

le dossier

La chimie en région :
focus sur la section régionale SCF-PACA



**l'actualité
chimique**

La chimie en région : focus sur la section régionale SCF-PACA

Introduction

Philippe Knauth

La section régionale et les laboratoires académiques de chimie en région PACA

La section régionale Provence-Alpes-Côte d'Azur de la Société Chimique de France compte environ 200 membres, dont la majeure partie se concentre dans les centres universitaires d'Aix-Marseille, de Nice, de Toulon et d'Avignon, ainsi que dans quelques grandes entreprises internationales de la chimie, notamment Sanofi sur le site de Sisteron. Un tissu de PME et quelques « jeunes pousses » complètent le tableau régional.

On peut noter aussi l'existence de **structures de transfert** performantes avec l'industrie, notamment la nouvelle Société d'Accélération du Transfert de Technologies (SATT Sud-Est), ainsi que la présence de onze pôles de compétitivité, notamment CAPENERGIES et le Pôle Mer qui concernent la chimie.

Le nombre de chercheurs et d'enseignants-chercheurs permanents dans les laboratoires académiques est d'environ 350, auxquels viennent s'ajouter de nombreux chercheurs non permanents.

Les principaux **laboratoires académiques** sont à l'Université d'Aix-Marseille : l'Institut des Sciences Moléculaires de Marseille (ISM2, UMR 7313), l'Institut de Chimie Radicale (ICR, UMR 7273), le laboratoire Matériaux Divisés, Interfaces, Réactivité, Electrochimie (Madirel, UMR 7246) et le Laboratoire Chimie de l'Environnement (LCE, FRE 3416). Plusieurs membres de la section régionale appartiennent à des unités à rattachement principal à l'Institut de Physique du CNRS, notamment le laboratoire Physique des Interactions Ioniques et Moléculaires (PIIM, UMR 7345) et le Centre Interdisciplinaire en Nanosciences d'Aix-Marseille (CINaM, UMR 7325).

À l'Université de Nice-Sophia Antipolis, la majorité des chimistes sont regroupés au sein de l'Institut de Chimie de Nice (ICN, UMR 7272). À Toulon, ils sont présents principalement au sein du laboratoire Matériaux Polymères, Interfaces et Environnement Marin (MAPIEM, EA 4323) et du laboratoire Processus de Transferts et d'Échanges dans l'Environnement (PROTEE, EA 3819). Enfin, les chimistes avignonnais se trouvent notamment au sein du laboratoire Sécurité et Qualité des Produits d'Origine Végétale (UMR INRA A408) et de l'Institut Max Mousseron (UMR 5247).

Les actions de la section régionale SCF-PACA

Réunions annuelles

L'événement scientifique le plus visible organisé par notre section régionale est la traditionnelle « **Journée de la**



Participants aux Journées franco-italiennes de chimie 2012 sur le campus Saint-Charles à Marseille.

chimie » qui a lieu chaque année impaire. Cette manifestation draine environ 150 personnes de toute la région. Après Toulon en 2011, la dernière édition a été organisée par l'Université de Nice-Sophia Antipolis le 11 avril dernier.

Depuis 2002, la section organise également les « **Journées franco-italiennes de chimie** », en partenariat avec les sections Ligurie et Piémont/Val d'Aoste de la Società Chimica Italiana (SCI). Ces journées ont lieu les années paires, alternativement en France et en Italie. En 2012, la sixième édition a réuni près de 200 personnes à Marseille pendant deux jours autour de 30 communications orales et invitées et d'environ 120 affiches portant sur tous les domaines de la chimie en région. La prochaine édition se déroulera à Turin les 5 et 6 mai 2014. Le « club de jeunes » de la section participe activement à ces journées, notamment en organisant une soirée pour les jeunes membres.

Le club des jeunes organise aussi les « 1^{ères} Journées méditerranéennes des jeunes chercheurs », qui se tiendront les 17 et 18 octobre 2013 à Montpellier.

Autres actions

Ces dernières années, la section a multiplié les opérations afin de fidéliser ses membres et d'attirer de nouveaux adhérents. On peut citer notamment la création de deux prix :

- Le « **Grand Prix** » est attribué à un membre senior de la section pour la qualité exceptionnelle de ses travaux ainsi que sa fidélité à la SCF. Ses premiers récipiendaires ont été Jean-François Gal, professeur à l'Université de Nice-Sophia Antipolis (2011), Maurice Santelli, professeur à l'Université d'Aix-Marseille (2012), et Jean Rouquerol, directeur de recherche au CNRS (2013).

• Le « **Prix du doctorant** » récompense le premier travail de qualité d'un jeune chimiste, avec le soutien de la société CDP-Innovation. Il a été attribué à Maria del Mar Sanchez-Duque en 2011, à Julien Maury et à Manjunatha Reddy (Prix CDP Innovation) en 2012 et à Yang Wang (Prix SCF-PACA-CDP Innovation) en 2013.

Les membres de la section peuvent également demander une subvention pour l'organisation de colloques scientifiques en région. Ils peuvent bénéficier d'une aide financière pour participer à une conférence internationale, à condition d'y présenter une communication orale.

Enfin, une lettre d'information semestrielle (printemps et automne) destinée à tous les membres de la section a vu le jour cette année.

Les cinq articles scientifiques qui suivent présentent quelques-unes des thématiques développées en région PACA par des chimistes issus essentiellement du secteur académique et appartenant à la section régionale de la SCF.

Ces thèmes ne sont pas exhaustifs, mais constituent des axes forts, mobilisant un nombre conséquent de chimistes dans la région. Nous avons veillé à mettre en avant principalement les travaux des membres de notre section régionale. Dans leur ensemble, ces articles donnent, à notre avis, un bon aperçu des forces vives de la chimie dans notre région.

NDRL : les références citées dans les articles de ce dossier ont été regroupées dans une annexe téléchargeable librement sur le site www.lactualitechimique.org à partir de la page liée au dossier.



Philippe Knauth

est professeur et président de la section régionale SCF-PACA*.

* Aix-Marseille Université - CNRS, Laboratoire Madirel, Campus Saint-Jérôme, F-13397 Marseille Cedex 20. Courriel : philippe.knauth@univ-amu.fr

Spectroscopies et chimie théorique

Isabelle Couturier-Tamburelli

Résumé	Cet article relate les travaux de recherche récents développés au sein des laboratoires de la région PACA dans les domaines de la spectroscopie et de la chimie théorique, dans des secteurs aussi variés que la biologie, l'astrochimie, la chimie d'espèces instables, la fusion nucléaire.
Mots-clés	Spectroscopies, chimie théorique, application biologique, chimie structurale, intermédiaires réactionnels, produits naturels, exobiologie, arômes et parfums, réactivité fusion nucléaire, région PACA.
Abstract	Spectroscopy and theoretical chemistry This article presents the research developed in the "Provence-Alpes-Côte d'Azur" region (France) laboratories in different areas of spectroscopy and theoretical chemistry, including biology, astrochemistry, instable species, nuclear fusion.
Keywords	Spectroscopy, theoretical chemistry, biological application, structural chemistry, intermediate species, natural products, exobiology, flavors and fragrances, nuclear fusion reactivity.

Cet article résume les travaux réalisés dans les différents domaines de la spectroscopie et de la chimie théorique en région PACA. La spectrométrie est une technique largement développée qui trouve ses applications dans de nombreux domaines tels que la chimie, l'astronomie, la biophysique, la physique atomique et nucléaire... Elle utilise la totalité du spectre électromagnétique, s'étalant des ondes radios aux rayons gamma.

En plus de la réalisation d'expériences de spectrométries dites « classiques » (exploitation des résultats issus de l'interprétation des spectres), la région PACA a su développer une

recherche mettant en place les applications de cette technique telles que l'IRM, l'imagerie IR et Raman. À ce titre, de nombreux laboratoires de recherche de la région sont équipés de spectromètres (IR, Raman, absorption RX, absorption UV-visible, microscopie en champ proche, RMN, RPE...), bien qu'ayant des thèmes de recherche variés.

L'imagerie constitue une partie de la spectroscopie basée sur la photographie numérique. Elle permet de cartographier le spectre global. Cependant, afin de mener à bien tous types de recherche, il est souvent primordial de pouvoir coupler les résultats spectroscopiques à ceux issus de la chimie théorique.

L'ensemble des laboratoires de chimie de l'Université d'Aix-Marseille sont adossés au master « Chimie, informatique et spectroscopies appliquées » (CISA), qui se focalise sur la connaissance de la structure de la matière. Les méthodes de détection les plus avancées y sont enseignées.

Pour améliorer la cohésion entre les différentes unités de recherche de la région, la Fédération des sciences chimiques de Marseille a créé un plateau technologique regroupant entre autres le Centre régional de compétences en modélisation moléculaire (CRCMM) ainsi qu'un spectropôle. Créé en 2000, ce dernier rassemble des ressources en résonance magnétique nucléaire (RMN liquide et solide), spectrométrie de masse (ESI et MALDI-TOF), chromatographie (CLHP, CPG, couplage CLHP-RMN et CLHP-masse), diffraction des rayons X, microanalyse, dichroïsme circulaire vibrationnel (VCD) et infrarouge. Le service de modélisation moléculaire a pour vocation d'accompagner dans leurs projets les chercheurs académiques et du privé, leur permettant l'accès à diverses machines (Altix 330 et cluster HP).

Trois autres services communs ou réseaux à la fois locaux et nationaux ont été créés :

- le MesoCentre (financé par un Equipex), permettant le développement de calculs intensifs dans tous les domaines de la chimie, physique et biologie ;
- la plateforme technologique de chimie (Université de Nice), regroupant les services de RMN, de spectrométrie de masse (ESI et CGP-SM), de spectroscopie nucléaire (détecteurs γ , compteur β et chambre α), d'analyse des éléments traces (ICP-MS) et de bioanalyses (PCR quantitatives) ;
- le pôle de résonance paramagnétique électronique (RPE), appartenant au réseau de très grands équipements (TGE RENARD), qui permet de faire de la RPE en ondes continues en bandes S, L, X, Q, et impulsionnelle en bande X, ainsi que d'autres techniques associées (ENDOR, HYSORE, DEER...).

Les spectrométries

Les applications biologiques

Tous les organismes vivants – bactéries, plantes et animaux – disposent des mêmes familles de macromolécules biologiques responsables selon leurs structures des interactions moléculaires et des réactions à l'origine de la vie.

Utilisée dans pratiquement tous les domaines scientifiques (physique, astrophysique, chimie en phase gazeuse, chimie organique, dosages, biologie, médecine...), la spectrométrie de masse permet de détecter, d'identifier et de caractériser la structure chimique des molécules. Le secteur de la santé représente une part importante dans le développement des techniques d'analyse. La détection de pathologies par des biomarqueurs a ainsi été rendue possible grâce aux progrès de la spectrométrie de masse.

Les réactions de **transfert de protons** jouent un rôle considérable dans les systèmes biologiques, notamment afin de comprendre l'impact de ces substances naturelles, des drogues (naturelles ou synthétiques), des substances toxiques ou encore des biopolymères. Les modifications structurales modifient ainsi le transport des molécules dans les organismes vivants [1]. L'activité de systèmes biologiques est donc fortement corrélée à une activité radicalaire contrôlée, comme par exemple le stress oxydatif [2]. Celle-ci est étudiée à l'aide de la technique du **spin trapping** (piégeage d'espèce paramagnétique à l'aide d'un piège diamagnétique conduisant à un adduit de spin persistant [3]. Ainsi

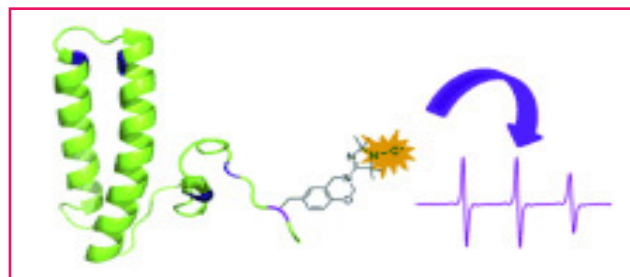


Figure 1 - Marquage de spin sélectif du résidu tyrosine [5].

grâce au couplage avec d'autres techniques, des avancées considérables ont pu être obtenues ces dernières années en région PACA.

La technique du marquage de spin dirigé (SDSL) associée à la RPE est particulièrement intéressante pour étudier les transitions structurales dans les protéines, flexibles ou désordonnées [4] (figure 1). L'utilisation conventionnelle de cette technique est basée sur l'insertion d'un marqueur paramagnétique sur un résidu cystéine ou tyrosine [5], le plus souvent introduit par mutagenèse dirigée. Ils ont souvent un rôle fonctionnel et sont impliqués dans des éléments structuraux tels que les ponts disulfures, ou dans la liaison de cofacteurs métalliques.

Actuellement, un grand nombre de chercheurs académiques et industriels concentrent leurs efforts sur l'amélioration des techniques de microscopie et sur la création de nouvelles sondes biologiques présentant des domaines d'excitation et d'émission dans l'infrarouge proche. Ces améliorations permettent par exemple une visualisation en profondeur des tissus vasculaires du cerveau [6].

La spectroscopie appliquée à la chimie structurale

Depuis longtemps, la spectrométrie de masse et la RMN sont connues pour leur complémentarité et sont incontournables pour élucider la structure de molécules organiques. En plus de la masse moléculaire [7], elles permettent d'avoir accès à l'enchaînement d'**édifices moléculaires** en précisant leur conformation, ainsi qu'à la détermination de la taille des blocs dans les copolymères [8].

