énergie interne et de l'entropie dans le cas de températures absolues négatives, démontre la discontinuité des propriétés

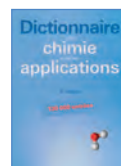
d'un système lorsqu'on passe la barrière de $T = 0$.

Le livre se conclut sur des ouvertures très larges à d'autres domaines où les lois de la thermodynamique pourraient s'appliquer et toute une série d'ouvrages conseillés de thermodynamique, de chimie physique et de thermodynamique statistique.

Agréable à lire, bourré d'exemples concrets, avec un minimum de formules, c'est un ouvrage qui ravira les non-spécialistes par une approche très phénoménologique mais aussi très précise d'une discipline que tout chimiste et biochimiste devrait considérer comme primordiale.

Jean-Claude Bernier

À signaler



Dictionnaire de la chimie et de ses applications (4^e ed.)

C. Duval, R. Duval,
J.-C. Richer
1 997 p., 660 €
Lavoisier, Tec & Doc,
2010



Marie Curie et ses filles Lettres

380 p., 19,90 €
Pygmalion, 2011

Bulletin de l'Union des professeurs de physique et de chimie (« Le Bup »)

La rédaction de L'Actualité Chimique a sélectionné pour vous quelques articles.



N° 929 (1) (décembre 2010)

- Allocution prononcée lors du 58^e congrès national de l'UdPPC, par M. Izbicki.
- Excès énantiométriques et pureté optique, par O. Perraud, A. Martinez.
- Une avancée significative dans la manière de retrouver et même, prévoir les produits issus d'une réaction chimique, par Y. Berger.
- Le laboratoire des couleurs, par A. Guillerand.
- Alerte sur les conditions actuelles d'entrée dans le métier des jeunes professeurs de physique et de chimie, par L. Poullain.



N° 929 (2) (décembre 2010)

- Du maïs au DVD Blu-Ray ?, par C. Randria, P. Herin, A. Bihan, Y. Talneau, O. Mignotte, D. Couturier.
- Sur l'origine de la liaison chimique, par B. Boulil, K. Boulil, B. Rafa.
- Stéréochimie de la réaction de Wittig, par S. Farina, A. Martinez.
- Dosages acido-basiques à pH stationnaire : une manière simple et inédite de déterminer la concentration des acides et des bases ainsi que leurs pKa, par S. Martial, O. Lefebvre, J.-P. Bayle.
- Méthode de Gran : applications aux titrages redox, par L. Lopes.
- Méthode de Gran : applications aux titrages argentimétriques, par L. Lopes.



N° 930 (janvier 2011)

- L'UdPPC évolue : nouveauté 2011, *Le Bup* en ligne.
- Plus de cinquante millions de produits chimiques, par A. Mathis.
- Les météorites métalliques, par J.-P. Michel.
- Georges Charpak (1924-2010) : générosité et passion, par P. Léna, Y. Quéré.
- AIC 2011 : La classification périodique, un dossier par semaine, par M. Izbicki.
- Paru au BO : L'enseignement des sciences physiques : les derniers bulletins officiels, par J. Winther.

Sommaires complets, résumés des articles et modalités d'achat sur <http://www.udppc.asso.fr>

6-10 mars 2011



Hybrid materials 2011
2nd International conference
on multifunctional, hybrid
and nanomaterials

Strasbourg

• <http://www.hybridmaterialsconference.com>

8 mars 2011



**Les femmes chimistes
en France au XX^e siècle**

Paris

• danielle.fauque@u-psud.fr

22 mars 2011



Journée de la DCO

Paris

Journée commune Division de chimie
organique, Société de chimie thérapeu-
tique, Académie nationale de pharmacie

• <http://www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/Programme-DCO.pdf>

27-29 mars 2011

BioVision

The world life sciences forum

Lyon

• <http://www.biovision.org>

30-31 mars 2011

WMP 2011

World materials perspectives

Nancy

L'impact des matériaux sur la maîtrise de
l'énergie

• <http://www.wmp-roadmaps.org>

11-14 avril 2011

EICC-1

*1st EuCheMS inorganic chemistry
conference*

Manchester (Royaume-Uni)

• <http://www.rsc.org/ConferencesAndEvents/RSCConferences/EICC1/index.asp>

11-15 avril 2011



Carbohydrate chemistry

From synthesis to applications

Lyon

European young investigators workshop

• <http://www.euroglycoscience2011.gwdg.de>

27-29 avril 2011

MAOPS

*Microwave assisted organic
and peptide synthesis*

Florence (Italie)

