

l'actualité chimique

Le journal de la Société Chimique de France
Janvier 2015 - N° 392

Dossier

Regards sur la chimie en Midi-Pyrénées

Et aussi

**Guy Ourisson : parcours d'un chimiste
Électrochimie et étude des enzymes**



Société Chimique de France



Open positions Internship, PhD, post-doctorate in France

CHEMISTRY, BIOTECHNOLOGY, APPLIED MATHEMATICS,
ECONOMICS, EARTH SCIENCES, ENGINEERING SCIENCES,
NEW ENERGY TECHNOLOGIES...

If you are interested
in joining one of
the leading European
energy research
organizations,

please send
your CV and
cover letter

training@ifpen.fr



@IFPENinnovation

www.ifpennergiesnouvelles.com



training.ifpen.com

© Photos : A. Chézière, C. Dupont, Fotolia, Shutterstock, IFPEN, X. - Esquif Communication

Nanosciences et Innovation pour les Matériaux, la Biomédecine et l'Energie

nanosciences & innovation

nimbe



NIMBE est une nouvelle Unité Mixte de Recherche CEA-CNRS, spécialisée dans la conception, le façonnage et l'analyse de **la matière de l'échelle du micron à l'échelle nanométrique**, ainsi que la compréhension des mécanismes physico-chimiques et leurs synergies à ces échelles. L'ensemble de ces approches est appliqué en priorité aux grands enjeux sociétaux que sont les (nano)matériaux pour la gestion durable de l'énergie, le traitement de l'information, l'environnement, le diagnostic biomédical, le patrimoine...

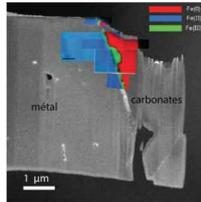
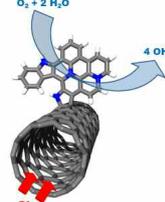
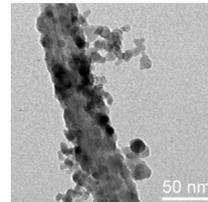
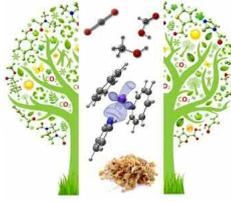
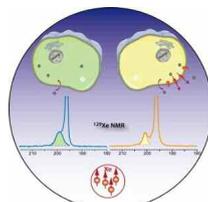
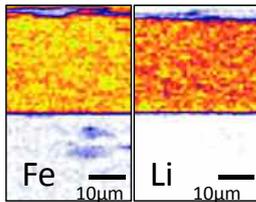
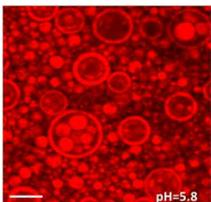
Nanomatériaux

Microfluidique

Catalyse

Nanocaractérisation

Imagerie



Energies alternatives

Biocapteurs

Electronique

Durabilité

RÉDACTION

Rédactrice en chef : Rose Agnès Jacquesy
Rédactrice en chef adjointe :
 Séverine Bléneau-Serdel
Secrétaire de rédaction : Roselyne Messal
Chef de rubrique, Collection « L'Actualité Chimique - Livres » : Minh-Thu Dinh-Audouin
Conseiller de la Rédaction : Jean-Pierre Foulon
Secrétariat : Martine Maman
Webmestre : Pierre Miquel

Comité des rubriques :

Recherche et développement : Rose Agnès Jacquesy, Industrie : Jacques Bousquet, Enseignement et formation : Katia Fajerberg, TP : Xavier Bataille, Histoire de la chimie : Marika Blondel-Mégrelis, Un point sur : Jean-Pierre Foulon, Chimie des aliments et du goût : Hervé This, En bref : Séverine Bléneau-Serdel et Roselyne Messal, Actualités de la SCF et Agenda : Roselyne Messal, Livres et médias : Yves Dubosc

Comité de rédaction :

J. Belloni, E. Bordes-Richard, J. Buendia, C. Cartier dit Moulin, G. Chatel, P. Colombar, C. de Novion, J. Fournier, N. Jaffrezic, R. Lescouezec, J. Livage, P. Massiani, M.-T. Ménager, C. Monneret, N. Moreau, J.-M. Paris, P. Pichat, A. Picot, J. Rangapanaiken, F. Rocquet, H. Toulhoat, L. Valade, P. Walter

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

Publication analysée ou indexée par :
 Chemical Abstracts, base de données PASCAL

ÉDITION : Société Chimique de France
 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris
Rédaction : 28 rue Saint-Dominique, 75007 Paris
 Tél. : 01 40 46 71 64 - Fax : 01 40 46 71 63
 redaction@lactualitechimique.org
 www.lactualitechimique.org

Directeur de la publication : Olivier Homolle, président de la Société Chimique de France
Imprimerie : Friedling Graphique, 68170 Rixheim
Maquette articles : e-Press, Casablanca Technopark, Route de Nouaceur, Casablanca (Maroc)

Maquette hors articles : Mag Design
 www.magdesign.info

ISSN version papier 0151 9093
ISSN version électronique 2105 2409

PUBLICITÉ

EDIF, Le Clemenceau, 102 avenue Georges Clemenceau, 94700 Maisons-Alfort
 Tél. : 01 43 53 64 00 - Fax : 01 43 53 48 00
 edition@edif.fr, www.edif.fr
 Index des annonceurs : p. 32

© SCF 2015 - Tous droits réservés

Dépôt légal : janvier 2015
 Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, fait sans le consentement de l'auteur, ou des ayants droits, ou ayant cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal. La loi du 11 mars 1957 n'autorise, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, que les copies et les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective d'une part, et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration.

TARIFS 2015 - L'ACTUALITÉ CHIMIQUE

(11 numéros par an)
 Abonnement papier + électronique
Particuliers : France 102 € - Étranger 107 €
Institutions : France 202 € - Étranger 215 €
Lycées : France 115 € - Étranger 135 €
 Abonnement électronique seul (France/Étranger)
Particuliers : 55 € - **Institutions** : 155 € - **Lycées** : 70 €
Membres de la SCF : abonnement inclus dans la cotisation ou à tarif préférentiel
Abonnement : SCF, Nadine Colliot
 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris
 Tél. : 01 40 46 71 66 - Fax : 01 40 46 71 61
 abonnement@lactualitechimique.org
 Prix de vente au numéro : 20 € (port inclus)



**Une vie meilleure ?
 La SCF et l'AC vous souhaitent
 réussite et bonheur en 2015**

Cette nouvelle année est en effet pleine de promesses : Année internationale de la lumière, de la transition énergétique, avec le colloque SCF'15 à Lille, et aussi Paris Climat 2015...

Heureux présage : un chimiste, Bernard Meunier, succède (pour 2015-2016) à un autre chimiste, Guy Ourisson (1999-2000), à la présidence de l'Académie des sciences.

Les réflexions de la Société Chimique de France sur la transition énergétique (voir *L'Act. Chim.*, 390, p. 2) ont été appréciées et ont pesé sur la loi votée par l'Assemblée nationale en octobre dernier. Le grand colloque SCF'15 qui lui sera consacré à Lille en juillet devrait apporter des éléments originaux et novateurs pour appuyer cette transition et préparer, sur des bases solides, l'avenir de nos enfants. En effet, tout prouve que le réchauffement climatique est une réalité reconnue par les décideurs politiques et la plupart des gouvernements en 2014 : signature d'un premier accord européen (24 octobre) ; celui de Copenhague (2 novembre) ; celui, historique, entre la Chine et les États-Unis (12 novembre), et enfin l'engagement du G20 (15-16 novembre). Le coût de l'immobilisme, évalué par nombre d'économistes – dont le Britannique Nicholas Stern –, est impressionnant : environ cent milliards d'euros dès 2020 (250 en 2050) pour l'Union européenne !

Les secteurs concernés sont multiples et cruciaux : la santé, l'agriculture, la pêche, les risques naturels (dont les tempêtes et les inondations), l'industrie, les transports, l'urbanisme, etc. Des mesures effectuées dans le

monde entier, interconnectées, surveillent les émissions de gaz à effet de serre (GES), la concentration en CO₂, mais également en CH₄ et en N₂O – le pouvoir « réchauffant » de ces derniers est respectivement 21 et 310 fois plus grand que celui du CO₂ –, la nature des poussières et des aérosols qui sont « refroidissants », l'acidité des océans et ses effets négatifs en tant que puits de CO₂ notamment, etc. Elles alimentent des modèles de plus en plus élaborés, et qui globalement convergent.

La chimie (et son potentiel d'innovation) est en première ligne sur ces problématiques en concevant, développant, apportant des solutions à ces grands défis de demain, dans le sens d'un véritable développement durable « équilibré », intégrant dans la réflexion environnement, économie et social. La France, trop souvent modeste, voire humble, est pourtant un leader reconnu internationalement. Trois exemples parmi de nombreux autres : Jean-Marie Tarascon, académicien, professeur au Collège de France, spécialiste incontesté des batteries Li-ion et de leurs futurs remplaçants ; Daniel Lincot, dont le nom est associé aux techniques solaires et à la photoélectrochimie des semi-conducteurs ; la société McPhy Energy, issue de la recherche fondamentale, jeune star française, et désormais internationale, du stockage des énergies intermittentes et de l'hydrogène sous forme solide...

La France – dont le spectre énergétique n'est pas transposable aux autres pays – a d'ailleurs fait en vingt ans (1990-2011) un effort conséquent de réduction (19,5 % en

DE PLUS EN PLUS DE CO₂ ... DE CH₄ ... DE N₂O ...

**C'EST LA FAUTE
 AUX CHIMISTES !**



incluant les puits de carbone), supérieur à celui de l'Allemagne (actuellement 52 Mt/an d'émissions pour la première contre 512 Mt/an pour la seconde pour la seule production d'électricité), loin cependant des 3 % annuels prescrits par la loi Énergie de 2005. Pour tenir compte des grandes différences entre pays et de leur évolution probable, notamment celle des pays émergents, une division par 4, voire 5 des émissions de GES d'ici 2050 est « exigible » des pays développés. Concrètement, cela implique que nous, en France, nous divisons par 1,7 notre demande en énergie avec de très faibles taux d'émission des autres secteurs. Au niveau de la consommation énergétique mondiale en 2013, le charbon représentait 34 %, dépassant le pétrole (29 %) – l'inverse était observé en 2008 – et le gaz, stable, environ 20 %. Le nucléaire représentait 2 % (avec une image négative disproportionnée), la biomasse 8 % et 7 % pour le reste des renouvelables – entre 2 % pour l'énergie

hydroélectrique et 0,002 % pour l'énergie marine, et 0,2 % seulement pour l'éolien...

Certes, la France n'est pas isolée, et ses vertus ne suffiront pas à inverser le processus. En effet, la production de CO₂ des pays émergents et en voie de développement va bientôt dépasser la production mondiale de CO₂ de 1990 (année de référence du protocole de Kyoto). L'enjeu des gaz à effet de serre est donc un enjeu planétaire et les règles du commerce mondial devront être changées pour introduire, progressivement, des mesures financières ayant pour objectif de rendre non compétitifs les modèles économiques carbonés.

La vitesse d'adaptation de l'Homme en tant qu'espèce ne peut être suffisante au regard de l'évolution en cours, mais on peut espérer une prise de conscience générale des réalités à affronter. En d'autres termes, sommes-nous

prêts à accepter des végétaux capables de s'adapter au changement climatique ? À réduire notre consommation d'eau et de viande ? À respecter solidairement des règles qui ont pour objet de préserver à terme notre santé et même notre survie ?

Cela exige courage, ténacité et persévérance de la part de chaque individu, des sociétés et des politiques... et ce n'est certainement pas en érigeant la moindre tentative de changement en scandale que nous y arriverons.

Nous comptons sur vous pour enrichir nos contenus et nos débats ; n'hésitez pas à nous faire part de vos suggestions, même si vous ne faites pas partie du Comité de rédaction, que nous remercions pour son engagement à nos côtés.

Rose Agnès Jacquesy
Rédactrice en chef

Après le 5^e séminaire, une nouvelle feuille de route pour 2015



© SCF/C. Carret.

Le séminaire annuel de la SCF, dont l'objectif est d'identifier les orientations et actions à mener, base de la « feuille de route » de l'année suivante, a réuni les 1^{er} et 2 décembre dernier 56 participants et une invitée d'honneur, Marie-Claude Vitorge.

Parmi les objectifs qui s'imposent au Bureau et aux entités opérationnelles de la SCF, cinq domaines ont été identifiés pour cette année :

• Structuration

La structuration de la communauté scientifique n'est pas un but en soi, mais un outil pour améliorer la manière de travailler ensemble. L'objectif prioritaire est de **mettre en avant l'appartenance à la SCF**, tout en organisant divisions scientifiques et groupes thématiques comme lieux d'échanges scientifiques. Au programme : la structuration de l'**inter-division Énergie**, des réflexions à propos de la division Chimie organique, et la structuration des clubs des jeunes sociétaires en un réseau national, interlocuteur naturel de l'European Young Chemists Network, avec notamment le **réseau des jeunes chimistes SCF (RJ-SCF)** récemment créé.

Toutes les bonnes volontés pour **participer activement** aux responsabilités de l'i-division Énergie comme aux actions entreprises par le RJ-SCF sont les bienvenues, sans oublier les candidatures aux Bureaux

des entités opérationnelles en renouvellement en 2015.

• Adhésions

En liaison avec les résultats encourageants de la campagne 2014, le chiffre de **3 500 adhérents en 2015** a été retenu, tout adhérent pouvant y contribuer par ses relations personnelles. Le turn-over actuel reste une question qu'auront à étudier **Michel Che** et **Thomas Cauchy**.

• Positionnement et prises de position

De ce nouveau thème de discussion s'est dégagé le souhait de s'investir, en s'assurant de pouvoir suivre et répondre aux demandes éventuelles ou de s'autosaisir. La distinction entre information et militantisme est soulignée, l'important étant de se comporter comme des « **sages indépendants** », représentatifs de la communauté. Le travail avec les institutionnels (liste à établir) est privilégié *via* une éventuelle cellule de veille. On note une véritable attente pour nouer des **relations avec l'ANR**.

• Relations européennes et internationales

La poursuite des **relations binationales** est entérinée, avec des prix plutôt que des réunions scientifiques. Le format des cérémonies de remise des prix (et des diplômes de membres distingués) aura à être modifié en conséquence.

Il est fortement demandé une plus grande

implication dans les structures de l'**EuCheMS** – divisions et working parties (WP) – et la proposition de nouvelles WP encouragée, avec une présence accrue de la SCF pour affirmer sa contribution. Il en est de même vis-à-vis des instances de l'**IUPAC**, avec en perspective le congrès IUPAC 2019 qui se tiendra à Paris.

Enfin, est réaffirmée l'importance pour les adhérents de soumettre aux journaux de **ChemPubSoc Europe** et à **ABC** des manuscrits de qualité, pour assurer la visibilité de la chimie française dans le contexte européen et international.

• Communication interne et externe

L'Actualité Chimique est unanimement appréciée, ainsi que son nouveau site Internet. L'équilibre entre les numéros thématiques et simples est conservé. Le choix de privilégier des **articles courts** pour assurer un maximum d'informations à un lectorat diversifié est retenu avec, par exemple, la publication de **fiches**, etc. adaptées aux jeunes sociétaires. L'expérience des **dossiers régionaux** sera poursuivie, sous réserve d'une évaluation de leur impact – après le dossier PACA, Midi-Pyrénées et Auvergne seront publiés en 2015.