Le spectropôle possédant un appareil de mesure de dichroïsme circulaire vibrationnel (VCD), cette technique est largement utilisée par les chercheurs de la région PACA. Elle permet de déterminer la configuration absolue de molécules chirales, ou encore l'étude des structures secondaires des protéines ou des enzymes [9].

La spectroscopie appliquée à la caractérisation d'espèces intermédiaires

De nombreuses réactions en chimie organique mettent en jeu des intermédiaires radicalaires difficilement détectables ou permettent de préparer de nouveaux édifices supramoléculaires impliquant des espèces radicalaires. La RPE est ainsi connue pour permettre l'identification de ces radicaux [10]. Grâce au couplage RPE/MS, et plus particulièrement MS/MS, qui procure des informations sur la nature et la **position des radicaux** sur leur piège [11], une connaissance plus intime des mécanismes réactionnels par caractérisation des espèces intermédiaires est devenue possible [12].

L'étude de produits naturels

Initialement réservée à l'analyse chimique, la spectrométrie d'absorption trouve actuellement des applications dans de nombreux domaines. La caractérisation de la matière organique durant un processus de vieillissement représente un domaine particulièrement intéressant pour le secteur industriel. Appréhender les processus gérant leur évolution permet de mieux comprendre les différents rôles environnementaux au sein d'écosystèmes naturels et artificiels (exploration pétrolière [13], amélioration des procédés de dépollution des milieux aquatiques, études de l'évolution des huiles élémentaires [14]). Le traitement des données spectrales (IRTF et fluorescence) [15] à l'aide d'**outils chimiométriques** a ainsi pu permettre d'établir des corrélations structure/réactivité de différents types de matières organiques.

Le couplage de la spectrométrie IRTF et de la spectrométrie de fluorescence permet aussi bien l'analyse de produits alimentaires (comme par exemple les huiles d'olives, *figure 2*) que la détection de molécules présentes dans le milieu interstellaire.

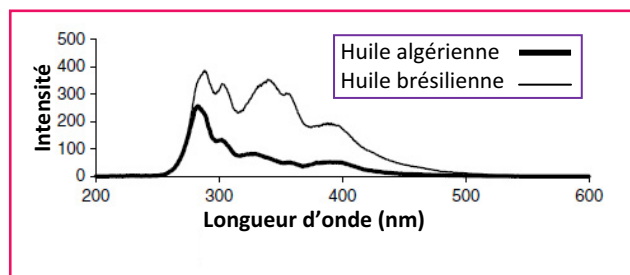


Figure 2 - Spectres de fluorescence de différentes huiles [15].

Les applications exobiologiques

Une autre activité concerne l'étude de l'**évolution chimique de la matière organique** contenue dans le milieu interstellaire ou dans différents objets astrophysiques (comètes, météorites, systèmes planétaires, *figure 3*). Cela

consiste à simuler l'évolution d'analogues de glaces interstellaires ou d'aérosols soumis à des processus énergétiques tels que des effets thermiques [16] ou des irradiations par des photons UV [17]. Ces processus se produisent notamment dans les nuages moléculaires « denses », lors de la formation d'une protoétoile et d'un disque protoplanétaire à partir duquel un système planétaire est formé (planètes, comètes, astéroïdes) ou dans les atmosphères gazeuses de satellites de planètes telles que Titan.

Ainsi sur une échelle de temps de plusieurs millions d'années, la matière primitive contenue dans les glaces interstellaires (H_2O , CH_3OH , NH_3 ...) ou dans l'environnement gazeux des satellites (CH_4 , N_2 ...) peut donner naissance à de nouvelles molécules organiques dites « complexes » dont certaines, par leurs caractères réfractaires, vont pouvoir exister dans des résidus organiques solides analogues à un « échantillon » de type cométaire [18] ou à des Tholins qui sont des substances organiques riches en azote contenant des milliers de molécules. Sous l'effet d'une altération aqueuse, ces résidus et les molécules organiques complexes qu'ils contiennent peuvent donner naissance à une **chimie prébiotique** [19] capable de générer des molécules comme des peptides, des bases azotées, des acides gras ou des sucres qui ont pu être délivrées sur la Terre primitive par l'intermédiaire de météorites ou de comètes. Ces recherches ont un intérêt particulier pour l'interprétation des missions spatiales telles que Cassini Huygens ou Rosetta qui ont pour objectif de déterminer la composition de l'atmosphère de Titan ou d'une comète. La confrontation des résultats des expériences menées en laboratoire avec ceux des missions embarquées permet une meilleure compréhension de la physico-chimie du milieu interstellaire et devrait amener à des avancées majeures dans le domaine de l'astrobiologie et de l'exobiologie. Les recherches qui sont ainsi réalisées en astrochimie complètent parfaitement celles en astrophysique réalisées au Laboratoire d'Astrophysique de Marseille. La région PACA dispose ainsi d'un éventail complet des études que l'on peut réaliser en lien direct avec le domaine spatial et qui s'étend de l'astrophysique à l'exobiologie.

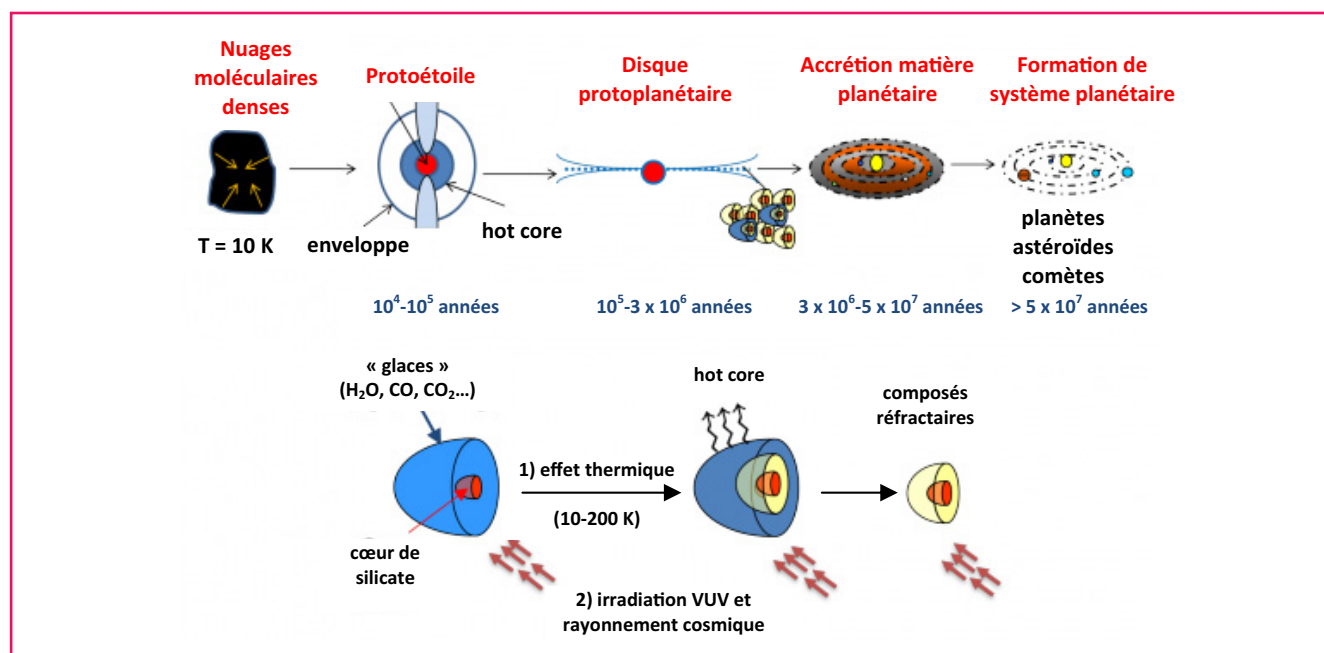


Figure 3 - Évolution des grains interstellaires.

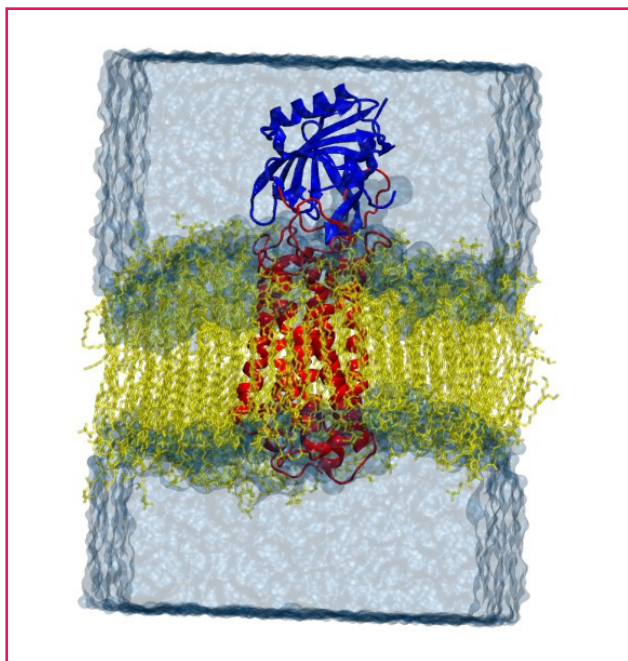


Figure 4 - Protéine de transport des odorants (en bleu) en interaction avec un récepteur olfactif (en rouge) enchâssée dans une membrane lipidique (en jaune) et entourée d'une boîte d'eau.

La chimie théorique

La chimie théorique se situe idéalement aux interfaces entre chimie, physique, biologie et fait appel à diverses compétences (mathématiques, informatique...). Par essence, les développements sur la base de nouvelles approches théoriques ainsi que leurs champs d'applications sont associés à une transversalité thématique permettant d'aborder des objets chimiques très différents : molécules isolées au sein d'un nuage interstellaire, solide dont les défauts sont essentiels à son rôle catalytique, protéine en interaction avec l'ADN ou encore fusion nucléaire dans le cadre du développement d'ITER. Se nourrissant des derniers développements méthodologiques, mais aussi des récentes avancées expérimentales, la chimie théorique, et la modélisation moléculaire qui en découle, sont aujourd'hui incontournables dans toute activité de recherche.

Applications des méthodes quantiques à la chimie des arômes et parfums

De nombreux travaux sont centrés autour de deux grands thèmes. Le premier concerne l'étude des interactions ligand-récepteurs : description des mécanismes des sens chimiques – olfaction/gustation (*figure 4*), en lien avec le bassin grassois et le pôle de compétitivité « Parfum Arôme Senteur Saveur » (PASS). Le second concerne l'étude des propriétés et de la réactivité de systèmes simples ou complexes : caractérisation de mécanismes enzymatiques et étude des propriétés de molécules chirales en relation avec les origines de la vie.

L'ensemble de ces thèmes de recherche [20] fait appel aux méthodes de la chimie théorique : calcul d'énergie libre par **dynamique moléculaire**, **méthodes hybrides QM/MM**, développement de champs de force gros grains... La recherche s'appuie sur une infrastructure locale de calcul intensif, mais également régionale et nationale.

Applications des méthodes quantiques à l'étude de la réactivité

De nos jours, l'utilisation de méthodes de modélisation est devenue incontournable dans tout processus de caractérisation. Les techniques de modélisation actuelles permettent d'aborder tous les domaines de la chimie (molécules isolées, protéines, matériaux, pharmacologie...). Ainsi il est actuellement possible de modéliser des espèces à faible durée de vie (issues de la photochimie ou de la chimie radicalaire), en prenant en compte les effets stériques et électroniques dus à l'environnement. Un défi majeur dans le domaine du piégeage de spin est l'élaboration de protocoles théoriques capables de **prédire les spectres** de RPE de molécules flexibles dans des environnements chimiques hétérogènes. Récemment, un protocole basé sur la combinaison de dynamique moléculaire classique (MD) avec des calculs QM/MM [21] a été mis en place.

Applications des méthodes quantiques à la fusion nucléaire

Avec l'arrivée d'ITER dans la région PACA, les activités en chimie théorique sont très fortement connectées à la fusion nucléaire et au développement de ce projet, notamment par l'intermédiaire de l'Institut de Recherche sur la Fusion Magnétique (CEA Cadarache). Ces travaux de recherche se situent dans la problématique des **interactions plasma-parois**, de la rétention d'hydrogène et de ses isotopes dans les matériaux de l'enceinte du tokamak (tungstène, béryllium et carbone) [22], et de la formation de matériaux mixtes. L'utilisation des méthodes DFT pour l'état solide permet de calculer des propriétés spectroscopiques (images STM, spectres EELS et de phonons), des propriétés physiques (coefficients de diffusion, données énergétiques à intégrer dans des codes multi-échelles (équations cinétiques, méthode Monte-Carlo cinétique) et des mécanismes de réactivité chimique, de reconstruction de surface, de transformation de phases...

Références

Les références citées dans les articles de ce dossier ont été regroupées dans une annexe téléchargeable librement sur le site www.lactualitechimique.org à partir de la page liée au dossier.



Isabelle Couturier-Tamburelli

est maître de conférences à l'Université d'Aix Marseille, Laboratoire de Physique des Interactions Ioniques et Moléculaires (PIIM, UMR 7345 CNRS)*.