• <http://maops.ibmm.cnrs.fr>

12-13 mai 2011



**Journée de printemps
du GFP2P**

*(Groupe français de photophysique
et photosciences)*

Clermont-Ferrand

• gfp2011@univ-bpclermont.fr

18-19 mai 2011

Préventica

Salon de la maîtrise des risques

Rennes

• <http://www.preventica.com>

19-21 mai 2011



Chimie et terroir 2011

Beaune

• claude.gros@u-bourgogne.fr

23-25 mai 2011

Smartex 2011

1st World textiles conference

Kafrelsheikh (Égypte)

• <http://www.kfs.edu.eg/smartex>

23-26 mai 2011



ElecNano4-7th ECHEMS

*Electrochemistry in nanostructura-
tion of substrates and energy*

Paris

• <http://elecnano.univ-paris-diderot.fr>

23-26 mai 2011



GECat-GFZ 2011

*4^e Réunion du Groupe d'étude en
catalyse et du Groupe français des
zéolithes*

Arêches

• <http://www.gecat.fr>

23-27 mai 2011

**Ozone and UV leading-edge
science and technologies**

*International Ozone Association and
International Ultraviolet Association
joint world congress*

Paris

• <http://www.ioa-ea3g.org/congress>

24-27 mai 2011



27^e JIREC

*Journées de l'innovation
et de la recherche dans
l'enseignement de la chimie*

Orsay

Thème : La chimie et le vivant

• <http://www.miec-jirec-2011.u-psud.fr>

6-10 juin 2011

**Molecular mobility
and order in polymer systems**

7th International symposium

Saint-Petersbourg (Russie)

• <http://www.onlinereg.ru/mmops2011>

8-10 juin 2011

AUTEX conference 2011

*150 years of research and innovation
in textile science*

Mulhouse

• <http://www.AUTEX2011.com>

14-17 juin 2011



IMTEC

*International micro technologies
conferences and expo*

Lyon

• <http://www.imtec-expo.com>

19-22 juin 2011

TEF-4

*4th International IUPAC symposium
for trace elements in food*

Aberdeen (Royaume-Uni)

• <http://www.abdn.ac.uk/tef-4>

20-23 juin 2011

EPIC 2011

*3rd European process intensification
conference*

Manchester (Royaume-Uni)

• <http://www.icheme.org/EPIC2011>

20-24 juin 2011

ICCMR 10

*10th International conference
on catalysis in membrane reactors*

Saint-Petersbourg (Russie)

• <http://www.iccmr10.org>

27-30 juin 2011



ICCDU XI

*11th International conference
on carbon dioxide utilization*

Dijon

• <http://www.ffc-asso.fr/ICCDU>

3-7 juillet 2011



EuCOMC XIX

*EuCheMS international conference
on organometallic chemistry*

Toulouse

• <http://www.eucomc2011.org>

Vous trouverez de nombreuses autres manifestations sur le site de la SCF : www.societechimiquedefrance.fr, rubrique **Manifestations**.

Prix des divisions

Chimie industrielle

• Prix 2010 :

Béatrice Boussand



Ce prix récompense la mise au point d'un éco-procédé conçu selon les concepts du développement durable.

Béatrice Boussand est ingénieur de recherche au Centre de recherche Rhône-Alpes (CRRRA) d'Arkema. Après un diplôme d'ingénieur (1992, Institut de Chimie et Physique Industrielle de Lyon) et une thèse de doctorat à l'Université de Poitiers au Laboratoire de catalyse en chimie organique sur « les propriétés de l'oxyde de chrome pour les réactions de fluoration catalytique » sous la direction de M. Blanchard, elle rejoint le CRRRA en 1995 où elle sera responsable de plusieurs projets de recherche dans les domaines de la catalyse d'hydrogénation, d'oxydation et de fluoration.

C'est ainsi qu'elle a travaillé sur la mise au point, d'abord au laboratoire, d'un procédé original de fabrication du pentafluoroéthane (HFC 125), essentiellement utilisé comme fluide dans l'air conditionné domestique et en réfrigération. Ce dérivé a un impact nul sur la couche d'ozone, cadrant ainsi avec les critères du protocole de Montréal.