La création d'un **réseau de correspondants régionaux en communication** est recommandée, pour nourrir également les autres outils de communication de la SCF : *SCF Info en ligne*, site Internet, comptes Facebook et Twitter. Une **plus grande palette de nouvelles courtes** dans le journal en ligne (notamment une rubrique portée par le RJ-SCF), la **mise à niveau** de nombreuses pages du site Internet, la publication progressive de **pages en anglais**, ont été validées.

En conclusion, le Président propose de poursuivre l'expérience de ces séminaires. Le prochain, **SCF 6**, aura lieu au cours du dernier trimestre 2015.

Le Bureau de la SCF

Le dossier

I-XXIV

La chimie en Région Midi-Pyrénées

Dossier élaboré par le Bureau de la section régionale SCF Midi-Pyrénées

Regards sur la chimie en Midi-Pyrénées, par le Bureau de la section régionale SCF Midi-Pyrénées	III
Chimie et savoir, par D. Agustin (coord.), F. Gayet (coord.), C. Lepetit, V. Maraval, Y. Canac, R. Chauvin, A. Amgoune, B. Martin Vaca, V. César, G. Lavigne, E. Flahaut, C. Vieu, M. Monthieux, L. Gauthier, A. Ouali, C.-O. Turrin, J.P. Majoral et A.-M. Caminade	IV
Nanochimie, par K. Fajerweg (coord.), C. Joachim, G. Rapenne, R. Poteau, P. Fau, M. Kahn, D. Ciuculescu-Pradines, C. Amiens, S. Fery-Forgues, A. Ghodbane, C. Drouet et J. Soulié	VIII
Chimie et santé, par P.B. Arimondo, C. Alcouffe, C. Herbert, A. Furiga Chusseau, B. Lajoie, V. Gilard, M. Malet-Martino, E. Benoist, B. Mestre-Voegtli, B. Meunier, A. Robert, P. Fallier, F. Collin, Y. Génisson (coord.) et C. Hureau (coord.)	XII
Chimie et environnement, par F. Guillen (coord.), L. Maurice, L. Laffont, C. Ducamp, F.R. Portugal, M. Haddou, F. Benoit-Marquié, I. Favier, F. Chahdoura, S. Bontemps, S. Sabo-Etienne, N. Galy et J.-C. Plaquent	XVII
Matériaux pour l'aéronautique et l'espace, par F. Blas, L. Pin, C. Casademont, L. Arurault, H. Cerda, C. Magalhaes, A. Weibel, C. Laurent, L. Valade, S. Remaury et B. Garreau-de Bonneval (coord.)	XXI

Éditorial 1

Une vie meilleure ? La SCF et l'AC vous souhaitent réussite et bonheur en 2015, par R.A. Jacquesy	1
Après le 5 ^e séminaire, une nouvelle feuille de route pour 2015, par le Bureau de la SCF	2

Clin d'œil étymologique 4

À propos du styrène, par P. Avenas	4
------------------------------------	---

Chroniques 5

Connaissez-vous les NBIC ?, par J.-C. Bernier	5
---	---

À propos de 7

Le cuivre contre les infections nosocomiales, par C. Monneret	7
---	---

Recherche et développement 9

L'électrochimie, un outil pour étudier les mécanismes enzymatiques, par C. Baffert, S. Dementin, V. Fourmond et C. Léger	9
Développement de nouveaux radiopharmaceutiques pour le diagnostic et le traitement du cancer, par B. Hajjaj, T. Maina-Nock, P.J. Marsouvanidis, L. Brunel, C. M'Kadmi, I.L. Bakker, J.-A. Fehrentz, B. Nock, M. de Jong et J. Martinez	16

Parcours de chimistes 20

Ouvrir la chimie aux mondes, Guy Ourisson (1926-2006), par J. Lhomme et J. Reisse	20
---	----

Industrie 23

Les microréacteurs monolithiques à flux améliorent la productivité en chimie fine, par F. Luck, A. Galarneau, A. Sachse, B. Coq et F. Fajula	23
--	----

Enseignement et formation 29

<i>Les travaux pratiques</i>	
Une activité expérimentale d'investigation en trois séances pour découvrir les titrages acido-basiques : mise en place et réflexions, par S. Haurat	29

En bref 33

Livres et médias 34

Agenda 37

Actualités de la SCF 38

Un point sur 39

La catalyse hétérogène, par E. Bordes-Richard	39
---	----



À propos du styrène

Le polystyrène, expansé ou pas, rend de nombreux services dans la vie quotidienne, et de fait, le nom *styrène* est bien connu : même si l'on n'est pas chimiste, on se doute bien que le styrène sert à fabriquer le polystyrène. Ce nom est cependant connoté négativement, car on le situe immédiatement dans la grande pétrochimie, dans la production de masse de produits synthétiques, que certains critiquent injustement. Or l'étymologie du nom *styrène*, méconnue en général, lui donne pourtant une connotation que d'aucuns jugeront plus positive, puisqu'elle renvoie à l'origine végétale du produit.

Un produit « vedette de cinéma »

Étonnamment, le styrène est entré dans l'histoire du cinéma, avec *Le Chant du styrène*, court-métrage d'Alain Resnais sorti en 1958, avec le concours technique de feu la société Pechiney. Le commentaire de ce petit film (visible aujourd'hui sur YouTube) est un poème écrit par le surréaliste Raymond Queneau, plus connu pour avoir publié *Zazie dans le métro* l'année suivante. *Le Chant du styrène* est donc aussi un improbable chant poétique en alexandrins, où l'on trouve cette évocation du styrène et de son origine pétrochimique :

« Le styrène est produit en grande quantité
À partir de l'éthylbenzène surchauffé. »

Queneau, qui aimait jouer avec l'étymologie, ajoutait peu après :

« Le styrène autrefois s'extrayait du benjoin
Provenant du styrax, arbuste indonésien. »

Ces vers suggèrent que *styrène* vient de *styrax*, ce qui est une certitude en effet, mais nécessite quelque explication. Le même nom grec *sturax*, puis *styrax* en latin, d'où *styrax*, parfois *storax*, en français, s'applique à deux résines aromatiques voisines, dont l'une est tirée liquide de l'écorce d'un grand arbre, alors que l'autre est une gomme solide sécrétée par un arbuste. Ce double sens de *styrax* ne pouvait que prêter à confusion.

Du benjoin au benzène

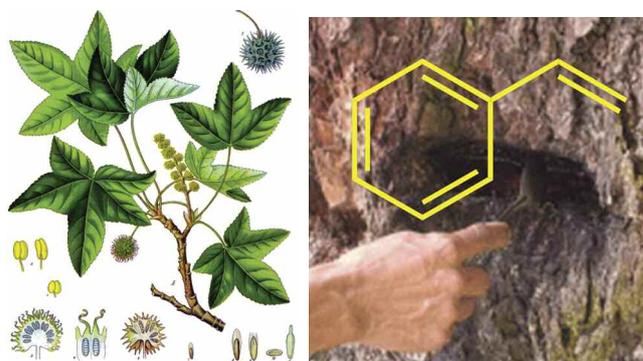
Considérons d'abord le styrax solide, qui était brûlé comme de l'encens dans l'Antiquité et qui était récolté principalement sur un arbuste (*Styrax officinalis* depuis Linné), appelé lui-même *styrax*. D'autres arbustes du même genre, les *styrax* au sens large, produisent aussi une gomme solide, comme le *benjoin*, récolté sur le styrax benjoin (nom latinisé en *Styrax benzoin*), dont le nom remonte, par le catalan, à l'arabe *lubān-gāwī*, « encens de Java ». Ce « *benjoin* » est donc bien « indonésien », mais plutôt qu'au styrène, son nom renvoie visiblement au benzène : cette résine contient en effet un acide, isolé depuis la fin du XVI^e siècle et baptisé en 1787 *benzoïque* (du latin botanique *benzoin*). De là vient l'élément *benzo-*, et *benzène*, où il est amusant de constater que le /z/ est un avatar du /j/ de *Java*.

Du styrax liquide au styrène

Mais alors quid de *styrène* ? En fait, cette molécule n'a pas été trouvée dans un styrax solide, mais au contraire dans un styrax liquide. Cette résine, utilisée depuis toujours en pharmacie, provient de l'écorce de grands arbres, appelés aussi *styrax* dans l'Antiquité et au Moyen Âge, mais dont le nom moderne est *liquidambar*. L'un des liquidambers est présent en Europe du Sud depuis l'Antiquité, et un autre a été découvert en Amérique et nommé par Linné *Liquidambar styraciflua*, car s'écoule de son écorce un styrax liquide de la couleur de l'ambre jaune, comme une sorte d'« ambre liquide » (d'où vient justement le nom *liquidambar*, par l'espagnol).

Et c'est de ce styrax liquide que le styrène a été extrait par distillation. En 1831, dans le *Journal de Pharmacie*, le chimiste français Bonastre décrivait un liquide incolore nouveau, qu'il qualifiait d'« *huile volatile* », et qui en fait contenait une majorité de styrène. Plus tard, le pharmacien berlinois Simon a repris ces travaux en poussant plus loin la distillation jusqu'à obtenir un liquide huileux de composition chimique définie.

Dans sa publication de 1839, Simon montre que la structure chimique de ce produit est de forme C_nH_n et il le nomme en allemand *styrol*, de *styr(ax)* + *öl*, « huile ». D'autres chercheurs montreront ensuite que $n = 8$ et établiront la structure développée de la molécule. Ce nom *styrol* est resté en usage en allemand, mais en français, la confusion possible avec un alcool a conduit à le modifier en *styrolène* et finalement *styrène*, analogue de *styrene* en anglais, *estireno* en espagnol (où le styrax, la résine, se dit *estorace*)...



Le *Liquidambar orientalis* produit le styrax liquide.
Franz Eugen Köhler's Medizinal-Pflanzen – Creative common attribution.

Épilogue

Pour conclure par un « à la manière de », l'étymologie de *styrène* tient en deux alexandrins :

*Le styrène venait du styrax, au départ,
Résine tirée du tronc des liquidambers.*

Une étymologie rassurante pour certains, puisqu'elle confirme que le styrène est bien une « invention » de la nature avant d'être une production humaine.



Pierre Avenas a été directeur de la R & D dans l'industrie chimique.

Courriel : pier.avenas@orange.fr

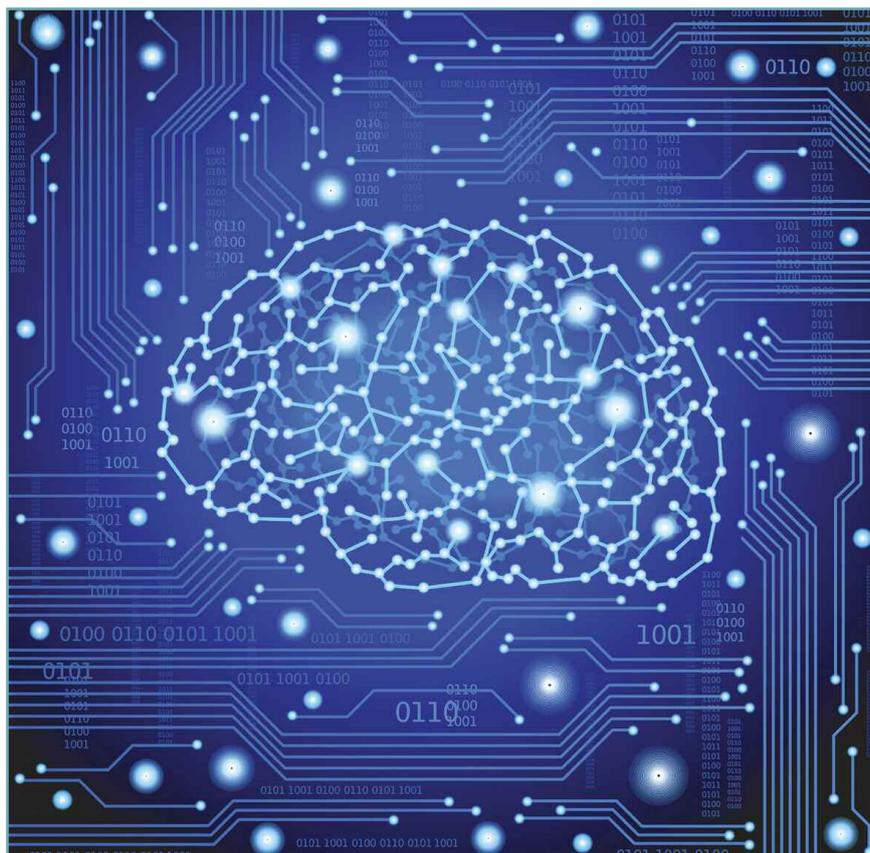
Connaissez-vous les NBIC ?

Jusqu'à peu je connaissais les pointes BIC, la série américaine NCIS, mais après la parution de quelques ouvrages et l'écoute de quelques exposés, je suis entré par la chimie dans le « transhumanisme ». NBIC se traduit par la convergence entre les nanotechnologies, la biotechnologie, l'informatique et les sciences cognitives. Cette convergence a un socle commun, la chimie, qui développe les nanomatériaux et nano-objets, qui modifie les ARN et ADN par liaisons et greffages, qui miniaturise les circuits intégrés et mémoires des semi-conducteurs et qui, enfin, par la chimie du cerveau, commande les réflexions et actions humaines.

Google, la plus formidable entreprise mondiale, qui reste la première sur le podium des sociétés les plus populaires auprès des jeunes ingénieurs et étudiants, s'est donné un objectif à sa taille : « lutter contre la mort ». Les principaux cadres de Google sont transhumanistes ; ils ont racheté les huit plus grandes sociétés de robotique il y a un an ; ils ont repris la société de biotechnologie Calico et ont lancé un partenariat avec AbbVie pour constituer un cartel mêlant la « drug discovery » et le « clinical development » dans le secteur de la lutte contre la neurodégénérescence et le cancer. Google, « anti-aging company », se donne comme objectif d'ajouter vingt ans d'ici 2035 à la moyenne de la vie humaine en s'attaquant aux facteurs cellulaires et génomiques du vieillissement. On pourrait se moquer ouvertement d'un tel objectif quasi utopique, sauf s'il ne provenait de la plus grande organisation de big data au monde et qui veut en faire un business lucratif.

Quels faits objectifs et quels progrès dans les quatre secteurs convergents des NBIC peuvent crédibiliser Google dans ces affirmations ?

C'est tout d'abord l'incroyable miniaturisation des circuits intégrés, grâce à la physico-chimie de la photogravure des semi-conducteurs, qui a multiplié par 10^9 la puissance informatique en trente ans. Les grands calculateurs en 2014 sont à l'heure du « pétaFLOP » (million de milliards d'opérations par seconde)*. Sachant que notre cerveau avec ses neurones est au niveau de l'exaflop (milliard de milliards), et que d'ici 2035, la puissance informatique des calculateurs aura été multipliée encore par un



© Vladgrin - Fotolia.com

million, on vise la compréhension des mécanismes de fonctionnement du cerveau humain grâce à l'incroyable stock de données qui pourront alors être manipulées. La miniaturisation constante des circuits intégrés permet déjà l'implantation de composants directement dans l'organisme : l'implant cochléaire dans l'oreille interne pour vaincre la surdité, dans le cerveau pour la maladie de Parkinson, dans l'œil pour la rétine artificielle branchée sur le nerf optique afin de rendre la vue aux patients aveugles ou frappés de dégénérescence maculaire.

Mais elle va aussi accentuer les progrès de la robotique et produire des robots plus intelligents que la moyenne humaine et doués de réflexion adaptative. Déjà, une lettre ouverte de plusieurs prix Nobel de physique alerte sur les dangers d'une telle intelligence artificielle pour l'humanité en 2050. Les transhumanistes y voient au contraire l'émergence de microrobots chirurgicaux qui pourraient se promener dans notre organisme et celle de la technométrie en médecine, faisant des médecins ou des informaticiens médicaux des spécialistes des algorithmes et du data mining, voire de logiciels 3D pour la reconstitution de tissus humains. Les études de médecine sont-elles prêtes à cette révolution ?