* Laboratoire PIIM, Centre de Saint-Jérôme, Avenue Escadrille Normandie-Niémen, F-13397 Marseille Cedex 20.
Courriel : isabelle.couturier@univ-amu.fr

Matériaux pour l'électronique et l'énergie

Lionel Santinacci et Philippe Knauth

Résumé	Cet article décrit succinctement les travaux de recherche effectués en région PACA dans le domaine de la chimie des matériaux pour l'électronique – électronique organique, dispositifs électroluminescents, nanocondensateurs – et pour l'énergie – batteries et microbatteries à ions lithium, solaire photovoltaïque, piles à combustible, filière hydrogène.
Mots-clés	Semi-conducteurs organiques, dispositifs électroluminescents, nanocondensateurs, batteries à ions lithium, photovoltaïque, piles à combustible, hydrogène.
Abstract	Materials for electronics and energy This article presents shortly the research in chemistry in the "Provence-Alpes-Côte d'Azur" region regarding materials for electronics – developments of organic electronics, electroluminescent devices, nanocondensators – and for energy – Li-ion batteries, microbatteries, photovoltaics, fuel cells, hydrogen.
Keywords	Organic semiconductors, electroluminescent devices, nanocondensators, lithium ion batteries, photovoltaics, fuel cells, hydrogen.

Cet article résume les travaux de recherche en chimie des matériaux pour l'électronique et l'énergie en région PACA. Il existe dans cette région un tissu industriel reconnu dans le domaine de la **microélectronique**, situé sur les sites de Sophia-Antipolis (Alpes-Maritimes) et de Rousset (Bouches du Rhône). Les activités de recherche bénéficient des trois plates-formes (conception, caractérisation et Micro-PackS) de recherches coopératives pour le développement de la microélectronique et de ses applications du Centre Intégré de Microélectronique Provence-Alpes-Côte d'Azur [1] mises en place par les acteurs institutionnels et économiques régionaux comme le pôle de compétitivité SCS (« solutions communicantes sécurisées »).

Le **stockage et la conversion de l'énergie**, notamment sous forme d'électricité ou d'hydrogène, est une composante incontournable d'un développement énergétique durable. Les travaux sur les matériaux pour l'énergie s'insèrent dans un ensemble d'activités et de structures de recherche régionales, notamment le pôle de compétitivité CAPENERGIES [2]. Plusieurs entreprises de taille internationale sont actives dans la région PACA, dont NEXCIS [3] dans le domaine du photovoltaïque à couche mince et Helion [4], filiale d'Areva, pour les piles à combustible et la filière hydrogène.

En **enseignement**, on peut signaler à l'Université d'Aix-Marseille l'existence d'un master international « Matériaux pour le stockage et la conversion de l'énergie », soutenu par l'Union européenne dans le cadre du programme Erasmus Mundus [5].

Matériaux pour l'électronique

Cette activité était initialement fortement couplée à la recherche menée en physique et en électronique dans les laboratoires académiques régionaux tels que le CRHEA, dont la « spin off » Lumilog commercialise des plaquettes de nitrure de gallium destinées aux fabricants de **diodes électroluminescentes** (LED). Cependant, les besoins de cette

industrie se sont fortement élargis et la chimie devient tout aussi importante pour les développements technologiques actuels et futurs. C'est donc l'interdisciplinarité qui est au cœur de ce domaine d'activités de recherches fondamentales et appliquées. Ces dernières visent les domaines de l'électronique sur supports souples, des dispositifs luminescents, des condensateurs à hautes performances ou plus récemment de la bioélectronique.

Des études fondamentales sont menées sur les propriétés électroniques ou la nanostructuration de **monocouches organiques** types déposées sur des substrats isolants ou conducteurs modèles [6-9]. Elles sont le socle nécessaire pour la recherche à long terme et leurs impacts ne se limitent pas à la microélectronique. Par exemple, le développement de techniques de masquage à l'échelle nanométrique est essentiel pour dépasser les limites de la lithographie actuelle [10].

La synthèse de **semi-conducteurs organiques** appartenant à une famille d'oligomères conjugués basés sur le squelette distyryl-oligothiophène permet l'obtention de molécules présentant des propriétés remarquables en termes de mobilité de porteurs de charge et de stabilité dans les transistors à effet de champ [11]. Dans cette famille de molécules, il est intéressant de noter qu'une molécule courbée (dite en forme de « cerf-volant », *figure 1*) montre une mobilité de charge cinq fois supérieure à son équivalent linéaire [12].

Une autre activité consiste à mettre en œuvre un procédé de transfert direct assisté par laser pour l'**impression de transistors organiques** appelé « pixels » [13]. Il s'agit ici d'un procédé d'impression par voie sèche qui ne nécessite pas le développement de matériaux spécialement conçus. On peut aussi bien utiliser des matériaux polymères que des petites molécules. Il est basé sur l'utilisation de lasers impulsionsnels (de la femto- à la nanoseconde) et peut être industrialisable.

Depuis l'arrivée en masse des smartphones et tablettes, la production d'écrans plats a explosé. Les besoins

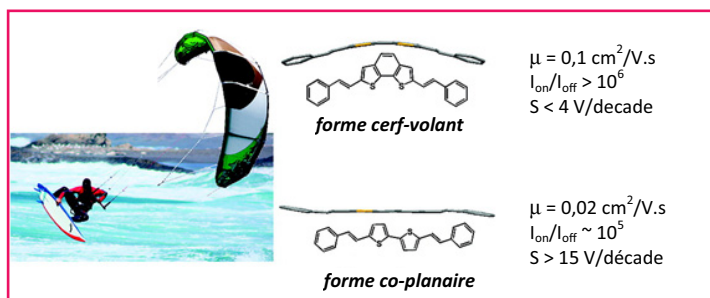


Figure 1 - Comparaison des performances électroniques (μ : mobilité électronique; I_{on}/I_{off} : nombre de cycles; S : seuil) d'un distyryl-oligothiophène courbé (en forme de « cerf-volant ») avec celles de son homologue plan [12].

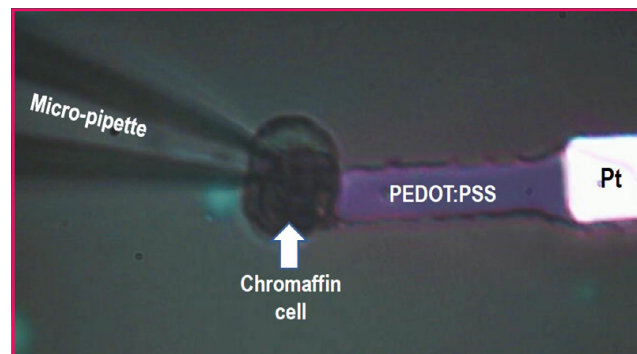


Figure 2 - Interfaçage entre une cellule chromo-affine et une électrode PEDOT:PSS [17].

d'innovations dans ce domaine et les évolutions envisagées poussent le développement de nouveaux matériaux. Ainsi, il est possible de préparer des **complexes organométalliques** à base d'iridium ou de zinc et de les greffer sur des squelettes polymères pour générer des dispositifs luminescents de types diodes électroluminescentes organiques ou cellules électrochimiques luminescentes, performants et faciles à mettre en œuvre [14].

Dans la course à la miniaturisation des éléments constitutifs des puces, la **diminution des dimensions des condensateurs**, tout en conservant des performances élevées, est un défi qui se joue à l'échelle du nanomètre. La capacité d'un condensateur dépend, entre autres, de la surface de ses électrodes. Ainsi la fabrication électrochimique de membranes d'alumine nanoporeuse offre des substrats présentant une aire active très grande [15]. Il suffit ensuite de fonctionnaliser ces structures en les tapissant successivement de multicouches conductrice-isolante-conductrice par dépôt par couche atomique pour obtenir un réseau de nanocondensateurs [16].

L'**interfaçage de dispositifs électroniques avec le système nerveux** est un enjeu majeur pour la médecine de demain. Une des voies prometteuses de l'électronique organique réside dans l'utilisation de microélectrodes basées sur le poly(3,4-éthylènedioxythiophène) dopé avec du poly(styrène sulfonate) ou PEDOT:PSS (figure 2), qui permettent d'enregistrer avec précision l'oxydation de catécholamines relarguées par des cellules chromoaffines durant leur exocytose [17].

Matériaux pour l'énergie

Les études des matériaux pour l'énergie sont actuellement centrées sur trois grands domaines d'applications : les batteries et microbatteries rechargeables, de type lithium-ions ; le solaire photovoltaïque ; les piles à combustible et la filière hydrogène.

Les batteries et microbatteries rechargeables à ions lithium

Les **batteries lithium-ions** combinent une électrode négative, généralement à base de carbone, un électrolyte polymère hybride (dans lequel un électrolyte liquide est ajouté à un polymère inerte, qui joue le rôle d'une « feuille de buvard ») et un oxyde ternaire à haut potentiel comme électrode positive, typiquement un oxyde de cobalt ou un phosphate de fer et lithium LiFePO_4 dans les piles de dernière génération. Des avancées ont été obtenues ces dernières années en région dans le domaine des polymères électrolytiques, qui sont souvent à base de poly(oxyde d'éthylène) (POE), notamment par l'élaboration de copolymères tri-blocs avec le polystyrène (PS-POE-PS) [18-19] dont les propriétés mécaniques sont nettement améliorées.

Les **microbatteries tridimensionnelles (3D)** à lithium-ions ont des potentialités importantes dans le domaine de la microélectronique portable et les microdispositifs embarqués, notamment les microcapteurs et microactionneurs. Plusieurs travaux traitent de la fabrication de microélectrodes 3D à base de nanotubes de TiO_2 auto-organisés [20] (figure 3) et du dépôt électrochimique de métaux, d'oxydes et de polymères à l'intérieur de cette matrice nanotubulaire. Tandis que les nanotubes de TiO_2 forment l'électrode négative (« l'anode ») de la microbatterie [21], un polymère à blocs électrodéposé est utilisé comme électrolyte solide [22]. Ces travaux permettent d'envisager maintenant la fabrication d'une microbatterie 3D par voie purement électrochimique.

Le solaire photovoltaïque

La technologie classique des cellules photovoltaïques en silicium cristallin représente aujourd'hui plus de 80 % du marché des panneaux solaires. Elle devrait être rapidement concurrencée par de nouvelles **cellules dites en « couches**

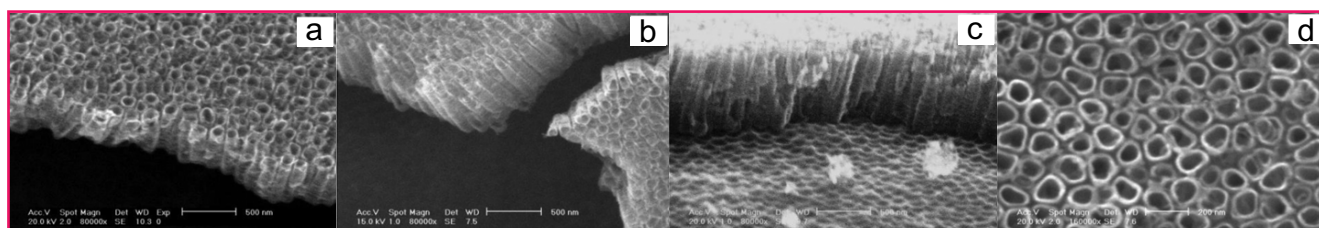


Figure 3 - Observation par microscopie électronique à balayage de nanotubes d'oxyde de titane auto-organisés : a) et b) : sur plaquette de silicium ; c) et d) : sur feuille de titane métallique [20].

minces » de matériaux inorganiques, dont le coût est plus faible mais dont le rendement reste à améliorer. Dans le domaine des dispositifs souples ou miniaturisés, permettant de réaliser des morphologies plus complexes, les couches minces et les nouveaux matériaux organiques sont en compétition.

Les matériaux inorganiques à base de **chalcopyrite** CuInS_2 ont été étudiés par la voie électrochimique pour la préparation de films minces, mais aussi pour l'augmentation de leur absorption optique [23]. Des films minces ont aussi été obtenus par pulvérisation cathodique réactive directe [24].

Des **cellules solaires hybrides organiques-inorganiques** à hétérojonction ont été conçues avec des porphyrines [25] ou des oligomères de type p [26] déposés à la surface de nanofils de ZnO (figure 4) [27]. La start-up Genes'Ink développe des solutions pour imprimantes numériques à jet d'encre utilisées en microélectronique. Une des premières applications se situe aussi dans la prochaine génération de cellules photovoltaïques organiques.

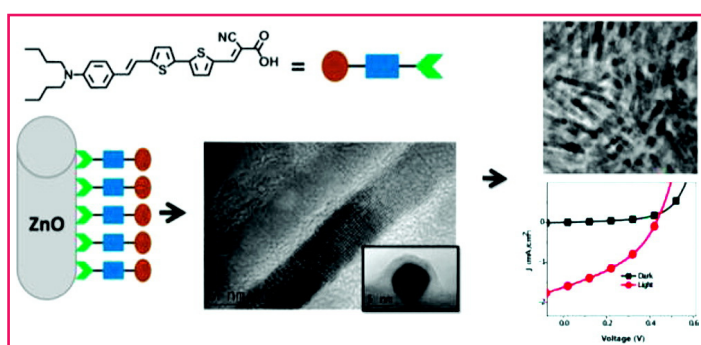


Figure 4 - Cellules solaires hybrides à hétérojonction avec des oligomères de type p déposés à la surface de nanofils de ZnO de type n ; observations en microscopie électronique en transmission et relation intensité-tension dans le noir et sous illumination [27].