Ses travaux ont permis de mettre rapidement au point un catalyseur stable dans le temps et de maîtriser l'exothermie de la réaction et la sélectivité. Ce procédé répond donc aux exigences du développement durable, tels que la minimisation de la consommation énergétique et des sous-produits. L'étude a conduit au dépôt de six demandes de brevets.

Très vite, en même temps que la finalisation du travail à l'échelle laboratoire, un pilote a été conçu afin de valider tous les paramètres. Béatrice Boussand a pris en charge cette installation en dirigeant une équipe d'opérateurs postés, et travaillant aussi en coordination étroite avec les ingénieurs procédés, chargés du dimensionnement de l'installation industrielle. La décision d'industrialiser ayant été prise, la première unité a démarré avec succès début 2010 sur le site de Changshu (Chine), quatre ans seulement après le début du projet, produisant plusieurs milliers de tonnes de F125.

Après ce succès technique, Béatrice Boussand a alors demandé d'avoir une nouvelle orientation dans sa carrière en prenant le poste d'assistance technique pour la gamme des produits fluorés produits par la société, utilisés en climatisation et réfrigération (HFC, dont le F125, utilisés purs ou en mélange). Cette démarche lui a donc permis d'être à l'origine et à la conclusion d'un procédé industriel innovant.

Enseignement-Formation

Appel à candidatures

Comme les années précédentes, le prix de la division sera remis lors des 27^e JIREC (Journées de l'innovation et de la recherche dans l'enseignement de la chimie) qui se dérouleront à Orsay au mois de mai sur le thème « La chimie et le vivant ».

Le prix couronnera un engagement particulier dans l'enseignement de la chimie (publications, enseignement pratique, ouvrage à caractère pédagogique, etc.). Les candidats dont l'activité est liée au domaine du vivant seront particulièrement attendus, mais ceux qui ont œuvré hors de ce thème sont également les bienvenus. Ils devront être parrainés par un membre de la SCF. Ce prix couronne souvent l'activité d'un collègue en fin de carrière, mais la candidature de jeunes enseignants n'est pas exclue.

Le lauréat sera invité à faire un exposé lors des JIREC.

- Envoyer le dossier de candidature (court CV et nom du parrain SCF) avant le 1^{er} mars par courriel (secretariat@societechimiquedefrance.fr) ou courrier à la SCF (28 rue Saint-Dominique, 75007 Paris) avec la mention « prix DEF 2011 ».

Prix de la SCF 2011

Comme chaque année, la Société Chimique de France entame sa campagne d'appel d'offres afin de décerner ses grands Prix, le Prix Le Bel et le Prix Süe, ainsi que, pour cette année impaire, les trois prix binationaux franco-britannique, franco-italien et franco-polonais.

Les présidents de divisions scientifiques et de sections régionales sont donc sollicités, avec l'aide de leurs bureaux et membres respectifs, pour assurer une large publicité à cet appel à candidatures, puis transmettre à la SCF, avant le 1^{er} mai 2011, leurs propositions d'un(e) ou de plusieurs candidat(e)s, selon les modalités habituelles décrites dans les pages du site Internet de la SCF.

- www.societechimiquedefrance.fr/fr/les-prix-et-medailles-de-la-scf

Prix de la SCF 2010

Devant le succès remporté par la remise solennelle des Prix 2008 et 2009 en mai 2010 au centre Jussieu de l'Université Pierre et Marie Curie, le Bureau de la SCF a décidé de reconduire cette manifestation en 2011. Comme il avait été décidé en Conseil d'administration, cette cérémonie se tiendra en alternance entre Paris et la Province. Pour la « cuvée 2010 », à la suite d'un sondage effectué auprès des sections régionales et en tenant compte du calendrier des vacances de printemps, le Bureau a choisi Marseille pour cette première délocalisation qui se déroulera sur le Campus Marseille-Saint Charles le 2 mai 2011.

Le Bureau de la SCF

21-24 juin 2011

CHMC 2011

Renouveler le patrimoine de la chimie au XXI^e siècle

Paris

Ce colloque de la Commission internationale d'histoire de la chimie moderne est soutenu par l'Académie des sciences, la SCF, la Fondation internationale de la Maison de la Chimie, le CNRS, l'ESPCI ParisTech, la Chemical Heritage Foundation (CHF)... et bénéficie du label IYC 2011.

Au programme : échanges et débats sur la conservation, la présentation et l'utilisation des sources, des sites et des objets de la chimie.