L'autre point chaud est le séquençage du génome et l'ingénierie du vivant. En quinze ans, on est passé du premier séquençage de l'ADN humain, qui avait mobilisé des centaines d'équipes de recherche et coûté 3 milliards de dollars, à une technique presse-boutons coûtant moins de 1 000 € et qui atteindra 200 € en 2020. Ce qui fait que plusieurs millions d'hommes et de femmes ont déjà ou auront la connaissance de leur ADN séquencé et des risques éventuels qu'ils courent du point de vue génomique (cancer, Parkinson, Alzheimer...). Mais déjà une nouvelle ingénierie du vivant, avec la possibilité de reprogrammation génétique pour chaque cellule, est en marche. C'est le « bricolage » des cellules souches et leur multiplication orientée vers des organes spécialisés, y compris des « cerveaux » en éprouvette. On arrive en 2014 à changer les cellules du sang de souris et à régénérer leurs cellules neuronales. Ces avancées de la biologie ne sont pas sans conséquences sur la biopolitique. Déjà, le dépistage par ADN du fœtus fait que seul un trisomique sur trente voit le jour en 2014 ; on imagine la généralisation du séquençage de l'ADN du fœtus afin de sélectionner les meilleurs ovules et les meilleurs spermatozoïdes et produire les plus beaux bébés. Ne rions pas, en

Chine le séquençage de l'ADN de plus de 2 000 surdoués a été fait pour identifier leurs spécificités caractéristiques...

La médecine personnalisée pourra dès lors avoir tout en main : l'ADN, les analyses chimiques et biologiques, les images IRM... seront en mémoire dans les smartphones et dans le disque dur de l'ordinateur du médecin. Les spécialistes en algorithmes, et grâce aux clouds spécialisés, pourront comprendre la complexité chimique du cancer qui vous atteint et envoyer les nano-objets des chimistes porteurs de molécules antitumorales vers les cellules cancéreuses afin de les tuer en attendant que la technothérapie 3D vous remplace l'organe déficient si nécessaire. Se pose cependant devant ces horizons de science-fiction la question éthique : la technomédecine est-elle capable de changer l'homme pour qu'il vieillisse moins, pour qu'il souffre moins... Pour qu'il ne meure plus ? Déjà les progrès de l'hygiène, de la médecine, de la pharmacochimie ont allongé la durée de vie moyenne. De 30 ans en 1750, elle est passée à

80 ans en 2014 dans les pays développés. Depuis vingt ans en France, la mort recule de trois mois par an (statistiquement !). L'espérance de vie a été multipliée par trois en 250 ans, n'en déplaise aux violents détracteurs de la chimie. Un bébé qui naît en 2014 aura 86 ans en 2100 ; avec le pari de Google pour 2035, il pourrait vivre 106 ans. Mais quels seront les progrès nouveaux des NBIC en 2120 qui pourraient prolonger son espérance de vie encore au-delà ?

Ces extrapolations donnent le vertige, je ne parle même pas de l'âge légal de la retraite en France, ni du niveau des pensions. Les prévisions démographiques de 9 milliards d'humains en 2050 sont-elles d'ores et déjà obsolètes ? L'éthique s'accommodera-t-elle du « bricolage » du vivant et de sa commercialisation ? La technobiologie ne sera-t-elle accessible qu'à une élite aisée ? Nous pouvons nous attendre à une lutte serrée entre les bioprogressistes, qui mettront en avant les bénéfices pour la santé et la vie connectée de la race humaine, et les bioconservateurs, qui leur opposeront les viols de

l'éthique et les conséquences difficiles à cerner sur la nature humaine et la planète.

En consultant le web sur mon smartphone, je ne peux m'empêcher de penser qu'il a autant de mémoires et de rapidité de calcul en 2014 que les ordinateurs de la NASA qui, en 1969, ont envoyé les premiers astronautes sur la Lune, il n'y a que 45 ans. Est-ce qu'en 2059 nous aurons les cerveaux directement connectés à big data, qui nous apportera instantanément les réponses à nos questions avant de les formuler ? Hélas pour moi, je ne le saurais jamais, Google's Anti-Aging Company arrivera trop tard !



Jean-Claude Bernier,
le 5 décembre 2014

*FLOPS (en anglais « Floating-point Operations Per Second »), acronyme signifiant « opérations à virgule flottante par seconde », est une mesure commune de la vitesse d'un système informatique couramment utilisée dans le domaine des calculs scientifiques (1 pétaFLOPS = 10^{15} FLOPS).



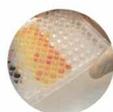
Fondation de la Maison de la Chimie



11 février 2015
Maison de la Chimie, Paris

colloque

Chimie et expertise
Santé et environnement



La sécurité en termes de prévention ou d'intervention des risques est au centre des préoccupations de la population dans les domaines sanitaire et environnemental. L'exigence du zéro danger ne doit cependant pas devenir synonyme d'immobilisme. Les contraintes réglementaires très rigoureuses (REACH, etc.) ont imposé aux industriels de la chimie des efforts de recherche, d'évolution de leurs procédés et d'économie considérables. Elles ont été la source d'innovations pour la mise en œuvre d'une chimie durable et pour une meilleure prise en compte des enjeux en matière de toxicologie et écotoxicologie.

Les intervenants du colloque, ouvert à un large public, feront le bilan des résultats obtenus et en cours de développement, montrant combien les chimistes sont devenus essentiels pour prévenir et traiter les risques sanitaires et environnementaux.

<http://actions.maisondelachimie.com/index-p-colloque-i-30.html>

Le cuivre contre les infections nosocomiales

Claude Monneret



© Copper Alliance.

Les infections nosocomiales (de *nosos*, maladie, et *komein*, soigner), infections contractées dans les établissements de soins, touchent environ 800 000 personnes par an en France et sont la cause de nombreux décès. Elles représentent un véritable problème de santé publique, de sorte que chaque établissement hospitalier dispose d'un Comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) chargé d'organiser et de coordonner la surveillance, la prévention et la formation continue en matière de lutte contre ces infections, dans laquelle le cuivre pourrait tenir un rôle important.

Le cuivre : un remède ancestral...

Dans l'Antiquité, le cuivre, doté de vertus antimicrobiennes, était utilisé pour soigner les infections et prévenir les maladies. Ainsi, vers 2 400 ans avant J.-C., les Égyptiens, qui le nommaient *chomt*, s'en servaient pour stériliser les blessures et l'eau de boisson, puis plus tard, vers 1 500 ans avant J.-C., pour soigner les maux de tête, les brûlures et le prurit. Environ 400 ans avant J.-C., Hippocrate préconisait le cuivre pour soigner les ulcères variqueux des jambes. Les Aztèques combattaient les maux de gorge par des gargarismes composés de divers mélanges à base de cuivre. Comme il était extrait de l'île de Chypre, les Grecs le nommèrent *cuprum* et lui consacrèrent un dieu guerrier protecteur dans les mines d'Alasia [1].

Dans des temps plus récents, le cuivre était utilisé sous forme de sulfate cuivrique, essentiellement comme antiseptique. Également connu sous le nom de vitriol bleu ou de pierre divine, il entraînait dans la composition de l'eau d'Alibour en association avec du sulfate de zinc, du camphre, et même du safran dans d'anciennes formules. Cette eau d'Alibour était recommandée pour traiter l'impétigo, l'eczéma séborrhéique et l'acné. Elle n'est plus guère utilisée que comme antiseptique d'appoint pour des infections cutanées relativement bénignes.

Le cuivre a également été utilisé avec l'argent sous forme ionisée pour prévenir ou réduire les contaminations par les légionnelles,

présentes dans les systèmes de chauffage de l'eau. Il est essentiellement bactériostatique et limite le développement des biofilms. À ce sujet, le rapport établi en novembre 2001 par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France sur la gestion du risque lié aux légionnelles, déclarait : « Parmi les matériaux utilisés dans les réseaux de distribution, la colonisation des légionnelles est moindre pour le cuivre et plus importante lors de l'utilisation de certains caoutchoucs synthétiques et du PVC. » [2].

Il a été clairement démontré par de nombreuses études scientifiques menées depuis des décennies que le cuivre est capable d'éradiquer les bactéries les plus résistantes, les moisissures et les virus [3-4], dont *Helicobacter pylori*, responsable des ulcères de l'estomac, les *Legionella*, *Salmonella*, ou encore *Clostridium difficile*.

... nouveau venu dans la lutte contre les infections nosocomiales

Fin février 2008, l'Agence américaine de protection de l'environnement (« Environmental Protection Agency », EPA) a homologué le cuivre et ses alliages en tant qu'agents antimicrobiens capables de réduire la prolifération de germes potentiellement responsables d'infections mortelles [5]. Cet enregistrement est une reconnaissance officielle que le cuivre et un nombre conséquent de ses alliages, tels que le laiton ou le bronze, possèdent des propriétés antibactériennes prouvées.

Les études conduites par l'EPA, via un protocole très précis et approuvé, ont démontré la capacité du cuivre à tuer, le temps d'un contact de deux heures, plus de 99,9 % des bactéries pathogènes suivantes : *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli* O157:H7 (*E. coli* O157:H7), *Pseudomonas aeruginosa*, entérocoque résistant à la vancomycine (ERV), et staphylocoque doré résistant à la méticilline, une β -lactamine antibiotique (SARM).

Ainsi, aux protocoles d'hygiène classiques pour lutter contre la prolifération microbienne, un nouvel outil s'est ajouté ces dernières années : le cuivre – en revêtement sur les poignées de portes, les rampes de soutien, les plateaux de tables de nuit ou les boutons d'appel... Si ses vertus antimicrobiennes sont pressenties depuis des siècles, son intérêt contre les infections nosocomiales n'intéresse les chercheurs que depuis une dizaine d'années. Ceux-ci ont en effet découvert que les ions de cuivre, positifs, créent par une sorte de « court-circuit » des trous dans la membrane de la bactérie, entraînant sa mort.

Ce serait l'origine de ses propriétés antimicrobiennes, spectaculaires, révélées par différents travaux. Notamment, le professeur C.W. Keevil, directeur du département de l'environnement de santé à l'École des sciences biologiques, et son équipe à l'Université de Southampton ont examiné le taux de survie des dépôts de pathogènes (tels que MRSA, *E. coli*, *Listeria monocytogenes*, *Influenza A* (H1N1), *Aspergillus niger*, *Clostridium difficile*) dans un environnement sec sur de l'acier inoxydable et sur différents alliages de cuivre [6-7].

Sur une surface en cuivre, le temps de survie des micro-organismes oscillerait entre cinq minutes et deux heures suivant les conditions (température, humidité, concentration en cuivre de l'alliage) et le type de germe. Ces propriétés ont été observées pour nombre de bactéries à l'origine d'infections nosocomiales (*E. coli*, staphylocoque doré, *Clostridium difficile*), y compris les formes résistantes à plusieurs antibiotiques. C'est aussi le cas pour le norovirus, principal responsable des épidémies de gastro-entérites chez l'adulte [8]. Par la suite, de nombreuses études cliniques ont été menées, tant aux



© Copper Alliance.

États-Unis qu'au Royaume-Uni, au Chili, en Allemagne ou encore en Finlande, confirmant ces propriétés.

Et en France ?

En France, les experts s'attachent désormais à évaluer les bénéfices de ces surfaces antimicrobiennes sur le quotidien des patients. L'hôpital de Rambouillet (Yvelines), qui a équipé de cuivre son service de réanimation, a relevé après trois ans d'étude une baisse significative des infections nosocomiales dues à la bactérie multirésistante *K. pneumoniae*, mais pas pour le staphylocoque doré résistant à la pénicilline, *E. coli* et *E. cloacae*.

Lors du 25^e congrès de la Société française d'hygiène hospitalière qui s'est déroulé début juin 2014 à Marseille, ont été évoquées non seulement cette expérimentation menée dans le centre hospitalier de Rambouillet, mais également celle menée au sein du service de néonatalité du CHU d'Amiens (Somme). Ceux-ci se sont dotés de poignées de porte, rampes d'accès et autres éléments en cuivre labellisés « Antimicrobial Copper » – les surfaces « Antimicrobial Copper » sont des matériaux bénéficiant d'une efficacité accréditée par l'EPA. Les deux hôpitaux pionniers sont catégoriques : le nombre de bactéries a chuté significativement sur les surfaces de contact.

Un peu avant, en septembre 2013, l'Université de Caroline du Sud (États-Unis) trouvait pour sa part que l'équipement en cuivre des centres de réanimation de trois hôpitaux avait réduit de moitié les infections nosocomiales. De quoi conforter l'appel systématique des chercheurs à étendre davantage l'investigation.

Si comme nous l'avons vu, quelques hôpitaux ont déjà franchi le cap en France, les EHPAD (établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) sont une autre cible de choix en raison de la vulnérabilité de leurs résidents aux épidémies virales. À Laval, le CIGMA (Centre inter générationnel multi-accueil) a sauté le pas dès 2008. Si aucune évaluation scientifique n'a été réalisée, le directeur de l'établissement, Michel Porhel, affirme qu'aucune épidémie de type gastro-entérite ou infection urinaire n'a été constatée dans cette structure de 60 personnes, à l'inverse de ce que l'on observe habituellement.

Dans le but de confirmer l'argument médical pour séduire ce vaste marché, la société Steriall (fournisseur de matériel à base d'un alliage en cuivre, Steriall E) a noué en Champagne-Ardenne un partenariat avec cinq EHPAD. En échange d'un équipement gratuit (un kilomètre de rampes et mille poignées de portes), ceux-ci mesureront l'impact de l'initiative sur la santé des résidents.

La société FAVI, basée dans la Somme et spécialisée dans l'injection d'alliages cuivreux, a été distinguée lors des trophées de l'innovation du MIDEST pour le développement de son alliage antimicrobien AB+[®] destiné au secteur de la santé. AB+[®] est un alliage cuivre majoritaire, sans plomb ni nickel et recyclable à 100 %. Développé pour le secteur de la santé, il a démontré une efficacité équivalente à celle du cuivre pur dans la lutte contre les micro-organismes. Les tests *in vitro* pratiqués entre 2008 et 2012 ont prouvé son efficacité, y compris contre les bactéries résistantes aux antibiotiques. AB+[®] tue 99 % des bactéries *E. coli* et *S. aureus* en deux heures.

Exemples d'éléments en cuivre et alliages de cuivre installés dans le service de médecine générale de l'hôpital Selly Oak (Royaume-Uni) [10].

Zone/équipement	Matériau	% cuivre
Chariot à pansements	CuZn30	70
Prise de courant	CuZn15	85
Mains courantes	CuZn30	70
Interrupteur	CuZn15/CuDHP	85/99,9
Poignées de porte principale	CuSn8/CuETP	92/99,9
Table de lit	CuDHP	99,9
Stylos à bille	CuZn15	85
Poignées à tirer	CuSn8/CuZn39Pb3	92/58
Plaques de propreté	CuZn30/CuOF/ CuZn37	70/99,95/63
Éviers	CuZn39Pb1Al	60
Vidoir	CuZn39Pb1Al	60
Siège de toilettes	Composite CuOF	Env. 70
Levier du réservoir de la chasse d'eau	CuOF	99,95

AB+[®] a été mis en œuvre pour la gamme de produits ABEVIA (poignées de porte, plaques push, interrupteurs, loquets...) et a fait l'objet de test *in situ* de 2011 à 2012.

À l'Hôpital Privé Nord Parisien de Sarcelles dans le Val d'Oise, une étude microbiologique conjointe menée avec l'équipe opérationnelle d'hygiène durant un an sur les poignées des toilettes publiques a montré que l'alliage AB+[®] réduit d'un facteur 5 la population microbienne par rapport aux poignées témoins en plastique.