Balaban [28] a résumé la synthèse de porphyrines auto-assemblées dans des **systèmes chromophores artificiels biomimétiques**, qui peuvent servir dans des cellules hybrides solaires [29], imitant la photosynthèse ou des systèmes bactériens de récolte de la lumière solaire [30-31].

Les piles à combustible et la filière hydrogène

L'**hydrogène** est un vecteur d'énergie transportable et stockable qui pourrait se substituer aux énergies fossiles dans diverses applications, dont le petit stationnaire, avec les problématiques de permanence de la fourniture électrique décentralisée, ainsi que dans les applications transport et les environnements « extrêmes », comme la prospection sous-marine. En associant la pile à combustible avec un électrolyseur d'eau pour la production d'hydrogène, qui utilise les mêmes matériaux fonctionnels, on peut concevoir des systèmes autonomes de gestion de l'énergie.

De nombreux travaux sont consacrés aux **piles à combustible à membrane échangeuse de protons** : le principal objectif est d'améliorer leur durabilité [32] et de réduire leur coût, dû au catalyseur (platine) et à la membrane polymère perfluorée (Nafion®). Des travaux de mise au point de membranes polymères moins onéreuses et plus performantes à une température supérieure à 100 °C permettraient à la fois de réduire les problèmes d'empoisonnement du catalyseur et les surtensions électrochimiques dues à la résistance de la membrane et aux cinétiques d'électrodes. Plusieurs chemins prometteurs ont été explorés, dont la formation de matériaux hybrides [33] et la réticulation du polymère par recuit [34]. L'élaboration électrochimique des membranes peut permettre dans le futur un dépôt conforme sur des électrodes nanostructurées et la réalisation de micropiles à combustibles [35].

Une autre problématique se situe au niveau du **stockage de l'hydrogène**. Parmi les nombreuses approches dans ce domaine, on peut citer les études sur le stockage par adsorption dans des matériaux mésoporeux de type MOF (« metal organic frameworks ») [36-37]. L'insertion électrochimique d'hydrogène a été étudiée dans des films minces de palladium, afin de les utiliser comme barrière de protection pour des matériaux intermétalliques légers pour le stockage de l'hydrogène [38]. Enfin, les hydrogénases sont des enzymes pour l'oxydation de l'hydrogène et leur utilisation comme **catalyseur dans les biopiles** est un sujet d'actualité [39].

Références

Les références citées dans les articles de ce dossier ont été regroupées dans une annexe téléchargeable librement sur le site www.lactualitechimique.org à partir de la page liée au dossier.



L. Santinacci

Lionel Santinacci

est chargé de recherche au Centre Interdisciplinaire de Nanosciences de Marseille (CINAM, UMR 7325 CNRS/ Université d'Aix-Marseille)*.

Philippe Knauth

est professeur à l'Université d'Aix-Marseille, Laboratoire Madirel (UMR 7246 CNRS)**.



P. Knauth

* Centre Interdisciplinaire de Nanosciences de Marseille, Campus de Luminy, F-13288 Marseille Cedex 09.

Courriel : lionel.santinacci@univ-amu.fr

** Laboratoire Madirel, UMR 7246 CNRS, Campus Saint-Jérôme, F-13397 Marseille Cedex 20.

Courriel : philippe.knauth@univ-amu.fr



Société Chimique de France

facebook

La SCF sur Facebook, vous aimez ?

Parlez-en autour de vous,
et invitez vos amis et collègues à nous rejoindre !

• www.facebook.com/pages/Soci%C3%A9t%C3%A9-Chimique-de-France/114534205270205

Chimie des substances naturelles et chimie de l'environnement

Anne-Sylvie Fabiano-Tixier et Gérald Culioli

Résumé	Cet article résume, de manière non exhaustive, de récents travaux de recherche menés au sein de laboratoires académiques de la région PACA dans des domaines de la chimie étroitement liés au milieu naturel, à savoir la chimie des substances naturelles et la chimie de l'environnement.
Mots-clés	Substances naturelles, éco-extraction, arômes et parfums, chimie analytique, environnement, polluants.
Abstract	Natural products chemistry and environmental chemistry In this article, a non-exhaustive review on recent academic research works conducted in the "Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA, France)" region in the fields of natural products chemistry and environmental chemistry is presented.
Keywords	Natural products, eco-extraction, aromas and perfumes, analytical chemistry, environment, pollutants.

La région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) présente une grande variété de paysages naturels et témoigne d'un riche patrimoine, notamment en termes de culture et de biodiversité. Cette situation est bien illustrée par le fait que quatre parcs naturels nationaux (sur un total de dix) et six régionaux (sur 48 recensés au niveau national) y sont situés. Cependant, cette région fait l'objet d'une forte pression anthropique, hébergeant d'importantes agglomérations urbaines dont l'étendue ne cesse de croître, et comptant de plus parmi les destinations touristiques les plus prisées en France.

Dans ce contexte, la recherche académique en chimie s'y est historiquement orientée vers des thématiques liées au milieu naturel et à sa préservation, telles que la chimie des substances naturelles et la chimie de l'environnement. Les acteurs de la recherche universitaire dans ces domaines bénéficient du soutien actif de plusieurs pôles de compétitivité (Pôles Mer PACA, PASS, PEIFL, Trimatec, Risques...) et ils ont contribué à l'implantation de plateformes technologiques (ERINI, MASSALYA...).

Du point de vue de l'enseignement, ces thèmes sont représentés dans tous les centres universitaires régionaux par plusieurs diplômes spécialisés, dont les masters FOQUAL (Nice), PCA (Avignon), STEM-CHARME (Toulon) ou SET-MAEVA (Aix-Marseille).

Cet article résume de manière non exhaustive les principales contributions récentes en chimie des substances naturelles et en chimie de l'environnement par les laboratoires de recherche académiques situés en région PACA.

Chimie des substances naturelles

Les molécules d'origine naturelle ont été, et restent encore, une source majeure d'inspiration, de recherches et de découvertes couvrant de larges pans de la chimie organique et de la chimie analytique. Les axes de recherche relevant de ces domaines en PACA traitent principalement

de la réactivité des précurseurs prébiotiques, du développement de méthodologies d'extraction et d'analyse globale de matrices naturelles, de l'étude des arômes et des parfums, ainsi que des molécules bioactives d'origines terrestre et marine et la détermination du rôle écologique des métabolites secondaires.

À l'origine de la vie

La **chimie prébiotique** cherche à expliquer l'émergence de la vie sur Terre, notamment par le biais de molécules organiques interstellaires. Par exemple, sous l'effet des rayonnements solaires et cosmiques, l'azote et le méthane induisent la formation d'hydrocarbures et de nitriles. Parmi ces molécules, le cyanoacétylène peut être considéré comme l'un des précurseurs des purines et des pyrimidines. L'étude de la réactivité de ce type de composés [1] représente ainsi un large champ d'investigation destiné à estimer leur rôle dans la genèse des composés organiques au temps de l'atmosphère primitive terrestre.

Les biomolécules observées dans le monde vivant étant majoritairement chirales, leur biosynthèse doit s'effectuer à partir d'un nombre limité de « **briques élémentaires** », elles aussi majoritairement chirales. La cause de cette asymétrie constitue donc une étape essentielle à la compréhension de l'origine de la vie mais reste encore mal connue. Parmi les diverses hypothèses retenues pour expliquer ce phénomène, l'une d'entre elles se base sur un modèle photochimique : des analyses énantiosélectives par chromatographie en phase gazeuse multidimensionnelle ont ainsi montré qu'un rayonnement ultraviolet polarisé circulairement (source synchrotron) induisait la formation de l'acide aminé alanine avec un enrichissement énantiomérique significatif [2]. La compréhension de la façon dont ces molécules se sont assemblées afin de conduire aux premières formes cellulaires vivantes devrait continuer à générer un grand nombre de travaux, tout en cultivant une large interdisciplinarité scientifique [3].

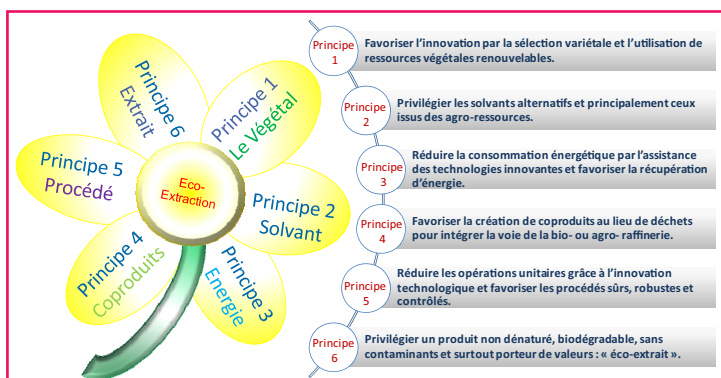


Figure 1 - Les six principes de l'éco-extraction.

L'éco-extraction

Aujourd'hui, tout procédé de fabrication de principes actifs dans l'industrie cosmétique, la parfumerie, l'agroalimentaire, la pharmacie ou la valorisation de la biomasse met en œuvre, directement ou indirectement, l'**extraction du végétal**. Depuis quelques années, le domaine de l'extraction est entré dans sa révolution « verte », en opérant une mutation vers l'« éco-extraction », pour développer et proposer aux industriels une chimie plus « durable » utilisant moins de solvants, moins d'énergie et diminuant les rejets, tout en assurant la qualité des produits finis. Simultanément, il est nécessaire de veiller à maintenir les industries dans une dynamique de compétitivité, tout en respectant des critères environnementaux stricts. La recherche dans ce domaine ne cesse de se développer, dans le but de découvrir de nouveaux procédés ou des procédures plus efficaces et apporter ainsi une contribution significative en termes de **développement durable**. Plusieurs procédés d'éco-extraction [4] innovants peuvent être mis en œuvre, telles les extractions par fluides supercritiques, par eau subcritique, avec les agrosolvants ou générées par micro-ondes [5], assistées par ultrasons, par « flash » détente, accélérées par extrusion, assistées par les enzymes, par détente instantanée contrôlée, par champs électriques pulsés... [6]. En janvier 2010, plus de soixante chercheurs et professionnels de la région PACA travaillant dans le domaine de l'extraction des produits naturels se sont réunis sous l'impulsion du regroupement de pôles de compétitivité « France Eco-Extraction », pour en définir le domaine et ses principes (figure 1).

L'analyse globale des extraits naturels

L'assurance qualité et la sécurité des produits alimentaires, et plus globalement de toutes les matières premières naturelles, sont devenues de première importance dans le contexte actuel d'économie globale. Souvent, ces matières premières proviennent de nations n'ayant pas le même niveau d'exigence en termes d'hygiène et de sécurité que le pays importateur. D'autre part, l'existence de différences en fonction des modes de culture, des lieux et des périodes de récolte, ou encore des variétés d'organismes producteurs, peut engendrer des variations drastiques au niveau de la qualité et des prix. Des protocoles analytiques basés sur des analyses par spectroscopie infrarouge ou Raman couplées à différents types de **méthodes chimiométriques** permettent, dans de tels cas, une discrimination d'échantillons naturels pris dans leur globalité [7]. La mise au point d'expériences spécifiques

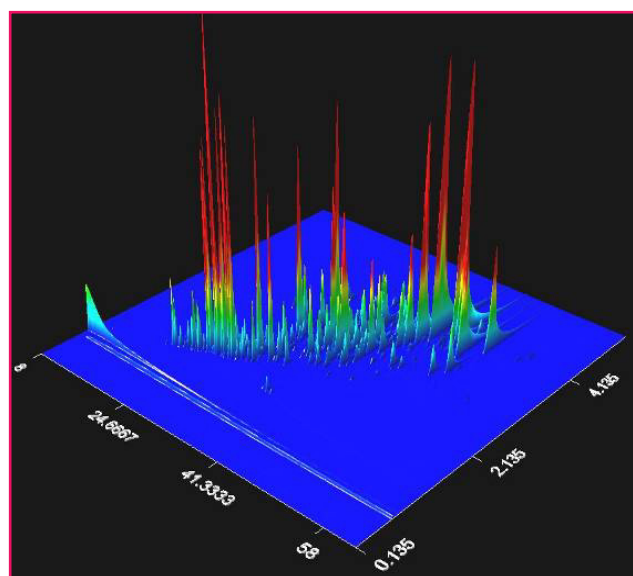
de résonance magnétique nucléaire (RMN) peut conduire également à individualiser, sans séparation chromatographique, chaque constituant moléculaire simple au sein d'une matrice naturelle [8]. Dans d'autres cas, l'utilisation de **signatures chromatographiques** couvrant une large part du métabolome peut être utile à des fins taxonomiques ou dans le but d'obtenir une évaluation de la chimiodiversité au sein d'un groupe d'organismes [9].