Ce colloque s'adresse à toutes les personnes intéressées par le patrimoine de la chimie des XX^e et XXI^e siècles : historiens, chimistes, archivistes, conservateurs de musée, bibliothécaires et archéologues de l'industrie chimique.

- <http://www.chmc2011.fr>

Water: a chemical solution

A global experiment for the International Year of Chemistry

Tony Wright and Javier Garcia Martinez

Résumé Cet article décrit une initiative originale et très intéressante de la part de l'IUPAC auprès d'élèves allant du primaire au lycée, ceci dans le cadre de l'Année internationale de la chimie 2011, sur le rôle de la chimie pour les challenges sur la qualité et la purification de l'eau.

Mots-clés Eau, enseignement, expérimentation, Année internationale de la chimie.

Comment faire pour que les jeunes comprennent que la chimie est indissociable de leur vie quotidienne ? On cherche tous le moyen miracle, car ce sont les futures vocations qui en sont l'enjeu. L'Année internationale de la chimie pourrait bien nous avancer dans cette voie. L'eau, c'est la vie, c'est bien connu, et les problèmes que pose sa potabilité sont aussi bien connus. C'est par ce biais que l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) approche les jeunes : une belle initiative à laquelle L'Actualité Chimique est heureuse d'associer ses lecteurs en présentant cet article extrait de Chemistry International (sept.-oct. 2010, p. 14 ; publié avec l'aimable autorisation de l'éditeur).

In 2011, the International Year of Chemistry*, school students around the world will be invited to explore one of Earth's most critical resources, water. The results of their investigations will contribute to a global experiment, which will possibly become the biggest chemistry experiment ever.

The global experiment – an initiative of the IUPAC Committee on Chemistry Education – has been developed to appeal to students from primary school to senior high school. The activities that make up the experiment will help students appreciate the role of chemistry in issues of water quality and purification. At the same time, students will contribute to an online global map, reporting on their investigations of water quality and water treatment.

The global experiment directly addresses the IYC goal of “increasing the public appreciation and understanding of chemistry in meeting world needs and encouraging interest in chemistry among young people.” The central theme of the experiment will be water: a chemical solution. This will provide an outstanding educational opportunity to learn about the key role of chemistry in providing clean, safe water and the challenge of meeting the millennium development goal of greatly improving access to safe drinking water before 2015. This activity will be used to emphasize the close relationship between water and climate change, human health, and energy security.

The theme for the global experiment project – “Water: a chemical solution” – implies the dual meaning of “solution”. First, solutions are the answers that chemistry can provide to questions about delivering safe water to people all over the world. Second, in the chemical sense, the term is helpful for introducing important chemical principles such as pH, salinity, and solubility.

In the global experiment, teachers will involve classes of students in the investigation. Consider for a moment how many students might participate – 100 countries, 1 000 schools per country, 10 classes per school, and 10 students per class would lead to millions of participants and a giant

experiment! With such an extensive reach comes a responsibility to achieve valuable educational goals. The context of water provides relevance and the experiment will give students learning experiences that are engaging and edifying so that they learn valuable practical skills and useful chemistry. At the same time, students will discover the power of chemistry to provide reliable information and data within our society.

... students will discover the power of chemistry to provide reliable information and data within our society.

The activities

The activities that make up the experiment have been designed to require minimal equipment and resources, but at the same time, allow increasing levels of sophistication. Four activities, which are being tested, have been developed to examine local water sources:

- Two activities related to water treatment involve purification by filtration and evaporation. The filtration activity will investigate local water treatment methods and results will be reported on a global map. This activity can be elaborated to investigate disinfection.



A fisherman in Baucau, East Timor, casts a net in the water to catch small fish (December 2008). UN Photo/Martine Perret.

- The other two activities will involve tests relating to water quality, namely measuring acidity and salinity. The measurements also will be reported on a global map.

These activities have been designed to be used as a stand-alone experiment for classes that want to participate in the event, or to be built into an existing water-related curriculum unit. Many science or environmental units in existing school curricula involve more extensive measurements of water quality and treatment and will require, at the most, minor adjustments to include reporting for the global maps. The resources provided can simply be added to those already used in the school. In the other cases, the resource materials will provide detailed procedures and background knowledge to allow teachers at each level of schooling to implement them with their class and enjoy the reporting of results to the global maps as a culminating event.