Le cuivre est un oligo-élément essentiel, autant pour les êtres humains que pour les bactéries, mais à hautes doses, les ions cuivre peuvent causer une série de dommages au niveau des cellules des bactéries. Le mécanisme exact par lequel le cuivre tue les bactéries est encore inconnu aujourd'hui. Toutefois, plusieurs théories sont développées et étudiées comme la fuite de potassium ou de glutamate à travers la membrane cellulaire, la perturbation de la balance osmotique, la chélation à des protéines qui n'ont pas besoin de cuivre, le stress oxydant par génération de peroxyde d'hydrogène.

Si les vertus des revêtements en cuivre sont confirmées, elles ne sont que complémentaires des bonnes pratiques d'hygiène, faut-il le rappeler.

Références

- [1] Schaeffer C., Un dieu guerrier protecteur des mines de cuivre (note relative à une découverte archéologique à Alasia dans l'île de Chypre), *Comptes rendus des séances de l'Académie des Inscriptions et Belles-Lettres*, **1963**, 107, p. 293.
- [2] www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/6legcshpf.pdf
- [3] Weber D.J. *et al.*, The role of the surface environment in healthcare-associated infections, *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **2013**, 26, p. 338.
- [4] Elquindi J. *et al.*, Advantages and challenges of increased antimicrobial copper use and copper mining, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2011**, 91, p. 237.
- [5] www.epa.gov/pesticides/factsheets/copper-alloy-products.htm
- [6] Weaver L. *et al.*, Survival of *Clostridium difficile* on copper and steel: futuristic options for hospital hygiene, *J. Hosp. Infect.*, **2008**, 68, p. 146.
- [7] Warnes S.L., Caves V., Keevil C.W., Mechanism of copper surface toxicity in *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella* involves immediate membrane depolarization followed by slower rate of DNA destruction which differs from that observed for Gram-positive bacteria, *Environ. Microbiol.*, **2012**, 14, p. 1730.
- [8] Warnes S.L., Keevil, C.W., Inactivation of norovirus on dry copper alloy surfaces, *PLoS ONE*, **2013**, 8, p. 1.
- [9] <http://antimicrobialcopper.com/fr.aspx>
- [10] Copper Alliance, Réduction du risque d'infections nosocomiales : rôle des surfaces de contact en cuivre antimicrobien, www.copperalliance.fr/docs/librariesprovider18/hygiene-et-sante/compilation-scientifique-le-lien/pub196_fr.pdf?sfvrsn=2



Claude Monneret

est directeur de recherche émérite au CNRS* et vice-président de l'Académie nationale de pharmacie.

* Institut Curie, 26 rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 05.
Courriel : claudio.monneret@curie.fr

L'électrochimie, un outil pour étudier les mécanismes enzymatiques

Carole Baffert, Sébastien Dementin, Vincent Fourmond et Christophe Léger

Résumé	Le fonctionnement des enzymes qui catalysent des réactions redox fait intervenir des étapes très diverses (diffusion du substrat à l'intérieur de l'enzyme, réactions chimiques au site actif, transferts à longue distance d'électrons et de protons) et qui impliquent des sites de la protéine distants les uns des autres. Cet article illustre, en prenant pour exemple les enzymes qui catalysent l'oxydation réversible du dihydrogène, comment l'électrochimie peut maintenant être utilisée en combinaison avec d'autres approches comme la chimie théorique et la mutagenèse dirigée, pour étudier des aspects variés du mécanisme moléculaire des enzymes redox.
Mots-clés	Chimie biologique, chimie théorique, chimie bioinorganique, cinétique enzymatique, électrochimie, voltammétrie cyclique, hydrogène.
Abstract	Electrochemistry, a tool to study the mechanism of enzymes The mechanism of redox enzymes involves a number of steps (intramolecular diffusion of the substrate, active site chemistry, long range electron and proton transfers) that occur on sites of the protein that are far apart from one another. This article presents the combined use of electrochemistry and other techniques, such as theoretical chemistry and protein engineering, to study the mechanism of redox enzymes. This approach is illustrated with recent results obtained with hydrogenases, the enzymes that oxidize hydrogen.
Keywords	Biological chemistry, theoretical chemistry, bioinorganic chemistry, enzyme kinetics, electrochemistry, cyclic voltammetry, hydrogen.

Les enzymes, ces protéines de grande taille (jusqu'à 1 000 kDa) qui catalysent les réactions chimiques dans le monde vivant, ont été découvertes à la fin du XIX^e siècle. La cinétique enzymatique, qui consiste à interpréter l'effet des conditions expérimentales sur la vitesse stationnaire de *turnover*, est longtemps restée la seule technique permettant d'étudier leur mécanisme catalytique.

Un renversement s'est produit dans le dernier quart du XX^e siècle avec une désaffection progressive pour cette approche et le développement de méthodes basées sur l'interaction matière-rayonnement, qu'il s'agisse de techniques structurales (diffraction des rayons X, RMN) ou spectroscopiques : il fallait voir pour croire. En même temps que l'intérêt se déplaçait ainsi de la fonction vers la structure, d'autres révolutions étaient en marche : dans les années 1990, celle de la biologie moléculaire, qui allait permettre de modifier l'ADN des organismes vivants pour leur faire exprimer des protéines sélectivement modifiées ; puis celle de la chimie théorique, avec le développement de méthodes numériques permettant d'explorer *in silico* la réactivité de systèmes chimiques de grande taille, développements récompensés en 2013 par le prix Nobel de chimie attribué à Martin Karplus, Michael Levitt et Arieh Warshel.

Il ne fait aucun doute que toutes ces techniques sont aujourd'hui aussi incontournables que complémentaires, comme cet article l'illustre. Mais on peut regretter que la cinétique enzymatique ne soit plus utilisée dans les laboratoires que de façon marginale (pour vérifier l'activité d'un échantillon), et de façon rarissime pour explorer le mécanisme catalytique : il est en effet sans doute vain de chercher à

comprendre comment les enzymes *fonctionnent* sans s'appuyer sur les résultats d'expériences dans lesquelles elles *catalysent* réellement des réactions.

L'électrochimie dynamique est un outil qui s'est récemment développé pour étudier les enzymes qui catalysent des réactions redox. On sait depuis le milieu des années 1970 que certaines protéines peuvent échanger des électrons avec des surfaces conductrices. De très nombreuses enzymes ont pu être adsorbées sur des électrodes dans une configuration qui permet un transfert d'électrons direct tout en conservant les propriétés natives de l'enzyme. Cette approche permet aussi d'envisager le développement de biopiles ou de biocapteurs. Récemment, notre capacité à interpréter les signaux électrochimiques obtenus avec des enzymes adsorbées a beaucoup progressé ; les informations cinétiques quantitatives obtenues grâce au développement de la « cinétique enzymatique électrochimique » ont pu être confrontées à des résultats de calculs théoriques pour comprendre les réactions qui ont lieu à l'échelle moléculaire, à l'intérieur de l'enzyme.

Cette nouvelle façon de « voir » et comprendre la réactivité des enzymes, basée sur la combinaison d'expériences d'électrochimie, de mutagenèse dirigée et de chimie théorique, est illustrée dans cet article en discutant plusieurs aspects du fonctionnement des enzymes appelées hydrogénases.

Les hydrogénases [1]

La production d'énergie dans les êtres vivants fait intervenir des enzymes qui utilisent soit l'énergie lumineuse, soit

l'énergie de certaines réactions chimiques d'oxydoréduction pour synthétiser de l'ATP [1]. Le dihydrogène est l'un des combustibles biologiques oxydés dans ces réactions. Il joue par ailleurs un rôle important dans le métabolisme de la plupart des bactéries et de certaines algues unicellulaires. Certains micro-organismes le produisent en utilisant les électrons issus soit de l'oxydation de l'eau lors de la photosynthèse, soit de la fermentation des sucres. Ce dihydrogène peut être utilisé pour produire de l'énergie grâce à des enzymes « respiratoires » qui couplent son oxydation à la réduction du dioxygène ou d'un autre accepteur d'électron.

Les hydrogénases catalysent la production et/ou l'oxydation biologique du dihydrogène selon la réaction :



Ces métalloenzymes complexes sont constituées d'une seule protéine ou de l'assemblage de plusieurs protéines, ainsi que de cofacteurs inorganiques. On distingue deux familles d'enzymes capables d'oxyder le dihydrogène, selon que le site actif (le cofacteur où se produit l'oxydation du dihydrogène) est un site dinucléaire contenant du nickel et du fer (hydrogénases « NiFe ») ou bien seulement du fer (hydrogénases « FeFe »).

Les structures des sites actifs de ces hydrogénases ont été déterminées dans les années 1990 grâce aux efforts conjugués de biochimistes, cristallographes et spectroscopistes. Dans les hydrogénases de type NiFe, les deux ions métalliques sont pontés par les atomes de soufre de deux acides aminés cystéine ; au total, quatre cystéines lient l'ion Ni à la structure protéique (figure 1A). Dans les hydrogénases de type « FeFe », le dihydrogène est oxydé grâce à un site

actif $[\text{Fe}_2(\text{CN})_2(\text{CO})_3(\text{dtma})]$ (dtma : dithiométhylamine) représenté sur la figure 1C. Le dihydrogène se fixe sur le site de coordination libre du fer « distal », marqué d'une étoile, qui est aussi la cible des inhibiteurs tels que CO et O₂. Dans les deux cas, les ions fer du site actif sont liés à des ions cyanure CN⁻ et des molécules de CO (figure 1A et C).

Mais une hydrogénase est bien plus grosse que son site actif ! La plus petite hydrogénase caractérisée (figure 1D) est une protéine d'environ 6 nm de diamètre, assemblée à partir d'environ 450 acides aminés, soit environ 7 000 atomes. Le rôle de la partie protéique qui entoure le site actif est multiple et encore mal connu, mais on pense qu'il donne des propriétés catalytiques spécifiques aux différentes hydrogénases dont les sites actifs (FeFe ou NiFe) sont invariables.

La protéine protège le site actif de certaines molécules qui pourraient l'endommager (comme dans certains cas le dioxygène ou les molécules d'eau) et elle guide les réactifs et produits à l'intérieur de la protéine : des acides aminés protonables permettent le transport des protons de proche en proche entre le solvant et le site actif ; un chapelet de cofacteurs redox (des agrégats constitués de fer et de soufre, figure 1B) permet le transfert d'électrons depuis et vers le partenaire redox de l'enzyme ; le dihydrogène est aussi conduit à l'intérieur de l'enzyme par des tunnels qui convergent vers le site actif (figure 1B).

Étudier le mécanisme d'oxydation biologique du dihydrogène, c'est s'interroger sur tous ces aspects du cycle catalytique : le transport à longue distance du dihydrogène, des protons et des électrons à l'intérieur de l'enzyme, en plus de la transformation chimique au niveau du site actif (figure 2).

La mesure électrochimique de l'activité

L'activité d'un échantillon enzymatique est la fréquence de *turnover* de l'enzyme. Dans le cas des hydrogénases, elle peut dépasser les 10 000 molécules de dihydrogène oxydées ou produites par seconde et par molécule d'enzyme. Pour la mesurer, il suffit d'introduire dans la cuvette d'un spectromètre UV-visible une solution de l'enzyme saturée en H₂ et un partenaire redox dont la réduction s'accompagne d'un changement de couleur (figure 3). En pratique, on utilise souvent le méthylviologène (MV, E⁰ = -450 mV vs SHE) ou le bleu de méthylène (E⁰ = +10 mV) :



Le suivi de la variation d'absorbance de la solution permet alors de mesurer simplement la vitesse initiale (stationnaire) d'oxydation de H₂. La mesure de vitesse peut éventuellement être répétée en faisant varier la concentration en chacun des substrats (hydrogène et partenaire redox). La variation de vitesse (*v*) suit une loi de type Michaelis et Menten pour chacun des substrats lorsqu'on garde la concentration de l'autre constante :

$$v = \frac{v_{\text{max}}}{1 + \frac{K_m}{[S]}}$$

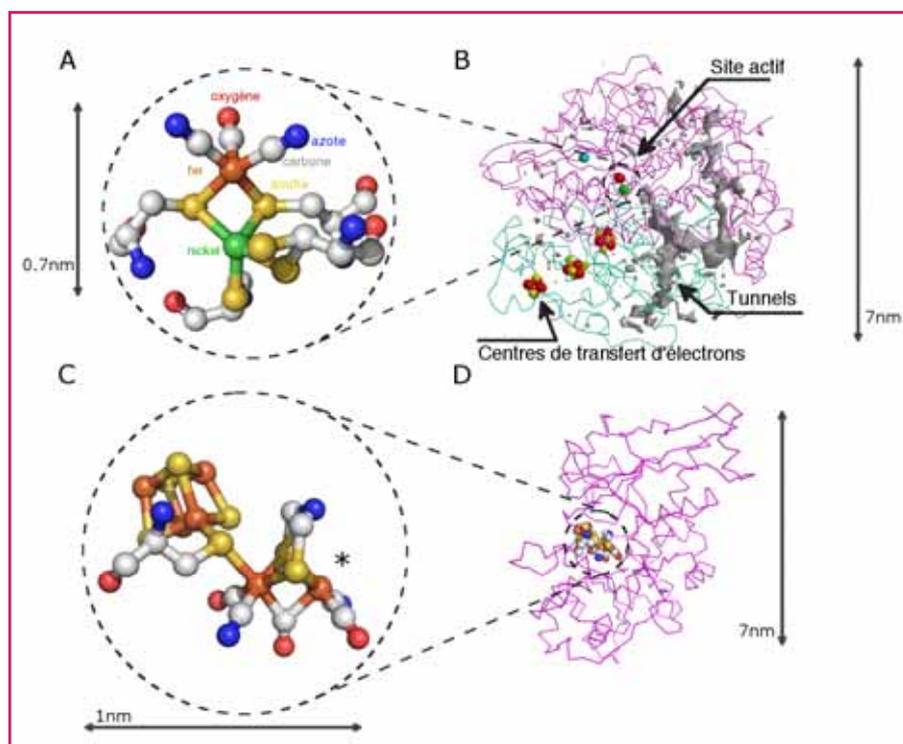


Figure 1 - Structures de deux hydrogénases parmi les plus simples que nous connaissons. Les figures du haut montrent la structure d'une enzyme dont le site actif (panel A) contient du nickel et du fer (enzyme périplasmique de la bactérie *Desulfovibrio fructosovorans*). Cette enzyme est assemblée à partir de deux protéines, dont les « squelettes » (les chaînes principales) sont indiqués sur le panel B par des rubans mauve et vert. Les panels C et D montrent le site actif de type fer-fer et le squelette protéique d'une petite hydrogénase présente dans l'algue unicellulaire *Chlamydomonas reinhardtii*. Sur le panel C, l'étoile montre l'endroit où le dihydrogène se fixe sur le site actif.