La chimie des arômes et des parfums

Les extraits naturels (huiles essentielles, concrètes, absolus, résinoïdes...) destinés à la commercialisation sont de plus en plus contrôlés. Cela peut s'expliquer par : (i) l'augmentation des contraintes réglementaires, (ii) le principe de précaution devenu omniprésent dans nos sociétés, et (iii) les contraintes liées aux exigences des clients et des consommateurs. Face à cette pression analytique, les laboratoires et fournisseurs innovent en développant de nouvelles stratégies analytiques performantes. Des méthodes d'analyse portant sur les composants odorants ont été particulièrement développées en se focalisant plus spécifiquement sur l'espace de tête de ces derniers et sur les développements de la **chromatographie en phase gazeuse (CPG)** les plus récents : CPG 2D [10] (figure 2) et CPG/olfactométrie. Dans d'autres cas, l'évaluation des performances de techniques telles que la chromatographie sur couche mince à haute performance (HPTLC) [11] ou la chromatographie centrifuge de partage (CPC) a été réalisée.

La caractérisation des extraits naturels, imposée par les nouvelles réglementations (REACH), a aussi pour objectif d'identifier des actifs dans ces extraits pour les valoriser dans d'autres domaines, en particulier celui des cosmétiques.

De façon plus anecdotique, la recherche de recettes ancestrales a été mise en œuvre par de nouvelles approches alliant archéologie et chimie. Par exemple, pour retrouver la composition de parfums antiques, les fouilles archéologiques ne sont pas suffisantes. L'analyse de la composition chimique des vestiges devient alors nécessaire, permettant la reconstitution de ces parfums qui seraient même

Figure 2 - Chromatogramme 2D d'une huile essentielle de vétiver d'Haïti (*Chrysopogon zizanioides*).

susceptibles d'être remis au goût du jour [12]. De même, dans les coulisses des musées, des équipes de scientifiques déploient des trésors d'ingéniosité pour étudier et faire parler les œuvres d'art. Les chercheurs des laboratoires développent de nombreuses méthodes pour analyser ou conserver les chefs-d'œuvre, facilitant ainsi le travail des restaurateurs [13].

À la recherche de molécules bioactives

Au début du XX^e siècle, près de 80 % des médicaments étaient issus de sources naturelles quasi-exclusivement terrestres. À l'heure actuelle, environ 60 % des anticancéreux et 75 % des composés anti-infectieux sont constitués par des substances naturelles ou leurs dérivés. Les travaux portant sur la purification et la caractérisation structurale de molécules bioactives sont nombreux, et si les plantes terrestres ont été largement étudiées [14], les organismes marins constituent une source prolifique, et encore peu explorée, en molécules particulièrement originales [15].

La Nature pousse également les chimistes à développer des **méthodologies de synthèse** élaborées afin, notamment, de restituer fidèlement l'asymétrie des édifices moléculaires naturels [16] ou bien d'élargir le panel structural et d'améliorer les propriétés pharmacologiques de certaines molécules naturelles sélectionnées par exemple *via* des approches ethnopharmacologiques [17].

Hormis la synthèse totale, la production de substances d'intérêt thérapeutique peut être mise en œuvre par un **biais biotechnologique**. Par exemple, la compréhension des voies métaboliques des organismes producteurs pourrait permettre de mieux appréhender et d'optimiser la biosynthèse de composés actifs (*figure 3*) [18], tandis que des substances d'intérêt peuvent être obtenues à partir de composés ou d'extraits naturels grâce à l'utilisation d'enzymes [19].

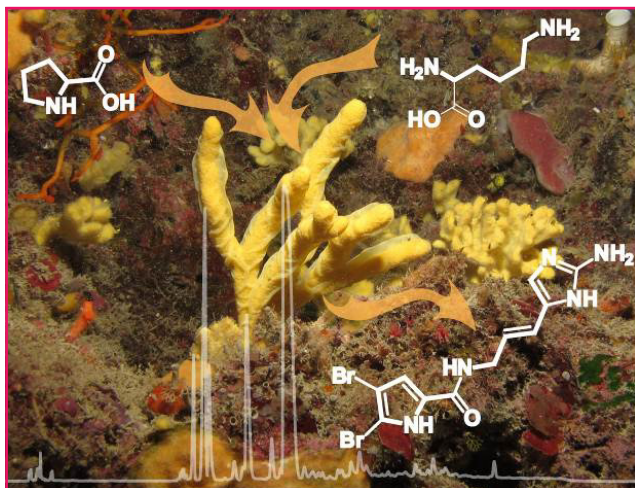


Figure 3 - Voie métabolique de l'oroïdine dans l'éponge méditerranéenne *Cymbaxinella verrucosa*.

Les métabolites secondaires dans le milieu naturel

Certaines substances naturelles interviennent à différents niveaux dans des interactions intra- et interspécifiques telles que, par exemple, la défense, la communication ou la réponse vis-à-vis d'un stress. Ces molécules sont souvent présentes à des doses très faibles

dans l'organisme qui les produit ou dans le milieu, rendant difficiles leur détection et la détermination de leur **rôle écologique** réel.

Dans le milieu terrestre par exemple, les plantes émettent dans l'atmosphère de grandes quantités de composés organiques volatils qui peuvent agir en tant que molécules de défense éloignant les herbivores en facilitant la propagation de leurs ennemis, et/ou en protégeant les cellules des feuilles d'un nombre important de stress abiotiques. Dans le cas d'écosystèmes méditerranéens, il a été démontré que la compétition entre espèces modifiait significativement à la fois les teneurs en terpènes, mais également celles en substances volatiles globalement émises [20].

En ce qui concerne le monde marin, les études en écologie chimique n'en sont encore qu'à leurs débuts, mais des travaux ont mis en évidence des fluctuations de la production en métabolites secondaires en liaison avec le cycle de vie des organismes producteurs [21]. Dans d'autres cas, certaines molécules d'origine marine semblent être impliquées dans la défense d'organismes fixés vis-à-vis des salissures marines (phénomène de « biofouling » [22]).

Chimie de l'environnement

Durant le dernier siècle, la croissance exponentielle des activités humaines a engendré de profondes altérations au niveau de tous les compartiments environnementaux. Au sein du champ pluridisciplinaire que constituent les sciences de l'environnement, la chimie tient un rôle central en apportant, par le biais du développement de méthodes analytiques originales, des éclaircissements sur les sources, le transfert et l'évolution des polluants dans les écosystèmes.

La distribution et la quantification des sources de pollution

En région PACA, les zones côtières étant sujettes à une pression anthropique très importante, leur étude a donné lieu à une littérature abondante.

• Les sédiments marins

Parmi les nombreux polluants engendrés par les activités humaines, les **métaux lourds** constituent une source majeure de contamination. Par exemple, dans l'environnement marin, ces éléments sont introduits dans la colonne d'eau sous différentes formes (particulaire, colloïdale ou dissoute), puis s'adsorbent rapidement en tant que particules qui se déposent et s'accumulent dans les sédiments. Ensuite, lorsque des processus de désorption et de remobilisation interviennent, les sédiments deviennent à leur tour une source potentielle de contamination de la colonne d'eau. Dans ce contexte, l'étude de la distribution en métaux à la surface des sédiments (*figure 4*) est un moyen d'évaluer le degré de pollution d'un écosystème marin [23]. D'autre part, dans une optique de gestion intégrée de ce type de pollution, un suivi des contaminants couplé à des analyses écotoxicologiques peut permettre d'améliorer les méthodologies de traitement d'effluents contaminés, comme cela peut être le cas lors d'opérations de dragage [24]. En plus des métaux, l'étude dans ces compartiments environnementaux de **polluants organiques persistants** tels que les pesticides organochlorés (POC) et les biphényles polychlorés (BPC) représente un champ d'investigation prioritaire du fait de leur impact vis-à-vis des organismes non ciblés et de leur accumulation biologique *via* la chaîne alimentaire [25].

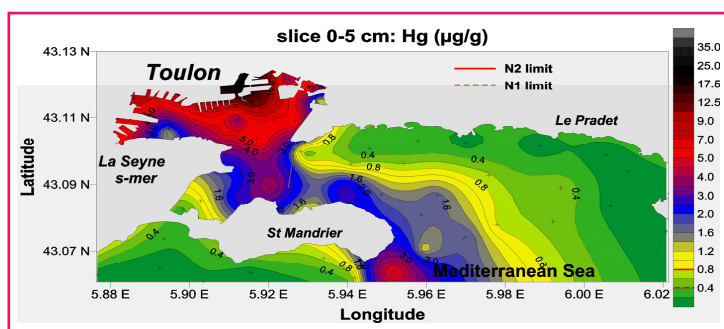


Figure 4 - Distribution spatiale du mercure (exprimée en $\mu\text{g/g}$) à la surface des sédiments (0-5 cm) dans la totalité de la rade de Toulon (d'après [23]).

• Les bassins côtiers

Les systèmes hydrographiques et les ressources en eau douce dans les régions méditerranéennes sont particulièrement sensibles car ils sont soumis à une forte pression anthropogénique ainsi qu'à des modifications notables dues au changement climatique global (diminution des précipitations, augmentation des températures...). Les craintes liées aux problèmes d'approvisionnement en eau potable conduisent à développer des approches systémiques d'analyse et de compréhension de la distribution d'**éléments traces** d'origines aussi bien naturelle qu'anthropique [26]. En ce qui concerne les polluants organiques, les rivières côtières méditerranéennes, qui ont la particularité de présenter de faibles débits et de recevoir de grandes quantités d'eaux issues de stations de traitement, peuvent être fortement contaminées par la présence de **substances pharmaceutiques**. Comme certains de ces composés se dissipent lentement dans le milieu, la connaissance de leur distribution peut permettre de déterminer la contribution de grands centres urbains à ce type de pollution et d'utiliser ces molécules en tant qu'indicateurs des apports en produits pharmaceutiques dans ces rivières [27].

Le transfert, la spéciation et la réactivité des espèces chimiques dans l'environnement

La compréhension du cycle des polluants nécessite une connaissance approfondie de leur mode de transfert et de leur spéciation dans le milieu naturel. Dans celui-ci, la dégradation des résidus végétaux et animaux est un phénomène qui conduit à l'obtention de mélanges complexes de substances organiques rassemblées sous la dénomination de « **matière organique naturelle (MON)** ». L'existence de fonctions chimiques réactives au sein des fractions les plus solubles de la MON lui confère un rôle environnemental prépondérant. Étant largement répandue au niveau de la plupart des écosystèmes, aussi bien terrestres que marins, la MON témoigne de fait d'une importante variabilité intrinsèque qui va influencer significativement ses propriétés physico-chimiques (capacité complexante, ratio C/N, lipophilie...).

Dans le milieu aquatique, la biodisponibilité et la toxicité des métaux sont corrélées de manière significative à leur forme libre. La distribution d'espèces métalliques inorganiques peut être ainsi modélisée dans des eaux naturelles dont la composition en anions est connue. Néanmoins, pour la plupart des métaux, la spéciation est contrôlée par des interactions avec la MON, et dans la majorité des cas, la complexation des métaux avec la MON diminue leur biodisponibilité et leur toxicité. Les travaux portant sur ces interactions MON/métal permettent ainsi de

mieux comprendre l'impact environnemental des espèces métalliques en fonction des types d'écosystèmes étudiés [28]. En termes de transfert, l'analyse de l'apport des petites rivières côtières montre une forte contribution à la pollution par les métaux lors d'épisodes orageux [29], tandis que le devenir des polluants organiques en zones estuariennes reste un phénomène qui a encore besoin d'être approfondi [30].

Dans les sols, outre une meilleure connaissance de la MON [31], ce sont les mécanismes régulant la mobilité ou la fixation de radionucléides ou de métaux pouvant avoir un effet néfaste sur la santé humaine qui sont principalement analysés [30]. Pour répondre à une problématique typiquement méditerranéenne, l'impact des incendies sur la qualité de la MON et leur contribution à la pollution par les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ont été étudiés en détail [32].

Au niveau atmosphérique, les conséquences des réactions photochimiques, thermiques et catalytiques sur la chimie et la physique de cet environnement (déclenchement des épisodes de pollution photo-oxydante, bilan radiatif, intensité des précipitations...) sont encore mal évaluées. Pour cette raison, les travaux portant sur l'étude de la dégradation des composés organiques dans l'atmosphère (figure 5), aussi bien que dans les zones interfaciales ou confinées, présentent un intérêt croissant [33-34]. Ces études contribuent en effet à une meilleure connaissance du rôle de la chimie atmosphérique sur la qualité de l'air et sur les phénomènes environnementaux tels que le réchauffement climatique ou la capacité oxydante atmosphérique.

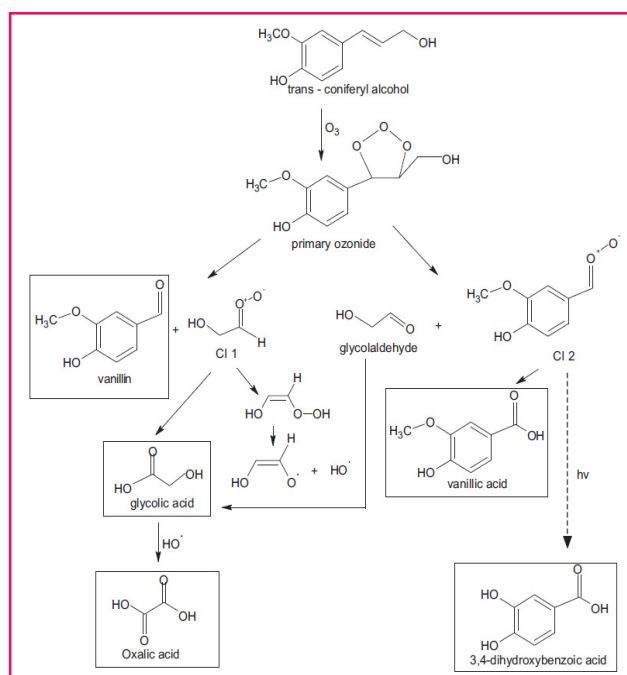


Figure 5 - Voies de dégradation d'un traceur de biomasse par ozonolyse hétérogène [33].