Dissemination

The global experiment is generating interest among a wide variety of organizations in science and in education. Collaboration and support will be critical for the dissemination and implementation of the experiment:

- National adhering organizations affiliated with IUPAC or UNESCO will be invited to join in the process of distributing information and resources associated with the Global Experiment. Their collaboration will be acknowledged on the Global Maps and they will be able to draw on the results of the experiment for their own use.



A young girl fills a family water pot from a nearby well refurbished by the UN Children's Fund to make clean water accessible to villagers and meet one of the millennium development goals (March 2008, Korhogo, Côte d'Ivoire).
UN Photo/Ky Chung.

- Active partnerships with national and transnational organizations, both chemical and educational, are being explored and arranged to help the process of developing the infrastructure for the experiment and its dissemination. Organizations such as the European Chemical Industry Council, CEFIC, and the American Chemistry Council are providing direct support. The European Schoolnet is providing support and expertise in both development and implementation through its European members and international associates.

- Partnerships with organizations specifically focused on water issues (e.g., the organizers of World Water Monitoring Day, the Water Environment Federation, and the International Water Association) are being discussed.

Dissemination of the experiment to countries that do not have affiliated organizations will be carried out through invitations to national education authorities and by direct communication *via* the Internet.

The resources for the experiment will be placed on the global experiment website along with a link for teachers to register their school or class. This will limit the volume of conventional mail required for schools without Internet access.

Sponsorship is being sought for kits that would be distributed to areas in which schools have few science resources. The kits will contain sufficient materials so that the students can participate in the data collection for the global experiment.

The experiment

The global experiment will be launched early in the International Year of Chemistry. A dedicated website will be open for data submission at that time and will remain available through the culminating event. The experiment is being developed as a stand-alone student investigation that will mesh with material that many schools already cover around the topic of water. The experiment will offer a range of participation levels.

It is expected that most teachers will work with their classes to carry out the four activities, which will have explicit instructions and background materials. These will be helpful for teachers who don't have science backgrounds. In their current round of testing, the activities give students the opportunity to learn about two ways in which chemistry contributes to our understanding of water quality and water treatment.

The activities cover important topics and conceptual understanding in science and also provide a variety of opportunities to learn important experimental and data gathering skills.

- **Acidity:** students will use colorful indicators, either from their school's supplies, or from the resource kit, to measure the pH of their local body of water. They will be learning about acidity, one of the most common chemical properties encountered around the home. At the same time they will be learning good experimental techniques to test the reliability of their results. Combining the results for the class will provide a robust result that can be recorded on the global map.

- **Salinity:** the salinity activity will give students the opportunity to use either a homemade or commercial meter to measure the conductivity of water samples. Students will learn about salts and determine concentrations of salts in solutions.

• **Filtration:** in the filtration activity students will use household materials to build a water filtration unit and identify the efficiency of different filtration materials.

Then, as a follow up, they will carry out a treatment of the water. In addition, they will research the methods of their local water treatment plant and report the results of their research to the global experiment website.

• **Solar still:** students will explore an alternative way of purifying water using a solar still, learning about the distillation process and the states of matter. The activity will provide students with the opportunity to design and build their own more efficient stills.

Alternatively, teachers can select to undertake a single activity if they want their students to collect some data and contribute to the global experiment without using the other activities, perhaps because water is studied at a different year level. If, on the other hand, an existing curriculum unit studying water is part of the curriculum during 2011, appropriate parts of the global experiment activities can be added selectively to the existing curriculum and give students the chance to participate in the experiment.

In the classroom

The global experiment has been designed for use across a range of educational settings. Each of the activities comes with resources to help teachers implement the activities at the level of sophistication appropriate for their classes. For example, the acidity activity, with the working title of measuring the "pH of the Planet," has been written for three levels of students:

- In the middle or upper primary school, students are introduced to acidity as a concept related to experiences they have had in the home. They learn about pH simply as a number associated with acidity. In an ancillary activity, teachers are encouraged to explore acidity with their students using homemade red cabbage indicators.
- In the junior high school where students are learning about ions and simple chemical formulae, they learn to associate acidity with hydrogen ions and the strength of acids.
- In senior high school they learn about the logarithmic relationship between hydrogen (or hydronium) ions and pH.



A group of Australian science teachers test one of the activities for the IYC global experiment.

The global experiment has been designed for use across a range of educational settings.

At the same time, they extend their measurements of pH with pH meters if they are available in the school.