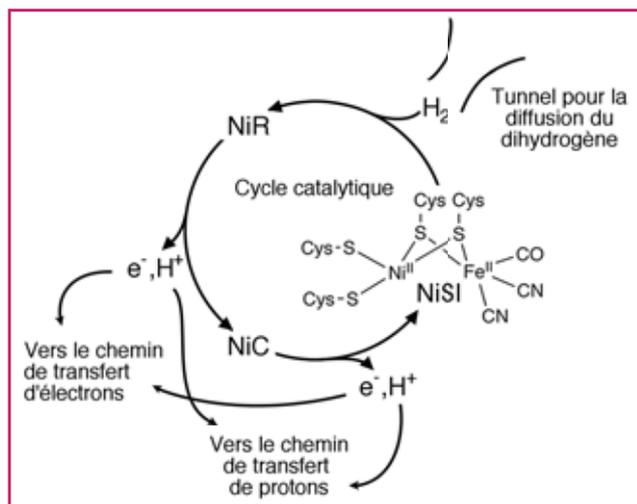


Figure 2 - Représentation du cycle catalytique de l'hydrogénase NiFe, schématisant les événements qui se produisent lorsque l'enzyme oxyde le dihydrogène (mais toutes les étapes sont en fait réversibles). Le dihydrogène, qui accède au site actif par un tunnel (figure 1B), se fixe sur le site actif dans un état $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Ni}^{\text{II}}$ appelé « NiSI » (« SI » voulant dire « silencieux en RPE »), pour donner l'état « R » (réduit). Les deux électrons et deux protons successivement produits au site actif sont évacués le long de chemins spécifiques : un chapelet de centre redox pour les électrons (figure 1B) et une série d'acides aminés protonables pour les protons.

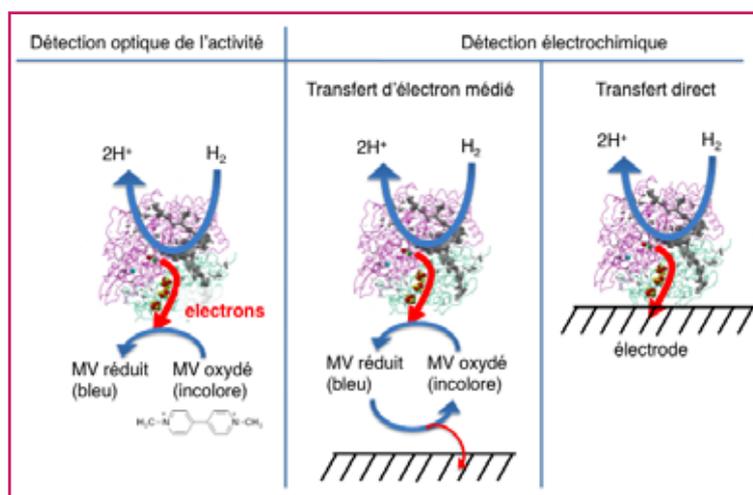


Figure 3 - Diverses méthodes pour mesurer la vitesse d'oxydation du dihydrogène par une hydrogénase : on peut utiliser une méthode optique pour détecter la consommation d'un partenaire redox, utiliser une électrode pour régénérer le partenaire redox (électrochimie médiée) ou utiliser une électrode qui accepte directement les électrons.

Dans ce dernier cas, le courant est directement proportionnel à la vitesse de turnover [2a]. Si le substrat de l'enzyme est gazeux (par exemple pour une hydrogénase), on peut l'introduire en le faisant buller dans la solution. L'électrode est mise en rotation pour minimiser l'effet du transport de matière vers l'électrode.

La seule mesure des paramètres v_{max} et K_m n'est évidemment qu'une caractérisation très rudimentaire des propriétés catalytiques de l'enzyme. Une information utile sur le mécanisme ne peut éventuellement être obtenue qu'à partir de la variation de ces paramètres avec les conditions expérimentales (pH, température, nature du partenaire redox, échange isotopique, mutation de certains acides aminés etc.). Ces expériences de cinétique enzymatique sont donc nécessairement fastidieuses.

L'électrochimie peut permettre de déterminer l'activité d'un échantillon de deux façons [2] : soit l'électrode sert à régénérer le partenaire redox (on parle d'électrochimie médiée), soit elle remplace le partenaire redox en oxydant ou réduisant directement l'enzyme (figure 3). C'est cette deuxième configuration, appelée électrochimie directe, qui nous intéresse ici [2a]. On évite la limitation que constituerait la lente diffusion des enzymes vers l'électrode en les y adsorbant ou en les y attachant de façon covalente : on peut par exemple greffer sur des électrodes des fonctions carboxylates ou amine en réduisant des cations diazonium ($^+\text{N}\equiv\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COO}^-$ ou $^+\text{N}\equiv\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$) et former ensuite des liaisons peptidiques avec les chaînes latérales des acides aminés exposés à la surface de la protéine [3]. L'orientation des molécules d'enzyme sur l'électrode est souvent hétérogène, mais cela ne complique que faiblement l'interprétation des signaux électrochimiques [4a].

Lorsque le potentiel d'électrode est suffisamment élevé, l'enzyme oxydée oxyde le dihydrogène, et le flux d'électrons stationnaire vers l'électrode est mesuré comme un courant dont la valeur est proportionnelle à la fréquence de turnover et à la quantité d'enzyme adsorbée. Cette dernière est le plus souvent inconnue, mais on peut obtenir des informations en examinant les variations de courant qui résultent des variations de certains paramètres expérimentaux. En cinétique homogène, mesurer une activité prend du temps, typiquement 15 à 20 minutes. En électrochimie, la mesure est virtuellement instantanée et elle peut aisément être échantillonnée à haute fréquence. C'est évidemment très utile si cette activité varie au cours du temps, par exemple parce que l'enzyme s'inhibe ou s'inactive.

Diffusion intramoléculaire le long du canal de l'hydrogénase NiFe [5]

De nombreuses enzymes redox transformo ou sont inhibées par de petites molécules (CO , O_2 , H_2 , N_2 , NO). Les chemins préférentiels empruntés par ces molécules à l'intérieur de l'enzyme sont révélés par la présence de cavités hydrophobes dans les structures cristallographiques, ou bien par les résultats de calculs de dynamique moléculaire, qui permettent de mettre en évidence des cavités formées de façon transitoire. Par exemple, le site actif de l'hydrogénase de type NiFe est enfoui au cœur de la protéine et connecté au solvant par une cavité hydrophobe allongée (un tunnel) qui guide la diffusion du substrat H_2 mais aussi des inhibiteurs, comme le monoxyde de carbone (figure 4A). Ce tunnel se termine par un étranglement dont la forme est donnée par les chaînes latérales de deux acides aminés conservés, la leucine 122 et valine 74 (figure 4B).

Il n'y a pas de méthode générale permettant de vérifier que des cavités sont réellement fonctionnelles pour le transport du substrat ou de mesurer la vitesse de diffusion des petites molécules à l'intérieur des enzymes, mais nous avons récemment mis au point deux méthodes qui peuvent être utilisées avec des hydrogénases [5a]. L'une d'elles consiste à mesurer la vitesse de diffusion du CO le long du tunnel dans une expérience d'électrochimie très simple, dans laquelle on mesure à potentiel constant le courant d'oxydation du dihydrogène (figure 4) et l'on injecte dans la cellule électrochimique une petite quantité de solution saturée en CO que l'on chasse ensuite en bullant du dihydrogène dans la solution. La concentration en CO augmente en une fraction de seconde puis décroît exponentiellement comme indiqué

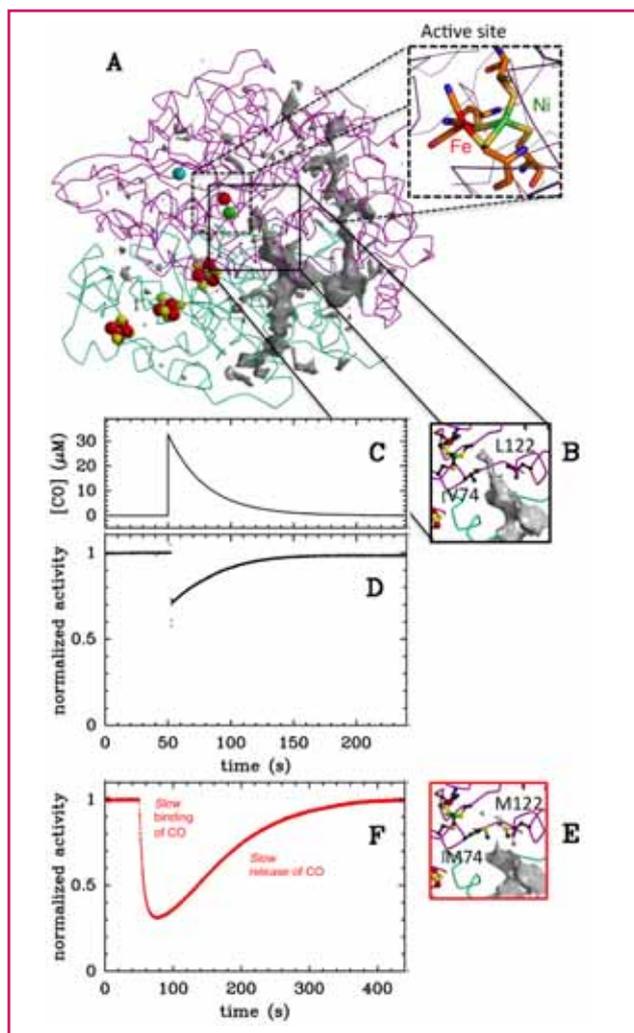


Figure 4 - Illustration d'une méthode permettant de mesurer la vitesse d'inhibition par le CO de l'hydrogénase. CO est un inhibiteur compétitif de l'enzyme (il se lie au site actif à la place du substrat), qui utilise le même chemin que H₂ pour accéder au site actif. Le panel B est un zoom sur l'extrémité du canal. Le panel D montre la variation de courant catalytique d'oxydation de l'hydrogène lorsque la concentration en CO dans la solution varie comme indiqué sur le panel C. Lorsque le tunnel est modifié par ingénierie des protéines (panel E), la variation de courant est lente (panel F) et elle peut être modélisée pour déterminer les constantes de vitesses correspondant à la liaison et dissociation du CO.

sur la figure 4C. La diminution transitoire du courant (panel D) révèle la fixation du CO sur un site de coordination vacant sur le nickel du site actif (la présence du ligand CO inhibe l'enzyme en empêchant le dihydrogène de s'y fixer). Quand l'expérience est réalisée avec l'hydrogénase NiFe « sauvage » (non modifiée), la variation d'activité suit presque instantanément la variation de concentration en CO dans la solution, ce qui suggère que le CO diffuse très rapidement entre la solution et le site actif. Mais lorsque les chaînes latérales des acides aminés qui tapissent le tunnel sont modifiées (panel E), la variation d'activité se produit avec des retards qui témoignent de la lenteur de la diffusion du CO le long du tunnel. Les signaux comme celui de la figure 4F peuvent être modélisés simplement pour déterminer les vitesses de diffusion dans les deux directions [5a].

Nous avons répété ces expériences avec de nombreux mutants différents de l'hydrogénase NiFe, dans lesquels la valine 74 et/ou la leucine 122 ont été substituées. Chaque

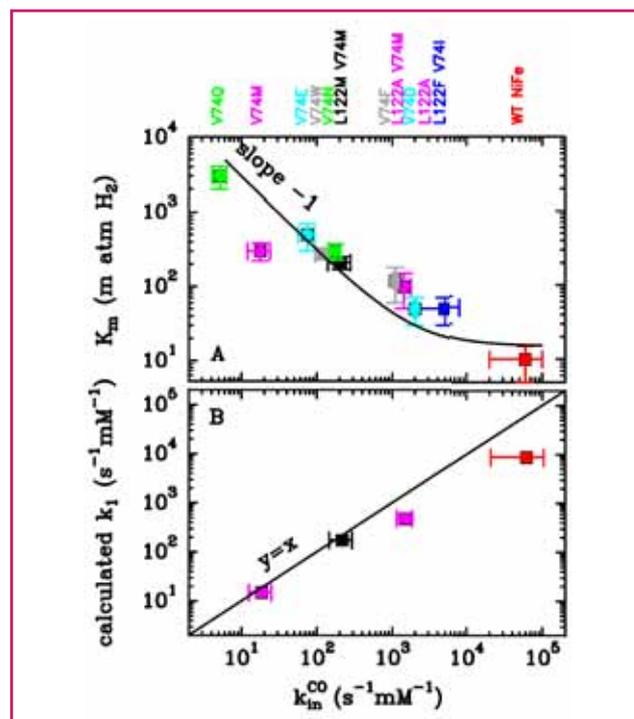


Figure 5 - Chaque point correspond à un mutant de l'hydrogénase NiFe, dans lequel la valine 74 ou la leucine 122, dont les chaînes latérales tapissent le canal (figure 4B), ont été substituées. Le panel A montre la constante de Michaelis en fonction de la vitesse d'inhibition par CO, mesurée dans des expériences comme celles de la figure 4F [5b]. Le panel B compare les vitesses d'inhibition par CO mesurées (en abscisse) et les valeurs récemment calculées par une méthode utilisant des simulations de type dynamique moléculaire [5c]. La ligne noire est la droite unité.

point sur la figure 5A correspond à un mutant. Les données montrent que les mutations ralentissent les vitesses d'inhibition par le monoxyde de carbone jusqu'à mille fois et permettent d'étudier la relation entre la structure du canal et la cinétique de diffusion à l'intérieur de l'enzyme. La relation qui existe dans cette série de mutants entre les vitesses de diffusion du CO et le K_m de l'enzyme pour le dihydrogène (figure 5A), ou entre la vitesse d'inhibition par CO et la vitesse d'inhibition par O₂ (figure 4D dans la réf. [5b]), montrent que les mutations affectent de la même façon les vitesses de diffusion de ces trois petites molécules, qui empruntent donc les mêmes chemins à l'intérieur de l'enzyme [5b].

Longtemps les calculs de dynamique moléculaire n'ont été utilisés que pour prédire des chemins d'accès à l'intérieur des protéines. Mais les données expérimentales de la figure 5A ont pu récemment servir de « benchmark » pour mettre au point la première méthode numérique permettant de calculer des vitesses de diffusion intramoléculaires [5c]. La figure 5B montre des vitesses calculées (k_1) en fonction des vitesses expérimentales pour quelques mutants de l'hydrogénase NiFe.

La diffusion le long du canal de l'hydrogénase est une étape importante dans le mécanisme, parce qu'elle détermine en partie les propriétés catalytiques globales du catalyseur. Nous nous sommes par exemple intéressés aux raisons pour lesquelles certaines enzymes sont, en termes de v_{max} , de meilleurs catalyseurs dans une direction de la réaction que dans l'autre. Il nous a récemment été possible de démontrer que certaines hydrogénases sont de bons catalyseurs de l'oxydation du dihydrogène et de mauvais catalyseurs de la

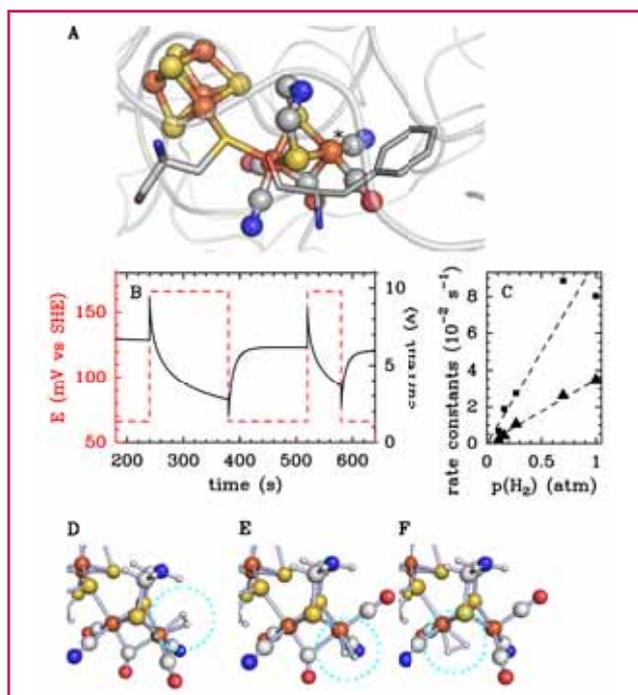


Figure 6 - Panel A : le site actif (« cluster-H ») de l'hydrogénase FeFe, avec le site « normal » de coordination du dihydrogène marqué d'une étoile sur l'ion fer « distal » (qui est aussi la cible de l'inhibiteur O₂) et une phénylalanine qui semble faire obstacle au mouvement du ligand CO sur le fer distal. Le panel B montre une expérience de chronoampérométrie, avec un suivi du courant d'oxydation catalytique du dihydrogène, mettant en évidence l'inactivation biphasique et réversible de l'enzyme en conditions oxydantes. Cette expérience permet de mesurer les vitesses d'inactivation, qui sont proportionnelles à la pression partielle d'hydrogène (panel C). Les panels D-F sont des résultats de calculs de type DFT montrant la fixation de H₂ sur le site de coordination normal (D), ou sur des positions anormales (E, F), ce qui bloque le cycle catalytique [6b].

production du dihydrogène, justement parce que la diffusion le long du canal est lente et constitue l'étape limitante de la réaction de réduction des protons [5d].