Les développements métrologiques en chimie de l'environnement

Le **diagnostic environnemental** nécessite la mise en œuvre de développements méthodologiques et métrologiques aptes à rendre compte le plus justement possible de l'état d'un écosystème et du comportement d'espèces

chimiques dans le milieu considéré. Outre une amélioration de la connaissance générale des caractéristiques physico-chimiques du milieu naturel, ces travaux visent à apporter une contribution à la prise en compte des pollutions multiples et des effets de synergie dans l'évaluation des risques écotoxicologiques et dans le domaine de la chimie durable. Pour cela, la dynamique et l'analyse des contaminants sont étudiées aussi bien au cœur des procédés industriels que dans les systèmes naturels ou anthropiques. La réalisation de ces études nécessite dans certains cas la mise au point de capteurs environnementaux permettant de rendre compte des niveaux de contamination des milieux ou des capacités réactives de polluants ou de matrices environnementales.

Par exemple, en termes d'évaluation de la pollution atmosphérique, des méthodes de prélèvement actif de composés volatils par micro-extraction en phase solide [35] ou d'analyse spectrale de pesticides semi-organiques dans des atmosphères confinées sont particulièrement utiles [36]. Dans le cas de polluants présents dans des matrices aqueuses, le développement de résines adaptées [37] et de systèmes automatisés [38] constitue une avancée significative aussi bien au niveau analytique que pour le développement de solutions de traitement. La caractérisation de la MON a également fait l'objet d'un nombre important de travaux parmi lesquels : le suivi par RMN du solide de sa transformation dans une zone anthropisée [39], la compréhension de ses interactions avec les métaux par « quenching » de fluorescence [40], ou encore l'étude de ses propriétés physico-chimiques par spectroscopie de réflectance dans le proche infrarouge [41]. Concernant les polluants organiques, ce sont le plus souvent les couplages chromatographiques qui sont privilégiés pour de telles analyses [42].

Les auteurs remercient F. Chemat (GREEN, Université d'Avignon), I. Couturier-Tamburelli (PIIM, Aix-Marseille Université), X. Fernandez (ICN, Université de Nice-Sophia Antipolis), C. Garnier (PROTEE, Université de Toulon), U. Meierhenrich (ICN, Université de Nice-Sophia Antipolis), O.P. Thomas (ICN, Université de Nice-Sophia Antipolis) et C. Vieillescazes (IMBE, Université d'Avignon) pour leur aide précieuse lors de l'élaboration de cet article.

Références

Les références citées dans les articles de ce dossier ont été regroupées dans une annexe téléchargeable librement sur le site www.lactualitechimique.org à partir de la page liée au dossier.



A.-S. Fabiano-Tixier

Anne-Sylvie Fabiano-Tixier est maître de conférences à l'Université d'Avignon (Équipe GREEN, UMR 408)*.

Gérald Culioli

est maître de conférences à l'Université de Toulon, MAPIEM (Matériaux Polymères Interfaces Environnement Marin)**.



G. Culioli

* Équipe GREEN, UMR 408, Université d'Avignon, 33 rue Louis Pasteur, F-84029 Avignon.

Courriel : anne-sylvie.fabiano@univ-avignon.fr

** MAPIEM-EA 4323, ISITV, Avenue Georges Pompidou, BP 56, F-83162 La Valette du Var.

Courriel : culioli@univ-tln.fr

Catalyse et synthèse asymétrique

Thierry Constantieux et Elisabet Duñach

Résumé Cette contribution aborde une sélection de travaux de recherche effectués en région PACA dans le domaine de la catalyse et de la synthèse asymétrique. Seront ainsi décrits des développements récents dans le domaine de la catalyse organométallique, de la catalyse enzymatique ou encore de l'organocatalyse, et en particulier l'utilisation de la catalyse pour le contrôle de la stéréosélectivité de réactions chimiques, aussi bien dans des études de méthodologie que dans des applications en synthèse asymétrique, jusqu'à la synthèse totale.

Mots-clés **Catalyse organométallique, complexes métalliques, catalyse enzymatique, organocatalyse, stéréosélectivité, méthodologie de synthèse, synthèse asymétrique.**

Abstract **Catalysis and asymmetric synthesis**

This article summarizes selected research works conducted in the "Provence-Alpes-Côte d'Azur" region (France), in the domain of catalysis applied to asymmetric synthesis. Thus, some recent developments in the field of organometallic catalysis, enzymatic catalysis and organocatalysis are described, especially the use of catalysis for the stereoselective control of chemical reactions, either for methodological developments or for applications in asymmetric synthesis and total synthesis.

Keywords **Organometallic catalysis, enzymatic catalysis, organocatalysis, stereoselectivity, synthetic methodology, asymmetric synthesis.**

Cet article met en relief des contributions récentes de chercheurs de la région PACA dans le domaine de la catalyse et de la synthèse organique asymétrique. Qu'elles mettent en jeu des complexes de métaux de transition, des enzymes ou encore de simples petites molécules organiques, la catalyse et la catalyse asymétrique constituent des outils incontournables pour le développement de méthodologies de synthèse autorisant un très fort contrôle de la stéréosélectivité. Le recours à l'utilisation de systèmes catalytiques est de plus en parfaite adéquation avec la problématique de chimie durable, à laquelle doit faire face tout chimiste de nos jours.

Catalyse par des complexes métalliques

Catalyse par les métaux de transition

Plusieurs équipes de recherche marseillaises et niçoises s'intéressent au développement de processus mettant en jeu des catalyseurs organométalliques, allant de la méthodologie fondamentale à l'application en synthèse asymétrique de molécules polycycliques complexes. Ainsi, la synthèse de composés phosphorés chiraux contenant un atome de phosphore stéréogène et leurs utilisations en tant que ligands de métaux de transition, en particulier le palladium, ont été examinées en détail. Récemment, des oxydes de phosphine secondaires (OPS) et leurs applications en chimie de coordination, comme pré-ligands sous leur forme trivalente, ont été décrits. Ces composés peuvent être aisément obtenus, sous forme énantiopure, complexés au borane, à partir d'un auxiliaire chiral, à savoir le (-)-menthol (*figure 1*) [1]. L'utilité synthétique de ces phosphines encombrées a été illustrée par la préparation d'un complexe phosphapalladacycle énantiopur, famille de composés très rarement décrits dans la littérature.

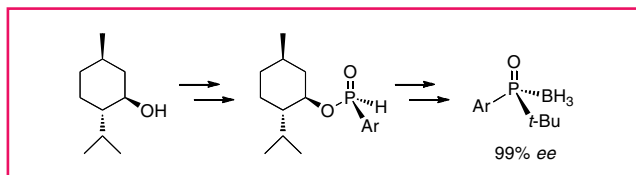


Figure 1 - Synthèse énantiosélective d'oxydes de phosphine secondaires (OPS) à partir du (-)-menthol [1].

Par ailleurs, cette même équipe a également montré que des complexes du platine contenant des ligands OPS pouvaient catalyser de manière très efficace des séquences réactionnelles originales, fortement régio- et diastéréosélectives, et impliquant successivement des cycloadditions [2+1] et [3+2] à partir du norbornadiène et de différents alcynes (*figure 2*) [2]. L'introduction future d'OPS optiquement purs dans ces séquences devrait conduire à des variantes fortement énantiométriques.

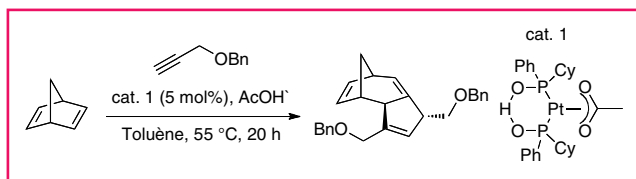


Figure 2 - Application d'oxydes de phosphine secondaires (OPS) en catalyse asymétrique [2].

Dans le domaine de la catalyse organométallique, l'intérêt se porte également sur la synthèse de composés dendrimériques [3] et sur leur utilisation comme ligands dans des réactions catalysées par des métaux de transition. Ainsi, la synthèse de ligands polydentés présentant six motifs pybox en périphérie d'une structure construite autour d'un cœur de type benzène per-sulfuré a été récemment décrite, de même que leur utilisation comme ligands du rhodium dans des réactions d'hydrosilylation énantiosélective de cétones [4]. La chimie des hélicènes [5], ligands chiraux prometteurs pour des applications de catalyse énantiosélective [6], compte aussi parmi les thématiques abordées.

La catalyse organométallique peut également être utilisée comme outil synthétique pour la construction d'édifices moléculaires complexes, se rapprochant de squelettes de produits naturels. Dans ce domaine extrêmement exigeant en termes d'efficacité que constitue la synthèse totale de molécules naturelles, le recours à des processus catalytiques permettant de construire de manière stéréocontrôlée plusieurs liaisons covalentes en une seule opération représente un gain d'étapes et une économie d'atomes considérable. La synthèse de principes actifs comme les lancifodilactones, extraites de plantes médicinales chinoises, illustre cette activité (*figure 3*) [7]. Une méthode pallado-catalysée pour un accès stéréosélectif efficace à des squelettes spiro-lactones tri- et tétracycliques a notamment été développée [8].

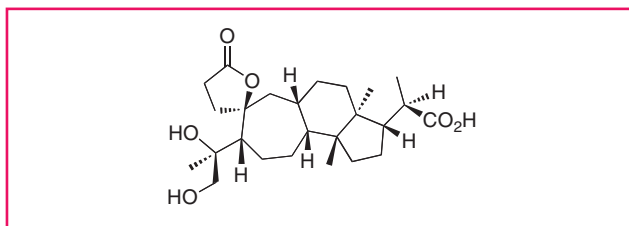


Figure 3 - Structure de la lancifodilactone F [7].

Dans le domaine des composés présentant des propriétés organoleptiques, de nombreux dérivés du β -santalol ont été préparés par synthèse totale ou par hémisynthèse, à partir de l'huile essentielle de bois de santal ou du nécredol issu de *Lavandula luisieri* [9]. Certains dérivés ont montré des propriétés olfactives intéressantes, en particulier des notes boisées [10].

Catalyse par les superacides de Lewis

Des avancées importantes ont été apportées cette dernière décennie par l'exploitation de la catalyse *via* des acides de Lewis comme les sels métalliques dérivés des triflates [11]. Ces sels ont permis de rendre catalytiques certains procédés qui nécessitaient auparavant des quantités stœchiométriques d'acides de Lewis. Des préparations originales de triflates ($M^+ \text{SO}_3\text{CF}_3^-$ ou $M^+ \text{OTf}^-$) et triflimidures ($M^+ \text{NTf}_2^-$ ou $M^+ (\text{CF}_3\text{SO}_2)_2^-$) métalliques de manière anhydre ont été réalisées [12]. Ces sels métalliques offrent une acidité de Lewis accrue par rapport aux acides de Lewis classiques [13] et ont conduit à des réactivités inattendues permettant de réaliser de manière catalytique diverses réactions de couplage et de fonctionnalisation sélective d'oléfines non activées, et des réactions d'allylation et alkénylation de dérivés aromatiques [14]. Ainsi, la cycloisomérisation catalytique d'alcools insaturés en éthers

cycliques a été catalysée par le triflate d'Al^{III} [15], avec par exemple des applications à la préparation de structures tétrahydropyraniques, comme l'oxyde de rose et ses dérivés [16]. Des études d'addition électrophile de dérivés sulfurés sur des oléfines non activées catalysées par In(OTf)₃ ont montré une excellente régiosélectivité, qui est à l'opposé de celle obtenue par voie radicalaire [17]. La fonctionnalisation électrophile du camphène sans réarrangement de cycle a été obtenue pour la première fois avec ces catalyseurs [18]. La catalyse par du triflimidure de Sn^{IV} a permis des réactions d'amidoalkylation d'hydroxylactames par substitution directe du groupement hydroxyle avec des nucléophiles variés [19].

Par ailleurs, une nouvelle réaction de cycloisomérisation de diènes-1,6 en structures cyclohexaniques *gem*-diméthylées a été mise au point [20] et des processus domino de polycyclisation d'oléfinés ont été effectués avec Bi(OTf)₃ comme catalyseur, impliquant parfois des processus de réarrangement de type cationique (figure 4) [21]. Des doubles cyclisations de dérivés aromatiques portant des allènes ont amené à la synthèse de composés di- et tricycliques par une catalyse par Bi(OTf)₃ [22].

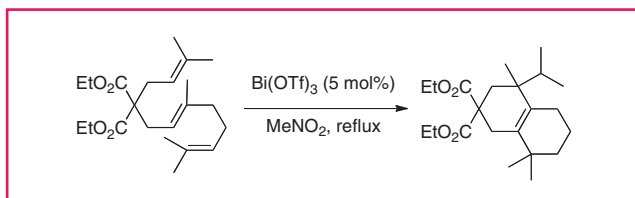


Figure 4 - Cycloisomérisation catalytique de composés triéniques [21].