The website

The interactive global experiment website will be the central source of information both for schools and for other interested groups. The site will be the sole portal for reporting data from the experiments. Resources being developed for the project include the following:

- **A toolkit** for schools containing the necessary materials for carrying out the activities. These materials will be available for downloading and will include a teacher guide, activity protocols, suggestions for how the activities could be integrated into the curriculum, and guidance on how and where to order special equipment. Logos and branding materials are being developed for publicizing the experiment within schools and in the wider community.
- **A registration site** for schools where teachers can register their interest in the project and sign up their school to the activities.
- **A mapping tool** that will both display the global data as it is submitted and also display school information, including a Google map of schools taking part in the experiment.
- **School coordination** tools that will facilitate collaboration and data submission and may include file archives, an internal messaging system, and chat groups and forums. The possibility of students being invited into this space for debates and/or chats with experts is being explored.

* For further information, go to the International Year of Chemistry website at www.chemistry2011.org.

Tony Wright and **Javier Garcia Martinez** are joint chairs of the Global Experiment Subcommittee of the IUPAC Committee on Chemistry Education and of the IUPAC Global Chemistry Experiment for the International Year of Chemistry project.
E-mail: tony.wright@uq.edu.au, j.garcia@ua.es

The global experiment task group

So far, the task group for the Global Experiment includes folks from fields, sectors, and regions far and wide, demonstrating the wide interest and global reach of the project:

- Franco Bisegna, Claudine Drossart, and Madeleine Laffont, CEFIC
- Mark Cesa, INEOS, USA and IUPAC Organic and Biomolecular Chemistry Division, and IUPAC Committee on Chemistry and Industry (COCI)
- Robert Bowles and Richard Porter, RSC
- John Bradley and Erica Steenberg, University of the Witwatersrand, Johannesburg, and CCE Microchem project
- Filomena Camões, University of Lisbon and IUPAC Analytical Chemistry Division
- Johanna Coleman and Jacqueline Haider, BASF
- Javier Garcia-Martinez, University of Alicante, IUPAC Inorganic Chemistry Division and IUPAC Committee on Chemistry Education (CCE)
- Julia Hasler, Magalie Lebreton, and Rovani Sigamoney, UNESCO
- Colin Humphris, IUPAC Bureau and IYC Management Committee
- Alexa Joyce, SchoolNet
- Masahiro Kamata, Tokyo Gakugei University
- Frances Lucraft, International Water Association
- Mary Ostrowski and Ben Zingman, American Chemistry Council
- Cristiane Reiners, Universität zu Köln and CCE
- Lida Schoen, CCE and the Young Ambassadors for Chemistry program
- Tony Wright, The University of Queensland, Australia, and CCE

Bonne Année internationale de la chimie !

Ça y est, l'Année internationale de la chimie a été lancée les 27 et 28 janvier derniers !

La cérémonie d'ouverture officielle s'est tenue au palais de l'UNESCO sous les hospices des Nations unies, de l'UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organisation) et de l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), avec au programme un séminaire international, une exposition et différents événements culturels.



© UNESCO/Nina Levinthal.

Après l'ouverture officielle par Irina Bokova, directrice générale de l'UNESCO, et par Nicole Moreau, présidente de l'IUPAC, différentes interventions scientifiques ont fait intervenir, entre autres, quatre prix Nobel :

- Jean-Marie Lehn, prix Nobel de chimie 1987 (France) ;
- Ada Yonath, prix Nobel de chimie 2009 (Israël) ;
- Yuan Lee, prix Nobel de chimie 1986 (République populaire de Chine) ;
- Rajendra K. Pachauri, prix Nobel de la paix (Inde).

Au cours de ces deux journées, différentes thématiques ont été abordées :

- Les femmes en chimie,
- La chimie : un progrès pour la civilisation,
- La chimie et le développement durable,
- L'environnement et le climat,
- L'alimentation et l'eau,
- La santé,
- L'énergie,
- Les matériaux,
- L'économie et les aspects sociétaux.

La célébration du centenaire de l'attribution du prix Nobel de chimie à Marie Skłodowska Curie s'est ouverte quant à elle le 29 janvier.

Cette célébration présentait un caractère essentiellement franco-polonais, les Académies des sciences des deux pays et leurs sociétés savantes de chimie respectives ayant décidé de rendre conjointement hommage à la scientifique tout au long de l'année 2011.

Les manifestations qui célèbreront Marie Skłodowska Curie sont placées sous le haut patronage des Présidents de la République française et de la République de Pologne.