Réactivité du site actif de l'hydrogénase FeFe [6]

En plus d'être inhibées par certaines molécules, de très nombreuses métalloenzymes peuvent être converties réversiblement en des formes inactives en réponse à des changements de conditions redox. Ces transformations sont suffisamment lentes pour qu'elles apparaissent clairement dans des expériences d'électrochimie comme des variations de courant catalytique, par exemple en réponse à des changements brusques de potentiel d'électrode. La mesure électrochimique du courant peut permettre d'identifier le mécanisme de ces transformations.

Lorsqu'une hydrogénase FeFe (figure 1C et D) est adsorbée sur une électrode, en présence de dihydrogène, et que le potentiel de l'électrode est changé comme indiqué sur la figure 6B, les variations de courant montrent que l'enzyme s'inactive à haut potentiel et que l'activité est restaurée dans des conditions moins oxydantes. L'hypothèse présente dans la littérature, basée sur des études de petites molécules modèles du site actif, était que l'inactivation résulte de la coordination du fer distal par l'azote du ligand dtma (figure 1C), mais cela a été exclu récemment par des calculs prenant en compte l'effet de la matrice protéique autour du site actif [6a].

L'analyse des transitoires dans les expériences d'électrochimie comme celle de la figure 6B montre que le processus est biphasique et que chacune des deux constantes de vitesse d'inactivation est proportionnelle à la concentration en H₂ (figure 6C). Cela donne une information cruciale : l'inactivation résulte de la fixation non productive du dihydrogène pour former deux états inactifs distincts, ce qui implique l'existence d'autres sites de fixation de H₂ que le site de coordination « normal » marqué d'une étoile sur la figure 6A. Seul le déplacement des ligands CO intrinsèques peut libérer des sites de coordination pour la fixation de H₂. La structure cristallographique suggère que le cycle aromatique d'une phénylalanine conservée (figure 6A) empêche le mouvement de ces ligands, mais des calculs de dynamique moléculaire montrent au contraire que l'environnement du site actif est suffisamment flexible pour que l'isomérisation du site actif se produise. Des calculs DFT montrent que le dihydrogène peut alors se fixer sur les sites de coordination ainsi libérés (cercles turquoise sur les panels 6E et F) pour former des états inactifs.

Le résultat d'une expérience de mutagenèse dirigée confirme que la chaîne latérale de la phénylalanine influence la vitesse d'isomérisation du site actif : on s'attend à ce que le fait d'augmenter le volume de cette chaîne latérale rende le mouvement du ligand CO plus difficile, et en effet, remplacer la phénylalanine par une tyrosine entraîne une forte diminution des vitesses d'inactivation. Enfin, puisque le site de coordination marqué d'une étoile sur la figure 6A est aussi la cible des inhibiteurs comme le monoxyde de carbone extrinsèque et le dioxygène, on prévoit que les états inactifs sont protégés de l'oxygène, ce qui est confirmé par des observations expérimentales.

C'est donc ici une combinaison d'informations issues de techniques très variées (mutagenèse dirigée, DFT, dynamique moléculaire, cinétique électrochimique) qui permet d'élucider le mécanisme d'inactivation de l'hydrogénase et de montrer que la flexibilité du site actif autorise une chimie de coordination plus riche qu'on ne pouvait l'imaginer [6b].

Un exemple d'interprétation de la forme des voltammogrammes catalytiques [7]

Dans une expérience de voltammétrie, le potentiel d'électrode E est balayé alternativement vers les hauts et les bas potentiels, avec une vitesse qui impose un certain temps caractéristique. La figure 7 illustre quelques formes de réponses électrochimiques (des « voltammogrammes ») obtenues avec des enzymes adsorbées, sur lesquelles nous avons travaillé. Dans certains cas, la réponse électrochimique catalytique est stationnaire (indépendante de la vitesse v et du sens du balayage), avec une forme sigmoïdale simple (panel A) ou complexe (panels B et E). De nombreux modèles sont maintenant disponibles pour interpréter ces signaux stationnaires, en lien avec le mécanisme catalytique de l'enzyme, la cinétique de transfert d'électron intramoléculaire (le long des chaînes de centres redox qui conduisent les électrons entre le site actif et la surface de l'enzyme) et la cinétique de fixation du substrat [2a, 4].

Il arrive aussi souvent que la réponse électrochimique présente une hystérésis qui résulte de la transformation lente de l'enzyme en réponse au changement de potentiel (panels C, D et F), comme cela a été évoqué plus haut pour l'hydrogénase FeFe. Le voltammogramme peut alors être simulé en multipliant la réponse électrochimique stationnaire de la

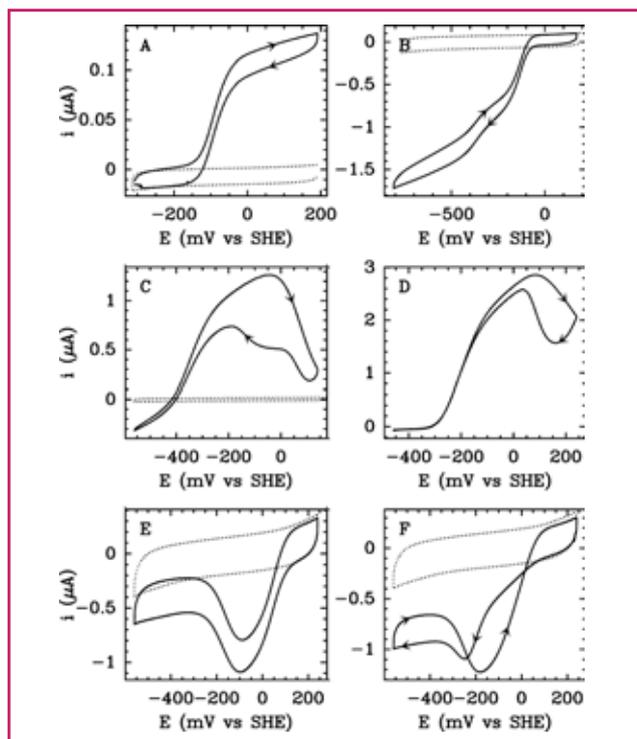


Figure 7 - Collection de voltammogrammes catalytiques aux formes complexes, obtenus avec des enzymes échangeant des électrons directement avec une électrode tournante.

Les courants positifs (resp., négatifs) révèlent une réaction d'oxydation (resp., de réduction). Les flèches indiquent le sens du balayage du potentiel. Panel A : oxydation du succinate par la fumarate réductase de *Escherichia coli* ; B : réduction du fumarate par la fumarate réductase de *E. coli* ; C et D : oxydation du dihydrogène par un mutant de l'hydrogénase de *Chlamydomonas reinhardtii* et l'hydrogénase sauvage de *Aquifex aeolicus* ; E et F : réduction du nitrate par la nitrate réductase de *Rhodobacter sphaeroides*. Les traits pointillés sont des voltammogrammes de contrôle, enregistrés sans enzyme, ne montrant que le courant capacitif.

forme active de l'enzyme par la fraction non stationnaire d'enzyme dans la forme active [6b, 7ab].

Les figures 7D et 8A montrent des signaux typiques obtenus avec des hydrogénases NiFe ; cette enzyme s'inactive dans des conditions très oxydantes – ce qui entraîne une diminution du courant lorsqu'on augmente le potentiel d'électrode –, et se réactive lors du balayage retour. Cette transformation entre formes actives et inactives étant lente devant l'échelle de temps du voltammogramme, la forme de ce dernier dépend beaucoup de la vitesse de balayage (v) : l'hystérésis s'atténue quand l'inactivation n'a pas le temps d'avancer pendant la durée d'enregistrement du signal, à haute vitesse de balayage. Comme exemple illustrant l'interprétation quantitative de ces signaux complexes, nous avons choisi de montrer ici qu'on peut obtenir simplement une information importante en examinant la façon dont la position du point d'inflexion sur le scan retour dépend de la vitesse de balayage. Ce potentiel est traditionnellement appelé E_{sw} (sw : « switch ») et on a indiqué sa valeur avec des traits verticaux sur la figure 8A.

La figure 8B montre un exemple d'expérience de chronoampérométrie. L'analyse des relaxations monoexponentielles du courant après chaque échelon de potentiel permet de déterminer la constante de temps de conversion entre les formes actives et inactives, dont les variations en fonction du potentiel d'électrode sont représentées par des carrés sur le panel C. Notons que cette constante de temps est reliée aux constantes de vitesse du premier ordre pour les réactions lentes d'activation et d'inactivation, k_a et k_i , par :

$$1/\tau = k_i + k_a \quad (1)$$

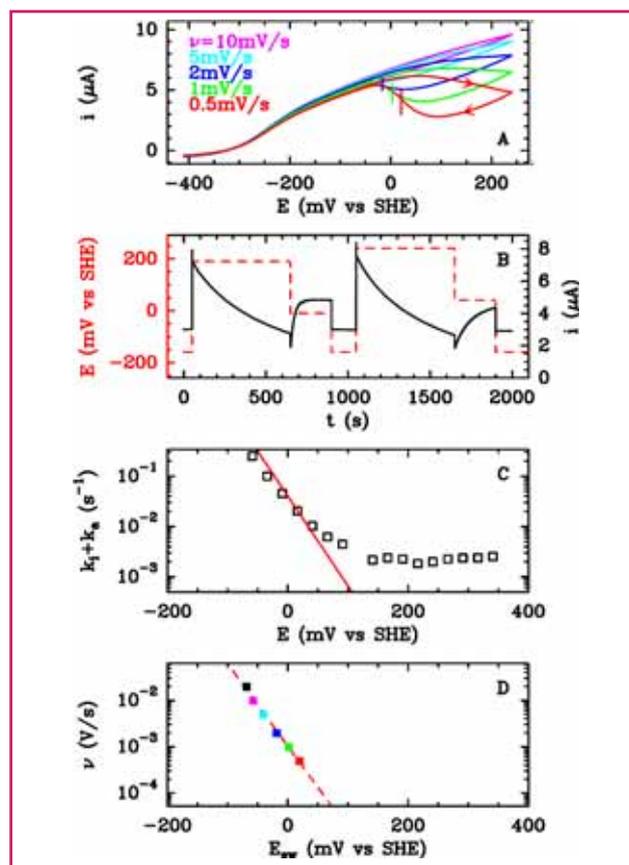


Figure 8 - Exemple d'interprétation de voltammogrammes catalytiques obtenus avec l'hydrogénase NiFe, et dont la forme dépend beaucoup de la vitesse de balayage (panel A) et témoigne de l'inactivation lente et réversible de l'enzyme en condition oxydantes.

Les chronoampérométries du panel B permettent de déterminer la dépendance en potentiel de la somme des constantes de vitesse d'activation et d'inactivation tracées sur le panel C. Le panel D montre la dépendance en fonction de la vitesse de balayage (v) de la position du point d'inflexion sur le scan retour du voltammogramme (ce potentiel est marqué de traits verticaux sur le panel A ; on utilise le même code couleur sur les panels A et D). Son paramétrage par une droite (eq. 4) permet de recalculer la dépendance en fonction du potentiel d'électrode de la vitesse d'inactivation (dans la gamme de potentiel qui correspond à la réactivation sur le voltammogramme), tracée en rouge sur le panel C.

À relativement bas potentiel ($E < 100$ mV), k_a est beaucoup plus grand que k_i et varie de façon exponentielle avec le potentiel d'électrode (figure 7C) :

$$k_a(E) = k \exp \frac{F}{RT} E \quad (2)$$

C'est ce qui entraîne une augmentation très brutale de la fraction active de l'enzyme et du courant sur le scan retour (figure 8A). À plus haut potentiel, k_i est plus grand que k_a et ne dépend pas du potentiel (figure 8C).

On peut interpréter la position du point d'inflexion sur le scan retour par analyse dimensionnelle [7a] : on s'attend à ce que la réactivation apparaisse quand le temps caractéristique de la réactivation, $1/k_a$, devient du même ordre de grandeur que le temps caractéristique de l'expérience, soit :

$$k_a(E_{sw}) = \frac{Fv}{RT} \quad (3)$$

Cette équation peut être démontrée rigoureusement (SI dans la référence [7b]) si on fait l'hypothèse que la réactivation est irréversible dans cette gamme de potentiel et qu'elle se produit avec une vitesse donnée par l'équation 2. On réalise alors que les deux temps caractéristiques qu'il faut comparer

sont en fait celui de la réactivation et celui de la croissance de la vitesse de réactivation quand le potentiel décroît.

En combinant les équations 2 et 3, on prédit simplement que la valeur de E_{sw} varie linéairement avec le logarithme de la vitesse de balayage :

$$E_{sw} = -\frac{RT}{F} \ln \frac{F}{RTk} - \frac{RT}{F} \ln v \quad (4)$$

comme cela est en effet observé dans les expériences (figure 7D). La variation de k_a avec E , recalculée avec l'équation 2 après avoir paramétré les données de la figure 7D avec l'équation 4, est montrée par une droite sur le panel C : l'accord avec les résultats des expériences de chronoampérométrie démontre la cohérence de l'analyse.

On retient que la position du point d'inflexion sur le scan retour est entièrement déterminé par la cinétique de réactivation (et n'est donc pas, contrairement à une hypothèse courante [7c], le potentiel de réduction de la forme inactive), et qu'il est possible d'interpréter les voltammogrammes enregistrés à différentes vitesses de balayage pour mesurer la dépendance en potentiel de la vitesse de réactivation de l'hydrogénase. Cette méthode simple et rapide nous a permis de cribler des mutants de l'hydrogénase NiFe, dont il est nécessaire d'optimiser les propriétés en vue de leur utilisation dans certaines applications [7b].

Conclusion et perspectives

L'électrochimie est un outil remarquable pour les études de réactivité parce qu'elle permet de déclencher et de suivre les réactions chimiques redox avec une grande précision et résolution temporelle. Cette technique s'est imposée pour l'étude des réactions chimiques provoquées par les transferts d'électrons [8a], mais aussi, dans le domaine de la biologie, pour l'étude de certains phénomènes cellulaires [8b]. Cette même configuration permet aussi d'utiliser les enzymes redox dans des dispositifs biotechnologiques, comme cela a été récemment décrit dans ce journal [8c]. Nous avons voulu montrer ici que la connexion directe d'une enzyme redox avec une électrode peut donner des informations fines sur des étapes très différentes du mécanisme catalytique (y compris des étapes non redox du mécanisme), pourvu que la mesure soit interprétée quantitativement, intégrée à une approche de mutagenèse dirigée, et comparée à des modèles cinétiques et des résultats de calculs de chimie théorique. Notre équipe explore en ce moment ce type d'approche pluridisciplinaire en s'intéressant à une autre enzyme complexe, qui utilise un cofacteur à nickel et fer pour catalyser la conversion du dioxyde de carbone en CO. Comprendre le mécanisme de cette réaction est crucial, maintenant qu'on ne peut plus douter de l'effet sur le climat de l'augmentation de la concentration en CO₂ dans l'environnement.