Catalyse par voie électrochimique

L'électrosynthèse se présente comme une méthodologie respectueuse de l'environnement, dans laquelle les oxydants et réducteurs chimiques sont évités et leur activité est remplacée par celle de l'électrode. L'association de l'électrochimie et de la catalyse par des complexes de métaux de transition offre des perspectives intéressantes, car elle permet la génération *in situ* d'états d'oxydation désirés, parfois non usuels, des catalyseurs. La réactivité des processus étudiés peut ainsi être modulée, en combinant un processus redox à une réaction organique sélective avec le recyclage électrochimique des espèces catalytiquement actives. Un intérêt particulier a été porté au développement de méthodes de cyclisation dans des milieux alcooliques et aqueux dans un souci de « chimie propre » [23]. Des cyclisations intramoléculaires de type radicalaire catalysées par des complexes du Ni^I électrogénérés ont été développées dans ces milieux [24]. L'électrosynthèse a été appliquée à l'obtention sélective d'hétérocycles et de carbocycles [25].

Catalyse enzymatique

À l'image de ce que fait la Nature, les chimistes utilisent depuis bien longtemps des enzymes comme catalyseurs de réactions chimiques. En effet, les enzymes et les processus biologiques dans lesquels elles interviennent sont une source d'inspiration pour la conception de catalyseurs capables de reproduire et/ou d'effectuer de nouvelles réactions. On parle ainsi de catalyse biomimétique et/ou

bioinspirée [26]. Néanmoins, avec la demande sociétale grandissante d'une chimie plus propre, plus écoresponsable et plus durable, la mise au point de nouvelles réactions biocatalysées est devenue un enjeu important. Dans ce contexte, de nombreux travaux sur le développement de versions asymétriques de la réaction de Baeyer-Villiger [27], ou encore pour l'obtention d'époxydes énantiopurs, ont été réalisés [28]. Par ailleurs, la combinaison d'une réaction de dédoublement enzymatique avec un processus de racémisation initié par des radicaux thiyles a été mise au point pour une synthèse hautement énantiosélective d'amines à partir d'amines primaires racémiques (figure 5) [29]. Cette méthode permet, en outre, l'interconversion d'un énantiomère en son inverse optique.

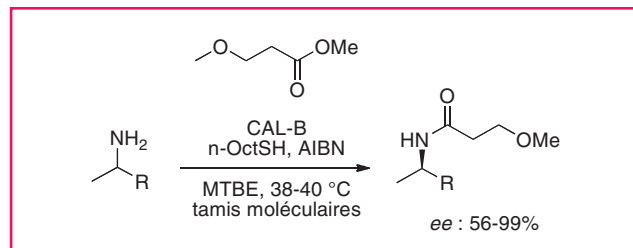


Figure 5 - Synthèse énantiosélective d'amines à partir d'amines primaires racémiques [29].

Les réactions impliquant une catalyse enzymatique trouvent également de nombreuses applications dans le domaine de la méthodologie de synthèse appliquée à la synthèse totale. Ainsi, cette méthodologie a été appliquée à la préparation de briques moléculaires énantiopures et à leur utilisation pour la synthèse de produits naturels [30], ou encore de carbonucléosides [31]. Plus récemment, la désymétrisation enzymatique de diols méso conduisant à des motifs énantiopurs [32] a été utilisée dans des synthèses totales de produits naturels comme la crocacine C [33] ou la (-)-callistatine A [34]. Cette astucieuse méthode de révélation en une seule opération de plusieurs centres stéréogènes permet de développer des synthèses totales avec un nombre d'étapes énantiosélectives très limité (figure 6).

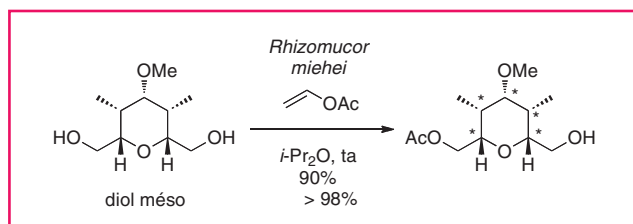


Figure 6 - Désymétrisation enzymatique de diols méso [32].

L'acylation biocatalysée d'alcools terpéniques et l'étude de réactions de solvolysse enzymatique de thioesters ont également été développées [35].

Organocatalyse

Si la catalyse enzymatique et la catalyse organométallique ont longtemps dominé le champ de la catalyse asymétrique, une alternative mettant en jeu de petites molécules chirales susceptibles de promouvoir des transformations de façon énantiosélective a vu le jour durant la dernière décennie. Il

s'agit du domaine de l'organocatalyse. Ces catalyseurs ne contiennent pas de métaux, sont généralement stables et faciles d'accès, et leur mécanisme d'action se rapproche plutôt de celui des enzymes de type II. Ainsi, ils permettent souvent de réaliser des transformations stéréosélectives difficiles d'accès par des méthodes plus traditionnelles.

Catalyse par les carbènes *N*-hétérocycliques

L'utilisation de carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) comme organocatalyseurs est une thématique de recherche en plein essor en région PACA. Ainsi, des réactions de silylstannation d'aldéhydes catalysées par des NHC ont été récemment décrites [36], les intermédiaires générés servant ensuite pour la préparation diastéréosélective de *syn*-1,2-diols (figure 7) [37].

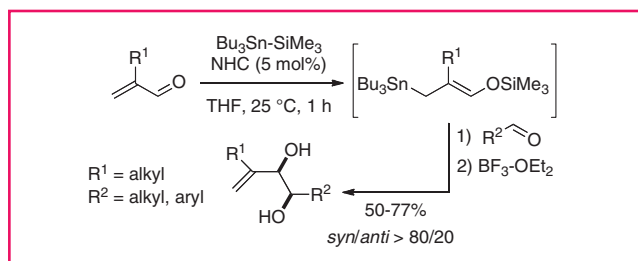


Figure 7 - Silylstannation d'aldéhydes catalysée par des carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) [37].

Par ailleurs, l'utilisation de NHC comme nouveaux catalyseurs a été développée dans l'addition de Michael [38] et dans des séquences domino Michael/aldol [39] conduisant à la synthèse diastéréosélective de cétones bicycliques de types [3.2.1] et [3.3.1] [40].

Organocatalyseurs bifonctionnels

L'utilisation de NHC en tant qu'organocatalyseurs est relativement récente par rapport à celle des dérivés d'alcaloïdes, famille d'organocatalyseurs qui fut très largement employée dès les premiers travaux dans le domaine (quinine et cinchonine, ou encore acides aminés tels que la proline). Ces dernières années, sont également apparus des catalyseurs dits « bifonctionnels », contenant des fonctions amines tertiaires jouant le rôle de base de Lewis, et des fonctions urées ou thiourées, susceptibles d'activer ou de stabiliser un des partenaires de la réaction par l'établissement de liaisons hydrogène. Dans ce contexte, une méthode originale d'activation de pronucléophiles de type 1,2- et 1,3-cétoamides dans des réactions d'addition de Michael énantiosélectives a été développée (figure 8) [41]. Une intéressante et originale corrélation entre les excès énantiomériques observés et l'acidité du proton de la fonction amide a été mise en évidence, permettant d'expliquer l'activation de ces substrats par des organocatalyseurs. Sur la base de ces travaux, la première activation organocatalysée de 1,2-cétoesters vis-à-vis d'accepteurs de Michael de type nitroalcènes, grâce à ces mêmes catalyseurs bifonctionnels, a été décrite [42].

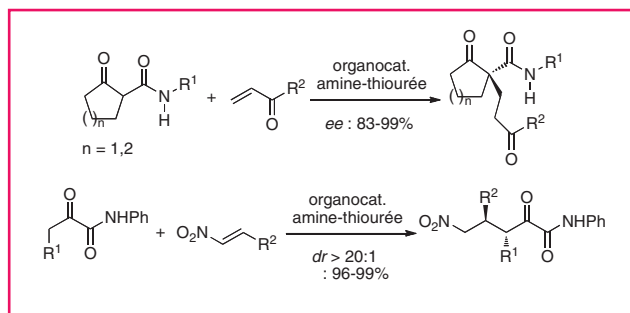


Figure 8 - Addition de Michael organocatalysée énantiosélective de 1,2- et 1,3-cétoamides [41].

Analyse de la chiralité

De nombreux et très complémentaires équipements pour l'analyse de la chiralité des molécules organiques sont disponibles en région PACA, tels que le diffractomètre à rayons X, le dichroïsme circulaire électronique et vibrationnel, et les moyens de calculs qui y sont associés [43]. Par ailleurs, il existe un centre de criblage pour séparations chirales par chromatographie HPLC et chromatographie en fluide supercritique [44]. Enfin, une base de données nommée Chirbase, véritable encyclopédie sur les séparations chirales, a également été développée [45].

Par ailleurs, des études sur la chiralité de certains acides aminés ont été récemment initiées [46] ; leur dichroïsme circulaire a été mesuré dans la région ultraviolette [47]. La spectroscopie d'anisotropie a été appliquée pour la première fois à la caractérisation des acides aminés chiraux [48], et le dédoublement des énantiomères d'acides aminés dans l'espace chromatographique en deux dimensions a été effectué [49].

Références

Les références citées dans les articles de ce dossier ont été regroupées dans une annexe téléchargeable librement sur le site www.lactualitechimique.org à partir de la page liée au dossier.



T. Constantieux

Thierry Constantieux

est professeur à l'Université d'Aix-Marseille, Institut des Sciences Moléculaires de Marseille (iSm2, UMR 7313 CNRS)*.

Elisabet Duñach

est directrice de recherche au CNRS à l'Institut de Chimie de Nice (UMR 7272 CNRS), Université de Nice-Sophia Antipolis**.



E. Duñach

* iSm2, UMR 7313 CNRS, Campus Saint-Jérôme, F-13397 Marseille Cedex 20.

Courriel : thierry.constantieux@univ-amu.fr

** Institut de Chimie de Nice (UMR 7272 CNRS), Faculté des Sciences, Parc Valrose, 28 avenue Valrose, F-06108 Nice Cedex 2.

Courriel : dunach@unice.fr

Chimie bioorganique et médicinale

Ling Peng et Jacques Greiner

Résumé Cet article décrit les recherches réalisées en région PACA dans le domaine de la chimie bioorganique et médicinale durant cette dernière décennie, autour de trois domaines phares : les molécules actives comme médicaments potentiels (antiviraux, anticancéreux, antibactériens ou antiparasitaires) ; les systèmes de délivrance de médicament, stratégie « prodrogue » ou stratégie « nanomatériaux » pour le transfert de gènes ; et les outils d'analyse pour les études biologiques.

Mots-clés Nucléoside, acide nucléique, peptide, amphiphile, prodrogue, vectorisation, antiviral, anticancéreux, antibactérien, thérapie génique, outil d'analyse.

Abstract **Bio-organic and medicinal chemistry**
This article highlights research in the "Provence-Alpes-Côte d'Azur" area (France) at the interface between chemistry and biology and in the field of medicinal chemistry during the last decade. The three principal activities are centered at developing and searching for: new drug candidates with antiviral, anticancer, antibacterial and pest control activities; innovative drug delivery systems using both "prodrug" or "nanocarriers" strategies; convenient and powerful analytical means for biological studies.

Keywords Nucleoside, nucleic acid, peptide, amphiphiles, prodrug, drug delivery system, gene therapy, antiviral, anticancer and antibacterial drug candidates, analytical tools.

Les spécialités pharmaceutiques et la chimie fine contribuent largement aux activités de l'industrie chimique française. Les thématiques explorées en région Provence-Alpes-Côte d'Azur dans le domaine de la chimie bioorganique et médicinale concernent la recherche et le développement de molécules bioactives aux propriétés antivirales, antitumorales, antibactériennes ou antiparasitaires, la vectorisation de principes actifs et de méthodes d'analyse pour la biologie. Ces thématiques ont une forte composante « synthèse organique », mais aussi une coloration « substances naturelles » avec la recherche de structures chimiques bioactives dans les organismes marins et les plantes terrestres (voir l'article de G. Culioli et A.-S. Fabiano dans ce dossier). Elles représentent surtout un enjeu considérable pour la recherche médicale et la santé publique car elles touchent, de près ou de loin, aux maladies d'origine virale comme le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) causé par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'hépatite C (VHC), à certains cancers, ainsi qu'à des maladies orphelines d'origine génétique. Le secteur biomédical et pharmaceutique est en effet fortement demandeur de nouvelles molécules bioactives et d'outils d'analyse.

Antiviraux, antitumoraux, antibactériens et antiparasitaires

À la recherche et au développement de molécules bioactives aux propriétés antivirales, antitumorales, antibactériennes et antiparasitaires s'ajoute l'émergence, parfois très rapide, de résistance aux médicaments. Une large panoplie de molécules actives est donc nécessaire pour contourner les mécanismes de résistance comme pour agir sur de nouvelles cibles biologiques.