Les députés polonais ont décidé, dans une résolution adoptée le 3 décembre 2010, que 2011 serait l'Année « Maria Skłodowska-Curie » et de célébrer ainsi le centenaire du prix Nobel de chimie de « l'un des scientifiques les plus remarquables de notre temps » pour ses travaux sur le polonium et le radium.

• www.chimie2011.fr



European women in chemistry

J. Apotheker, L.S. Sarkadi (eds)
Préface de N. Moreau
256 p., 27 €
Wiley-VCH, 2011

Publié à l'occasion de l'AIC, et sous l'égide de l'EuCheMS, cet ouvrage rend hommage à une cinquantaine de femmes chimistes européennes. Parmi elles, Ada Yonath ou Marie Curie bien sûr, dont on fête cette année le centenaire de l'attribution du prix Nobel ; mais aussi de nombreuses autres, plus anonymes.

La Société Chimique de France a activement participé à cette entreprise collective ; son secrétaire général, Igor Tkatchenko, a confié au Club Histoire de la chimie la coordination des notices de cinq chimistes françaises dont le rôle et le rayonnement ont marqué l'avancée de la chimie non seulement en France, mais aussi sur le plan international, telles **Marguerite Pérey** (par Jean-Pierre Adloff), qui a découvert le francium (1939) ; **Bianka Tchoubar** (par Didier Astruc), dont l'ouvrage *Les Mécanismes réactionnels en chimie organique* (1960) a été traduit en plusieurs langues, bousculant le conservatisme français dans le domaine ; **Yvette Cauchois** (par Christiane Bonnelle), qui a inauguré une

spectroscopie X de haute résolution (1933) toujours d'actualité ; **Jacqueline Ficin** (par Jean-Pierre Genet), qui a développé la chimie de l'ynamine dans les années 1970, et qui sont toujours des références en chimie actuellement. Enfin, **Andrée Marquet** (notice de Danielle Fauque et Andrée Marquet), dont en particulier les travaux en chimie bio-organique ont montré la fécondité de l'interface chimie-biologie. Aujourd'hui très engagée dans la Commission « Chimie et Société », elle milite pour une meilleure connaissance de la chimie dans la société civile.

Ces cinq femmes, par leur passion pour la chimie et une démarche scientifique originale, ont marqué leur temps et formé de nombreux jeunes chimistes. Elles n'ont pas hésité à s'engager dans des voies ignorées ou négligées, et avec constance en ont montré la richesse. La publication d'une notice sur leur vie et leurs travaux dans cet ouvrage collectif permet de mieux cerner leur dimension propre et de replacer leur action dans un contexte international. D'autres chimistes françaises de renom auraient pu aussi figurer dans cet ouvrage, mais la limite de l'entreprise n'a pas permis de leur donner une place. Souhaitons que cette étude sur ces femmes du XX^e siècle favorisera une entreprise plus étendue, visant à un recueil biographique plus

complet des femmes chimistes dans chaque pays européen, et plus particulièrement en France. Les ouvrages biographiques constituant des outils de travail indispensables pour tous ceux qui s'intéressent à l'histoire d'une discipline, la chimie française mérite de tels ouvrages.

Danielle Fauque,
présidente du Club Histoire de la chimie de la SCF



African Journal of Chemical Education (AJCE)

L'Année internationale de la chimie est née grâce à l'initiative de l'Éthiopie, qui a su convaincre les autres sociétés et organisations de tous les pays puis l'IUPAC, et en succès final, emporter la décision de l'ONU. L'active communauté des chimistes éthiopiens – et plus généralement africains – offre maintenant le premier numéro d'une nouvelle publication dont nous saluons l'arrivée. Articles, communications, points de vue ou expériences de laboratoires sont bienvenus.

• Deux publications par an (janvier et juin).

À découvrir en ligne sur :
www.faschem.org/images/african%20journal%20of%20chemical%20education.pdf



DÈS AUJOURD'HUI, NOS CHIMISTES COMPOSENT LES MATÉRIAUX DE DEMAIN.

Pour relever les défis du XXI^e siècle, Arkema consacre plus de 50 % de son budget recherche au développement de solutions durables dans les nouvelles énergies, la gestion de l'eau, les matériaux composites et les polymères biosourcés.

Arkema, premier chimiste français, acteur de la chimie mondiale.

www.arkema.com