Cette recherche n'existerait pas sans une étroite collaboration avec de nombreux groupes de biochimistes, en particulier ceux de Marie-Thérèse Giudici-Ortoni, Myriam Brugna et Axel Magalon (CNRS Marseille), et David Pignol (CEA, Cadarache), Hervé Bottin (CEA Saclay), Philippe Soucaille (INSA Toulouse), que les auteurs tiennent à remercier chaleureusement.

Références

- [1] Léger C., Dementin S., Structure et fonction des hydrogénases, in *L'énergie à découvert*, CNRS Éditions, 2013.
 [2] a) Léger C., Bertrand P., Direct electrochemistry of redox enzymes as a tool for mechanistic studies, *Chem. Rev.*, 2008, 108, p. 2379 ; b) Savéant J.M., *Elements of Molecular and Biomolecular Electrochemistry: An Electrochemical Approach to Electron Transfer Chemistry*, Wiley-Blackwell, 2006.

- [3] a) Allongue P., Delamar M., Desbat B., Fagebaume O., Hitmi R., Pinson J., Savéant J.M., Covalent modification of carbon surfaces by aryl radicals generated from the electrochemical reduction of diazonium salts, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, p. 201 ; b) Rüdiger O., Abad J.M., Hatchikian E.C., Fernandez V.M., De Lacey A.L., Oriented immobilization of desulfovibrio gigas hydrogenase onto carbon electrodes by covalent bonds for non-mediated oxidation of H₂, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, p. 16008 ; c) Baffert C., Sybirna K., Ezanno P., Lautier T., Hajj V., Meynial-Salles I., Soucaille P., Bottin H., Léger C., Covalent attachment of FeFe hydrogenases to carbon electrodes for direct electron transfer, *Anal. Chem.*, 2012, 84, p. 7999.
 [4] a) Léger C., Jones A.K., Albracht S.P.J., Armstrong F.A., Effect of a dispersion of interfacial electron transfer rates on steady state catalytic electron transport in [Ni-Fe]-hydrogenase and other enzymes, *J. Phys. Chem. B*, 2002, 106, p. 13058 ; b) Bertrand P., Frangioni B., Dementin S., Sabaty M., Amoux P., Guigliarelli B., Pignol D., Léger C., Effects of slow substrate binding and release in redox enzymes: theory and application to periplasmic nitrate reductase, *J. Phys. Chem. B*, 2007, 111, p. 10300 ; c) Fourmond V., Baffert C., Sybirna K., Lautier T., Abou Hamdan A., Dementin S., Soucaille P., Meynial-Salles I., Bottin H., Léger C., Steady-state catalytic wave-shapes for 2-electron reversible electrocatalysts and enzymes, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 125, p. 3926.
 [5] a) Leroux F., Dementin S., Burlat B., Cournac L., Volbeda A., Champ S., Martin L., Guigliarelli B., Bertrand P., Fontecilla-Camps J., Rousset M., Léger C., Experimental approaches to kinetics of gas diffusion in hydrogenase, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, 105, p. 11188 ; b) Liebgott P.-P., Leroux F., Burlat B., Dementin S., Baffert C., Lautier T., Fourmond V., Ceccaldi O., Cavazza C., Meynial-Salles I., Soucaille P., Fontecilla-Camps J., Guigliarelli B., Bertrand P., Rousset M., Léger C., Relating diffusion along the substrate tunnel and oxygen sensitivity in hydrogenase, *Nat. Chem. Biol.*, 2010, 6, p. 63 ; c) Wang P.H., Blumberger J., Mechanistic insight into the blocking of CO diffusion in [NiFe]-hydrogenase mutants through multiscale simulation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, 109, p. 6399 ; d) Abou Hamdan A., Dementin S., Liebgott P.P., Gutierrez-Sanz O., Richaud P., De Lacey A.L., Rousset M., Bertrand P., Cournac L., Léger C., Understanding and tuning the catalytic bias of hydrogenase, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134, p. 8368.
 [6] a) Miyake T., Bruschi M., Cosentino U., Baffert C., Fourmond V., Léger C., Moro G., De Gioia L., Greco C., Does the environment around the H-cluster allow coordination of the pendant amine to the catalytic iron center in [FeFe] hydrogenases? Answers from theory, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2013, 18, p. 693 ; b) Fourmond V., Greco C., Sybirna K., Baffert C., Wang P.H., Ezanno P., Montefiori M., Bruschi M., Meynial-Salles I., Soucaille P., Blumberger J., Bottin H., De Gioia L., Léger C., The oxidative inactivation of FeFe hydrogenase reveals the flexibility of the H-cluster, *Nature Chem.*, 2014.
 [7] a) Fourmond V., Infossi P., Guidici-Ortoni M.T., Bertrand P., Léger C., Two-step chronoamperometric method for studying the anaerobic inactivation of an oxygen tolerant NiFe hydrogenase, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, p. 4848 ; b) Abou Hamdan A., Liebgott P.P., Fourmond V., Gutierrez-Sanz O., De Lacey A.L., Infossi P., Rousset M., Dementin S., Léger C., Relation between anaerobic inactivation and oxygen tolerance in a large series of NiFe hydrogenase mutants, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, 109, p. 19916 ; c) Vincent K.A., Parkin A., Armstrong F.A., Investigating and exploiting the electrocatalytic properties of hydrogenases, *Chem. Rev.*, 2007, 107, p. 4366.
 [8] a) Robert M., Costentin C., L'électrochimie moléculaire pour sonder les secrets de la réactivité redox, *L'Act. Chim.*, 2009, 333, p. 25 ; b) Amatore C., Arbault A., Guille M., Lemaître F., Synapses artificielles et stress oxydant, *L'Act. Chim.*, 2011, 348-349, p. 25 ; c) Tingry S., Cretin M., Innocent C., Les biopiles enzymatiques pour produire de l'électricité, *L'Act. Chim.*, 2013, 373, p. 18.



C. Baffert



S. Dementin



V. Fourmond



C. Léger

Carole Baffert est maître de conférences, Aix Marseille Université, Sébastien Dementin et Vincent Fourmond, chargés de recherche au CNRS, et Christophe Léger (auteur correspondant), directeur de recherche au CNRS, Laboratoire de Bioénergétique et Ingénierie des Protéines, Aix Marseille Université*.

* Laboratoire de Bioénergétique et Ingénierie des Protéines, UMR 7281 CNRS/Aix-Marseille Université, 31 chemin Joseph Aiguier, F-13402 Marseille Cedex 20. Courriel : christophe.leger@imm.cnrs.fr http://bip.cnrs-mrs.fr/bip06

Développement de nouveaux radiopharmaceutiques pour le diagnostic et le traitement du cancer

Bouchra Hajjaj, Theodosia Maina-Nock, Panteleimon J. Marsouvanidis, Luc Brunel, Céline M'Kadmi, Ingrid L. Bakker, Jean-Alain Fehrentz, Berthold Nock, Marion de Jong et Jean Martinez

Résumé La surexpression des récepteurs GRPR (« gastrine releasing peptide ») au niveau de différents types de cancers communs offre la possibilité d'utiliser des antagonistes radiomarqués de la bombésine (un ligand endogène des récepteurs GRPR) pour leur diagnostic et leur traitement. Cet article illustre brièvement la conception, la synthèse et l'évaluation biologique de trois radiopharmaceutiques potentiels, constitués de JMV594, l'antagoniste du récepteur GRPR, d'un nombre croissant de résidus β -alanines comme bras espaceur et du DOTA, un chélatant de métaux couramment utilisé. Cette étude a pour but de déterminer la longueur du bras espaceur permettant une optimisation des propriétés biologiques.

Mots-clés Cancers, bombésine, récepteurs GRPR, antagonistes, imagerie médicale, bras espaceur, DOTA.

Abstract **Development of novel radiopharmaceuticals for the diagnosis and treatment of cancer**

The abundant expression of the gastrin releasing peptide receptor (GRPR) in many frequently occurring human cancers provides the opportunity to use radiolabeled bombesin receptor antagonists, interesting for not eliciting adverse effects after intravenous injection, for tumor visualization and treatment. This article reports the design, synthesis and biological evaluation of three radiopharmaceutical compounds, based on the GRPR-antagonist JMV594, with an increasing number of β -alanine residues in the spacer sequence and coupled to the chelator DOTA. This study aimed to determine the best linker length to optimize the biological properties.

Keywords Cancers, bombesin, GRPR, antagonists, medical imaging, spacer, DOTA.

En France, un homme sur deux et une femme sur trois se verra diagnostiquer un cancer avant 85 ans. Avec en moyenne 60 % de taux de guérison, le cancer est la première cause de mortalité chez les hommes et la deuxième chez les femmes. Les principaux cancers sont les cancers du sein, de la prostate, des poumons et du colon/rectum, qui sont responsables de près de la moitié de tous les décès par cancer en France.

L'un des moyens déployés pour détecter et évaluer l'ampleur de cette maladie est l'imagerie médicale. Ce domaine, en constant progrès, a notamment pour objectifs le dépistage précoce des tumeurs, la détermination de leur localisation exacte pour permettre une meilleure précision du geste chirurgical, l'évaluation de l'état d'avancement du cancer et l'appréciation de l'efficacité des traitements. Les progrès de l'imagerie médicale ont considérablement modifié la prise en charge des patients et devraient continuer à l'améliorer. Parmi les techniques d'imagerie, les techniques SPECT (tomographie d'émission monophotonique) et PET (tomographie par émission de positrons), basées sur l'utilisation de composés radiomarqués, ont suscité notre intérêt.

Le développement de peptides radiomarqués pour la visualisation et le traitement de cancers est un domaine de recherche en plein essor. Ainsi, certains analogues de la somatostatine radiomarqués avec de l'indium-111, tels que l'OctréScan® ($[^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1]$ octréotide), sont à présent largement utilisés dans le monde médical pour

visualiser des tumeurs neuroendocriniennes. Cependant, de nombreux types de cancers communs, tels que le cancer du sein, de la prostate et des poumons, ne surexpriment pas les récepteurs de la somatostatine mais d'autres récepteurs tels que ceux de la bombésine [1-2]. C'est sur ce modèle et cette observation que s'est fondée la possibilité de développer des analogues de la bombésine radiomarqués pour la localisation et/ou le traitement des tumeurs surexprimant les récepteurs GRPR (« gastrine releasing peptide receptors »).

Conception de nos radiopharmaceutiques

La bombésine est un peptide actif isolé en 1971 par Anastasi *et coll.* [3] au niveau de la peau d'amphibiens (*figure 1*). Un de ses homologues chez les mammifères, le GRP (« gastrine releasing peptide »), est une hormone isolée en 1979 dans les tissus de l'estomac du porc par McDonald *et coll.* [4] sous la forme d'un peptide constitué de 27 acides aminés (*figure 1*).

- | | |
|-----|---|
| (1) | pGlu-Gln-Arg-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Met-NH ₂ |
| (2) | H-Ala-Pro-Val-Ser-Val-Gly-Gly-Gly-Thr-Val-Leu-Ala-Lys-Met-Tyr-Pro-Arg-Gly-Asn-His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Met-NH ₂ |

Figure 1 - Structure primaire de la bombésine (1) et du GRP (2) ; les acides aminés qui diffèrent sont en rouge.

On pourra noter que seul un acide aminé diffère dans la structure du décapeptide C-terminal de la bombésine et du GRP. Ceci explique la similitude de ces ligands endogènes en termes d'activité biologique. En effet, une étude basée sur la synthèse d'analogues plus ou moins longs de la bombésine [5] a permis de mettre en évidence que le peptide C-terminal constitue la séquence minimale nécessaire au maintien de l'activité biologique du GRP. Nous avons donc utilisé des analogues du nonapeptide C-terminal de la bombésine ou du GRP pour concevoir nos radiopharmaceutiques.

Pendant longtemps, la conception de ces composés radiopharmaceutiques était basée sur des composés agonistes et non antagonistes des récepteurs GRPR. Ceci est notamment dû au fait que les agonistes ont la capacité, après liaison aux récepteurs, de s'internaliser avec leurs récepteurs et permettent donc *in vivo* une grande accumulation du radioligand au niveau de la tumeur. Cependant, de récentes études montrent que les radioligands basés sur les antagonistes possèdent *in vivo* un meilleur profil en dépit de leur incapacité à être internalisés, permettant ainsi de diminuer les effets secondaires [6]. En se basant sur ces constatations, nous avons décidé de synthétiser des composés radiopharmaceutiques constitués d'un antagoniste du nonapeptide C-terminal de la bombésine, d'un chélatant qui permet de complexer un radionucléide et d'un bras espaceur constitué de résidus de β -alanine (β -ala).

Étude de l'importance du bras espaceur [7]

Le bras espaceur définit le positionnement du peptide par rapport au chélatant et donc au radionucléide. Il semble ainsi avoir un impact important sur les propriétés biologiques du radiopharmaceutique. La première étape de ce projet a été de déterminer la longueur du bras espaceur, comportant un, deux ou trois résidus de β -ala, permettant une optimisation des propriétés biologiques. Pour mener cette étude, nous avons choisi d'utiliser comme chélatant le DOTA (acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique), car il permet à la fois de complexer des radionucléides utilisés en imagerie médicale (^{111}In) et en thérapie (^{177}Lu , ^{90}Y , ^{213}Bi). Nous avons utilisé comme peptide le composé JMV594 qui comporte un résidu statine dans sa partie C-terminale. Ce composé antagoniste, découvert au laboratoire, possède une très bonne affinité pour les récepteurs GRPR ($K_i = 0,9 \pm 0,3$ nM chez le rat) [8]. Pour finir, le radionucléide choisi est l'indium-111, qui forme un complexe thermodynamiquement très stable avec le DOTA (figure 2).

La stratégie utilisée pour préparer ces composés a été une synthèse par fragments au niveau de la liaison Gly-His et l'introduction du DOTA en dernier lieu dans le but de limiter les coûts de synthèse (figure 3).

Cette stratégie de synthèse par fragments est rendue possible grâce à la présence de la glycine qui ne possède pas de carbone asymétrique, et qui permet donc d'éviter le risque d'épimérisation par formation d'un cycle oxazolone lors de l'activation du fragment A_x . La stratégie Fmoc/tBu a été utilisée pour synthétiser le fragment A_x sur support solide. Le fragment B a quant à lui été préparé en solution en utilisant la stratégie Boc.

Avant d'être radiomarqués, l'affinité des composés vis-à-vis des récepteurs humains GRPR a été mesurée par compétition contre la [^{125}I]Tyr4-bombésine dans des cellules PC-3 exprimant l'adénocarcinome de prostate. Les composés déplacent le radioligand des sites de liaison GRPR

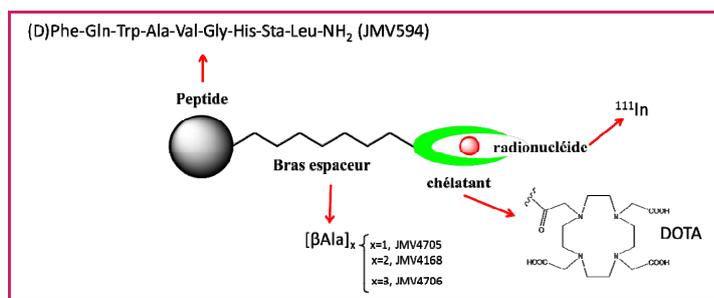


Figure 2 - Schéma des radiopharmaceutiques synthétisés.