Les analogues de nucléosides représentent la pierre angulaire des thérapies antivirales et sont au centre des

recherches menées actuellement sur la plupart des virus. Dans plusieurs laboratoires de recherche de la région PACA, divers analogues nucléosidiques (*figure 1*) ont été conçus et synthétisés au moyen de nouvelles méthodes de synthèse régio- et stéréocontrôlées, soit par des réactions mettant en œuvre des composés organométalliques [1], soit par des réactions de type « tandem et multicomposés » [2]. Les principales retombées de ces travaux démontrent que ces analogues, modifiés sur la base nucléique, inhibent la production d'ADN viral selon deux mécanismes

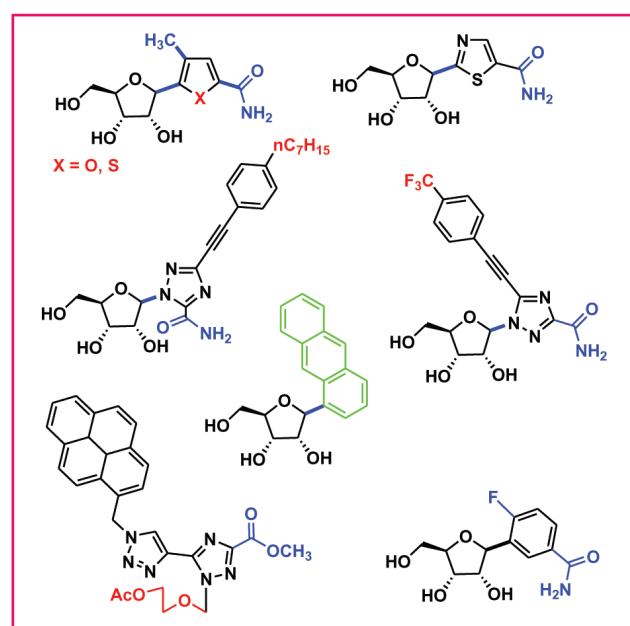


Figure 1 - Quelques exemples d'analogues nucléosidiques développés en région PACA.

complémentaires d'inhibition dont un mode d'action est à effet retard et l'autre selon un mécanisme « erreur catastrophique » [3]. De plus, certains des analogues nucléosidiques présentent des activités anticancéreuses remarquables avec des mécanismes d'action jamais décrits auparavant [4].

Outre ces analogues nucléosidiques, des analogues nucléotidiques modifiés sur le groupement phosphate ont également été développés pour inhiber la reproduction des acides nucléiques viraux [5]. D'autre part, les analogues d'acides nucléotides de type « peptide nucleic acids » (PNA) ont été développés [6] pour cibler des fragments de séquence hautement conservée d'ARN viraux non traduits et impliqués dans des processus biologiques essentiels à la multiplication virale afin de les bloquer. De plus, des ligands spécifiques de fragments d'ARN ont également été élaborés sur la base d'une conception rationnelle [7]. Les divers analogues testés pour leur capacité à se fixer sur l'ARN TAR du HIV ont permis de définir des caractéristiques structure-activité.

Le développement de peptides synthétiques ou naturels en vue de leur activité anticancéreuse et anti-angiogénique⁽¹⁾ a conduit à la mise au point d'un anticorps polyclonal dirigé à la fois contre un peptide vasoactif de 52 acides aminés, l'adrénomédulline, et contre ses récepteurs. Cet anticorps inhibe la croissance tumorale *in vitro* et *in vivo* chez la souris xénotreffée [8]. Un projet pour la valorisation de ce peptide a été sélectionné en 2011 par le parcours MATWIN en collaboration avec des sociétés pharmaceutiques.

La recherche sur les antibactériens et antiparasitaires effectuée dans la région est orientée vers la lutte contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* et contre la tuberculose, deux infections particulièrement prévalentes, notamment dans les pays en développement [9]. Des fluoroquinolones originales ont été synthétisées et testées [10]. Le meilleur dérivé possède une activité inhibitrice comparable à celle de la trovafloxacin, le composé leader. Toutes présentent également une activité contre les stades sanguins de *P. falciparum* et une activité inhibitrice du super enroulement de l'ADN par l'ADN gyrase de *M. Tuberculosis*.

Systèmes de délivrance de principe actif

Une spécificité souvent insuffisante des substances médicamenteuses, une faible biodisponibilité, une faible pénétration cellulaire, une biodistribution mal adaptée à la fonction biologique recherchée et/ou l'apparition d'effets secondaires indésirables comptent parmi les inconvénients les plus importants des thérapeutiques actuelles. Le transport, la vectorisation, la délivrance de principes actifs constituent des solutions potentielles. Parmi les différentes stratégies, l'approche moléculaire, comme par exemple la stratégie « prodrogue », consiste à modifier la structure chimique de la molécule thérapeutique pour optimiser et adapter ses propriétés pharmacologiques telles que la biodisponibilité, le tropisme cellulaire et la délivrance ciblée. Ainsi, toute une série de prodrogues, que nous ne détaillerons pas ici, issues des antiprotéases, dont l'activité antivirale contre le VIH est parfaitement établie, a été préparée et testée avec une amélioration significative pour certaines d'entre elles [11]. La seconde stratégie, l'approche macromoléculaire,

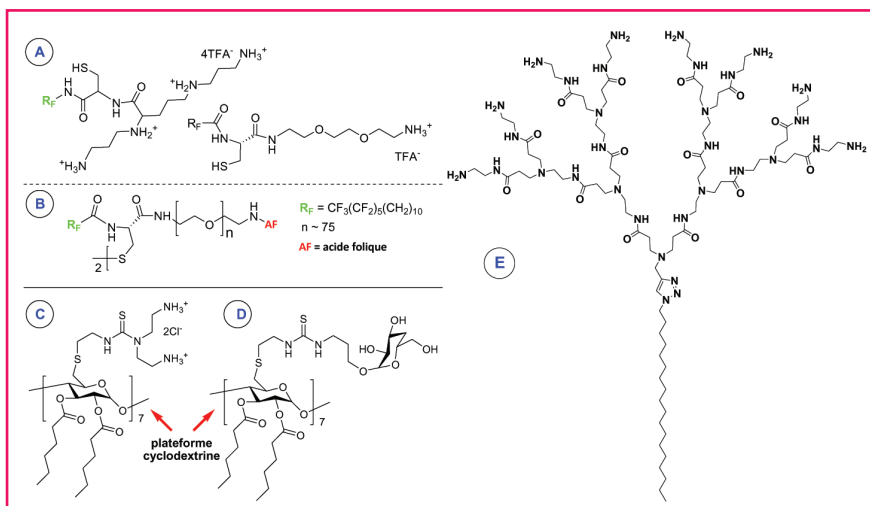


Figure 2 - Exemples de composés pour la préparation de nanoparticules d'ADN ou siARN : A) détergents cationiques perfluoroalkylés dimérisables ; B) conjugué de ciblage amphiphile-PEG-folate pour la postcomplexation ; C) cyclodextrine amphiphile ; D) cyclodextrine conjuguée ; E) dendrimère amphiphile.

comme par exemple les copolymères à blocs, fait appel à des nanovecteurs de principes actifs et/ou de vaccins capables de conduire les molécules actives jusqu'aux seuls sites désignés et de les y délivrer [12].

La mise au point de vecteurs permettant le transport de matériels génétiques (ADN, ARN, siARN, micro-ARN) dans des cellules est un puissant outil, non seulement comme moyen thérapeutique très prometteur, mais aussi comme moyen d'étude de la fonction et de la régulation des gènes et protéines. Le but de la thérapie génique est l'utilisation du gène comme médicament pour remplacer un gène déficient ou manquant (stratégie ADN), ou pour atténuer dans les maladies une fonction du gène (stratégie siARN). Les avancées significatives dans la thérapie génique nécessitent cependant des systèmes de délivrance sans risques et faciles à manipuler. Dans ce contexte, des équipes de la région PACA participent depuis de nombreuses années à l'élaboration de vecteurs synthétiques. Ainsi, des vecteurs basés sur des détergents cationiques précurseurs de lipides [13-14], des dérivés de cyclodextrines amphiphiles [15] ou des dendrimères [16-17] ont été développés (figure 2). Ces dérivés sont capables de compacter les acides nucléiques en nanoparticules, de les protéger des milieux biologiques et de promouvoir la délivrance cellulaire. Après internalisation, les acides nucléiques doivent être libérés et atteindre la cible désirée. D'excellents résultats sont obtenus, certaines formulations d'ADN ou siARN avec ces vecteurs transfectent diverses lignées cellulaires, voire des cellules primaires et des cellules souches, avec une efficacité comparable ou meilleure à celles de vecteurs commerciaux et une viabilité cellulaire supérieure. Des vecteurs multi-fonctionnalisés avec un conjugué polyéthylène glycol (aide à la furtivité dans les milieux biologiques) ou/et un ligand spécifique pour le ciblage des cellules désirées ont été conçus et sont en cours de développement dans des projets nationaux et européens. Un essai clinique prévu en 2013 concernera un vecteur dendrimérique avec une structure flexible [17].

Outils d'analyse

Le défi majeur de l'ère post-génomique et protéomique concerne entre autres la caractérisation et la quantification des interactions protéine/acide nucléique. En plus des

aspects fondamentaux de ces études, elles visent aussi à comprendre les bases moléculaires de diverses maladies et à établir des méthodes de diagnostic et de criblage à haut débit. L'une des techniques les plus sensibles et les mieux adaptées est la spectroscopie de fluorescence. Pour réaliser ces études, il faut néanmoins disposer de nucléobases fluorescentes sensibles aux changements environnementaux qui perturbent *a minima* la structure et la fonction de ces acides nucléiques. C'est ainsi que de nouvelles sondes basées sur la 8-vinyl-déoxyadénosine (8-vdA) [18] et sur le squelette de la 3-hydroxychromones (3-HC) [19] ont été synthétisées et étudiées (figure 3). La sonde 8-vdA est plus sensible et est un meilleur mime de la base naturelle, l'adénine, que la 2-amino-2-désoxyribose purine (2-AP), la sonde de référence la plus utilisée, tandis que les sondes 3-HC possèdent la particularité d'émettre à deux longueurs d'onde et de pouvoir détecter les changements environnementaux par un changement de couleur.

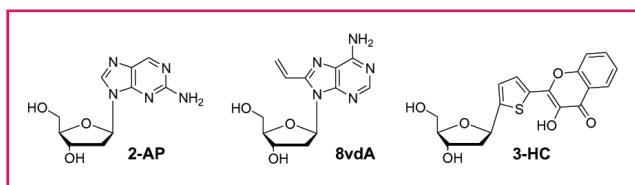


Figure 3 - Sondes fluorescentes dérivées du 2-déoxyribose.

En outre, les techniques modernes de spectroscopies jouent un rôle important dans l'étude des processus biologiques ainsi que dans la connaissance des pathologies. De ce fait, la RMN métabolomique, outil récent de la panoplie des spectroscopistes, a permis d'établir un diagnostic direct des lésions thyroïdiennes [20]. Le marquage de spin et la spectroscopie RPE fournissent de plus une stratégie alternative pour l'étude des transitions structurales dans les protéines [21].

Une part importante des travaux menés dans la région est consacrée aux études architecture-fonction et à la dynamique d'interaction entre les protéines et leurs effecteurs. Des outils chimiques amphiphiles (figure 4) ont été également développés pour extraire, maintenir en solution, cristalliser et étudier les protéines membranaires par cristallographie [22] et par photo-marquage [23]. Les protéines membranaires sont très difficiles à manipuler et à étudier en raison de leur caractère hydrophobe très marqué. La mise au point de techniques capables d'améliorer l'étude de ces protéines est donc un défi majeur qui peut ouvrir la voie à d'importantes découvertes en biologie moléculaire et dans le domaine de la santé.

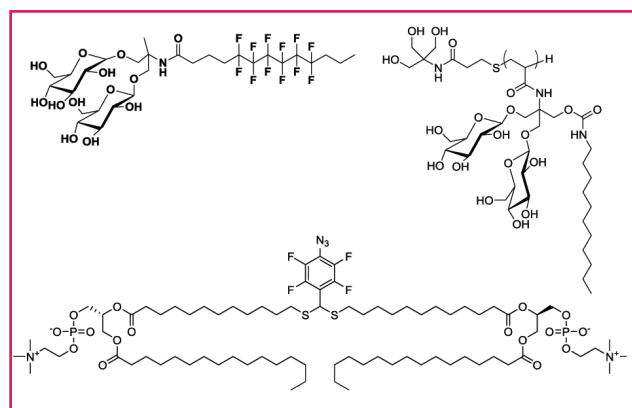


Figure 4 - Outils chimiques amphiphiles développés pour étudier les protéines membranaires.

- (1) Processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (néovascularisation) à partir des vaisseaux existants, l'*angiogenèse* est notamment impliquée dans la croissance des tumeurs malignes et le développement des métastases (www.inserm.fr/dossiers-d-information/angiogenese).

Références

Les références citées dans les articles de ce dossier ont été regroupées dans une annexe téléchargeable librement sur le site www.lactualitechimique.org à partir de la page liée au dossier.



L. Peng

Ling Peng

est directrice de recherche au Centre Interdisciplinaire de Nanosciences de Marseille (CINAM, UMR 7325 CNRS/Université d'Aix-Marseille)*.

Jacques Greiner

est chargé de recherche à l'Institut de Chimie de Nice (ICN, UMR 7272 CNRS/Université de Nice Sophia Antipolis)**.



J. Greiner

* Aix-Marseille Université, Centre Interdisciplinaire de Nanosciences de Marseille, Campus de Luminy, Case 913, F-13288 Marseille Cedex 9.
Courriel : ling.peng@univ-amu.fr

** Université de Nice Sophia Antipolis, Institut de Chimie de Nice, UMR 7272, F-06100 Nice.
Courriel : jacques.greiner@unice.fr



L'Actualité Chimique

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

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

redaction@lactualitechimique.org

www.lactualitechimique.org