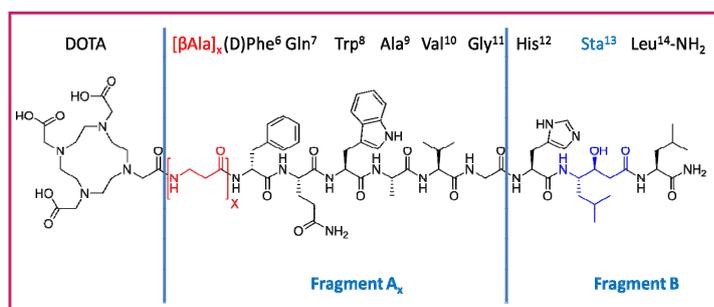


Figure 3 - Stratégie de synthèse des composés JMV4705, JMV4168 et JMV4706.

de manière monophasique et dose-dépendante. Les valeurs d' IC_{50} se situent dans les concentrations nanomolaires : JMV4705 ($x = 1$), $IC_{50} = 7,2 \pm 0,6$ nM ; JMV4168 ($x = 2$), $IC_{50} = 8,2 \pm 0,7$ nM ; JMV4706 ($x = 3$), $IC_{50} = 5,4 \pm 0,7$ nM. Leurs propriétés antagonistes ont ensuite été évaluées dans un test de libération du calcium intracellulaire induit par la bombésine dans des cellules PC-3 exprimant les GRPR. Les trois composés sont incapables d'induire la mobilisation de calcium intracellulaire, jusqu'à une concentration de 10 μM . Ils inhibent de manière monophasique et dose-dépendante la mobilisation calcique induite par 1 nM de bombésine avec des efficacités différentes : JMV4705, $IC_{50} = 11 \pm 1,6$ nM ; JMV4168, $IC_{50} = 130 \pm 34$ nM ; JMV4706, $IC_{50} = 137 \pm 16$ nM. Ces composés présentent donc bien un caractère antagoniste vis-à-vis des GRPR.

D'autre part, les tests biologiques, menés sur les peptides radiomarqués à l'indium-111, montrent que ces derniers présentent une stabilité *in vivo* chez la souris saine de l'ordre de 60 % 5 min après injection intraveineuse. Enfin, les trois radiopeptides permettent de cibler rapidement les récepteurs GRPR surexprimés au niveau des cellules humaines de la lignée tumorale prostatique PC-3 tout en étant rapidement éliminés des tissus non ciblés (non tumoraux) par les urines via les reins (figure 4).

Parmi ces trois radiopeptides, le composé [^{111}In]JMV4168, contenant deux résidus β -alanine, présente la plus grande rétention au niveau de la tumeur (figure 4). C'est donc le meilleur candidat pour l'imagerie médicale, montrant ainsi que le choix du bras espaceur est très important dans la conception d'un radiopharmaceutique.

Images de cancer de la prostate

Des tests d'imagerie SPECT/CT (technique d'imagerie couplant la tomographie d'émission monophotonique et la tomodensitométrie) ont été réalisés avec le composé [^{111}In]JMV4168 pour illustrer l'intérêt de ce radiopharmaceutique. Pour cela, le composé [^{111}In]JMV4168 a été

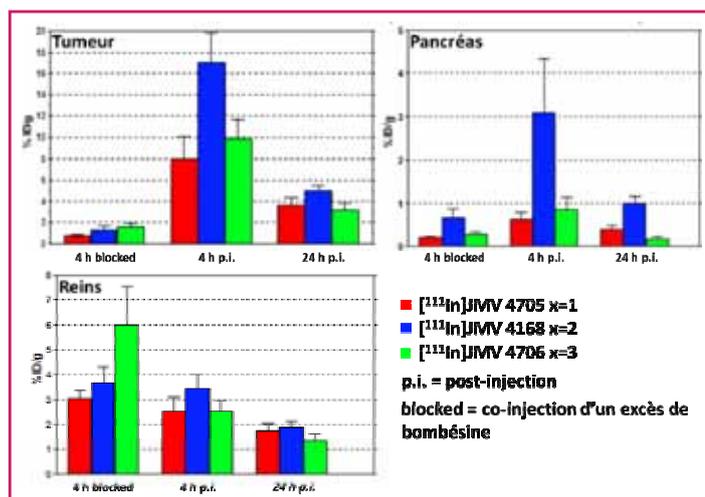


Figure 4 - Distribution chez la souris des composés constitués de un ($[^{111}\text{In}]\text{JMV}4705$), deux ($[^{111}\text{In}]\text{JMV}4168$) ou trois ($[^{111}\text{In}]\text{JMV}4706$) résidus β -alanine au niveau de la tumeur humaine de la prostate greffée sous la peau de la souris, du pancréas et des reins de la souris.

injecté à une souris DICS (déficit immunitaire combiné sévère) présentant une tumeur prostatique humaine (PC3) [9]. Sur ces images, la tumeur se distingue très clairement une et quatre heures post-injection intraveineuse du composé $[^{111}\text{In}]\text{JMV}4168$ (figure 5).

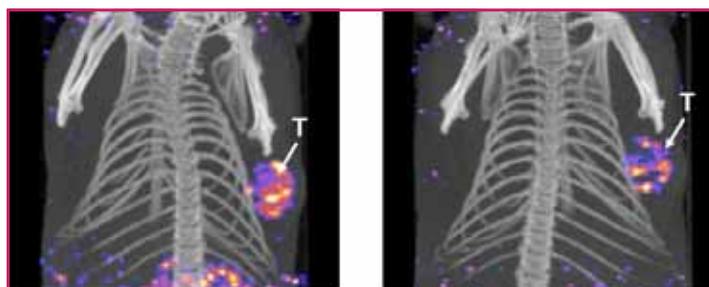


Figure 5 - Images SPECT/CT d'une tumeur (T) humaine de la prostate greffée chez une souris obtenues 1 h (gauche) et 4 h (droite) après injection intraveineuse dans un volume de 100 μL du composé $[^{111}\text{In}]\text{JMV}4168$ (250 pmol).

Vers le développement de meilleurs candidats et vers la radiothérapie

Bien que le composé $[^{111}\text{In}]\text{JMV}4168$ présente de très bonnes propriétés biologiques pour l'imagerie médicale, sa stabilité *in vivo* doit être améliorée. En se basant sur le composé JMV4168, nous envisageons de synthétiser de nouveaux radiopharmaceutiques présentant des modifications ponctuelles dans la séquence de l'antagoniste de la bombésine.

La capacité de ces radiopharmaceutiques à transporter le radioisotope au niveau des cellules cancéreuses ouvre la porte à des applications thérapeutiques. En effet, si l'on remplace dans nos molécules l'indium-111 par un radioélément émettant un rayonnement ionisant de type β^- , tel que le lutécium-177, on peut espérer induire la destruction de ces cellules cancéreuses.

Ainsi des études préliminaires, visant à déterminer l'applicabilité dans le domaine de la radiothérapie du composé JMV4168 complexé au lutécium-177, ont montré

Bertrand Castro, un universitaire et industriel accompli

La récente disparition d'une des grandes figures de la Région Languedoc-Roussillon m'a incité à rappeler brièvement la carrière de Bertrand Castro et son rôle dans la chimie française, académique et industrielle. Ses compétences et sa personnalité atypique, ses qualités humaines et professionnelles, ont fait en effet de lui un grand scientifique et un homme de grand cœur, dont la chimie française peut s'enorgueillir.



Ingénieur, diplômé en 1961 de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris, il rejoint le laboratoire du professeur Henri Normant dans lequel il prépare et obtient en 1966 une thèse sur des magnésiens. Après un passage à l'Université de Nancy I, d'abord maître de conférences puis professeur en 1975, il y codirigera avec Bernard Gross jusqu'en 1981 l'ERA 558 du CNRS « Méthodes de synthèse appliquées en série des sucres, des peptides et molécules apparentées », tout en dirigeant le Service commun Inserm 19 Peptides de synthèse. En 1981, nommé professeur de 1^{ère} classe à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, il sera l'un des artisans de la création en 1982 du Centre CNRS-Inserm de pharmacologie-endocrinologie (CCIPE) de Montpellier, institut au sein duquel il est d'abord responsable de l'équipe « Chimie des peptides » et dont il devient le directeur de 1986 à 1989. Inspirateur du Groupe Français des Peptides et Protéines (GFPP), de la première réunion qui a rassemblé les « peptidistes » français en 1977, Bertrand restera le père du « BOP », agent de couplage universel.

Aussi à l'aise en chimie théorique que dans le domaine des procédés, attaché aux applications de la chimie dans le secteur de la santé et de l'environnement, Bertrand Castro fait partie des chimistes qui ont suscité l'intérêt du monde industriel. Il a ainsi, sans renier son goût pour la recherche fondamentale, rejoint en 1989 l'industrie pharmaceutique comme directeur du développement chimique industriel puis directeur scientifique pour les affaires industrielles, au sein des laboratoires Sanofi Chimie et Sanofi-Aventis.

Membre de la Société Chimique de France, lecteur assidu de *L'Actualité Chimique*, il a été distingué à plusieurs reprises par la communauté scientifique. Il a ainsi été lauréat de la Société Chimique de France (Prix Willemart, 1967, Prix Le Bel, 1976) et de l'Académie des sciences (Prix Henri Labbé, 1985). Il a reçu la Médaille d'argent du CNRS (1986) et le Grand Prix Industriel SFC-SCI (1999).

Bertrand Castro a toujours gardé des activités scientifiques, restant en contact étroit avec la recherche et l'innovation. Et il s'est, tout au long de sa vie, ressourcé dans la musique, qu'il adorait retrouver au clavier de son piano.

Jean Martinez

des résultats prometteurs dans le traitement de tumeurs humaines surexprimant les récepteurs GRPR.

Conclusion

Le développement de radiopharmaceutiques pour l'imagerie et/ou le traitement de cancers n'est pas une approche simple. Il nécessite de prendre en compte différents paramètres, tels que la longueur du bras espaceur, la stabilité des peptides ou pseudopeptides concernés. Dans ce travail, nous avons brièvement présenté la conception, la synthèse et l'évaluation biologique de trois radiopeptides dont le bras espaceur est constitué de un, deux ou trois

résidus β -alanines. Parmi ces composés, le radiopeptide présentant deux résidus β -alanines ($[^{111}\text{In}]\text{JMV4168}$) offre les meilleurs résultats précliniques. Cependant, bien que ce composé présente de très bonnes propriétés biologiques pour l'imagerie médicale, sa stabilité, qui permet son utilisation *in vivo* par co-injection d'inhibiteurs enzymatiques, peut être améliorée. Dans la même optique, nous développons également au laboratoire des antagonistes des récepteurs de la cholécystokinine pour le traitement et/ou la visualisation de cancers médullaires de la thyroïde.

Références

- [1] Reubi J.C., Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy, *Endocrine Reviews*, **2003**, *24*, p. 389.
- [2] Patel O., Shulkes A., Baldwin G.S., Gastrin-releasing peptide and cancer, *Biochim. Biophys. Acta*, **2006**, *1766*, p. 23.
- [3] Anastasi A., Erspamer V., Bucci M., Isolation and structure of bombesin and alytesin, two analogous active peptides from the skin of the European amphibians, *Bombina* and *Alytes*, *Cellular and Molecular Life Sciences*, **1971**, *27*, p. 166.
- [4] McDonald T.J., Jörnvall H., Nilsson G., Vagne M., Ghatei M., Bloom S.R., Mutt V., Characterization of a gastrin releasing peptide from porcine non-antral gastric tissue, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1979**, *90*, p. 227.
- [5] Broccardo M., Falconieri Erspamer G., Melchiorri P., Negri L., de Castiglione R., Relative potency of bombesin-like peptides, *Br. J. Pharmacol.*, **1975**, *55*, p. 221.
- [6] Cescato R., Maina T., Nock B., Nikolopoulou A., Charalambidis D., Piccand V., Reubi J.C., Bombesin receptor antagonists may be preferable to agonists for tumor targeting, *J. Nucl. Med.*, **2008**, *49*, p. 318.
- [7] Marsouvanidis P.J., Nock B.A., Hajjaj B., Fehrentz J.A., Brunel L., M'Kadmi C., van der Graaf L., Krenning E.P., Maina T., Martinez J., de Jong M., Gastrin releasing peptide receptor-directed radioligands based on a bombesin antagonist: synthesis, (^{111}In)-labeling, and preclinical profile, *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, p. 2374.
- [8] Azay J., Nagain C., Llinares M., Devin C., Fehrentz J.A., Bernad N., Roze C., Martinez J., Comparative study of *in vivo* and *in vivo* activities of bombesin pseudopeptide analogs modified on the C-terminal dipeptide fragment, *Peptides*, **1998**, *19*, p. 57.
- [9] De Jong M., Essers J., van Weerden W.M., Imaging preclinical tumor models: improving translational power, *Nature Reviews Cancer*, **2014**, *14*, p. 481.



B. Hajjaj



L. Brunel



C. M'Kadmi



J.A. Fehrentz



J. Martinez



T. Maina



P.J. Marsouvanidis



B.A. Nock



I.L. Bakker

Bouchra Hajjaj est doctorante, **Luc Brunel**, ingénieur d'études, **Céline M'Kadmi**, technicien biologiste, à l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM). **Jean Alain Fehrentz** est directeur adjoint et **Jean Martinez**, responsable du Département des acides aminés, peptides et protéines et directeur de l'Institut¹.



M. de Jong

Theodosia Maina est directrice de recherche, **Panteleimon J. Marsouvanidis**, doctorant, et **Berthold A. Nock**, directeur de recherche, au National Center of Scientific Research « Demokritos » à Athènes².

Ingrid L. Bakker est doctorante et **Marion de Jong**, professeur, au Département de Médecine nucléaire et radiologique, Erasmus MC, Rotterdam, Pays-Bas³.

¹ Institut des Biomolécules Max Mousseron, UMR 5247 CNRS-UM1-UM2-ENSCM, 15 avenue Charles Flahault, BP 14491, F-34093 Montpellier Cedex 5.

² Molecular Radiopharmacy, INRASTES, NCSR « Demokritos », Agia Paraskeir Attikis, PO Box 60037, G-15310 Athènes.

³ Département de Médecine nucléaire et radiologique, Erasmus MC, Postbus 2040, NL-3000 CA Rotterdam.

Vos attentes volent

en éclats

Repenser la spectroscopie modulaire pour les laboratoires de pointe



Le QEPro envoie les spectromètres modulaires à barrettes CCD à un niveau de performance inégalé. Le retour d'expériences de nos clients depuis plus de 20 ans, a permis de se focaliser sur des critères d'excellence nécessaires: Haute sensibilité, une très bonne fidélité des données, et une stabilité thermique performante pour la spectroscopie de fluorescence, Raman et autres mesures.



Notre représentant en France: www.idil-fibres-optiques.com | Info@idil.fr | Tel: 02 96 05 40 20

Ouvrir la chimie aux mondes, Guy Ourisson (1926-2006)

Jean Lhomme et Jacques Reisse

En 1666, Colbert crée l'Académie des sciences. En 1999, 333 ans plus tard, son président, pour la première fois, était un non-Parisien et un chimiste !

Guy Ourisson (1926-2006)



- Professeur à l'Université de Strasbourg (1955), président-fondateur de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg (1971-76), directeur général de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (1981-82), directeur de l'Institut de chimie des substances naturelles de Gif-sur-Yvette (1985-90), président de l'Académie des sciences (1999-2000).

- Conseil scientifique : N.V. Organon, Ugine-Kuhlmann, Roure-Bertrand, Hoffmann-la-Roche, ELF, Merrell-Dow, Transgène, Institut Français du Pétrole, Rhône-Poulenc, Compagnie Générale des Eaux.

- Commandeur de la Légion d'honneur, commandeur de l'Ordre national du mérite, commandeur des Palmes académiques.

- Très nombreuses distinctions scientifiques en France et à l'étranger.

Il y a des personnalités qui marquent leur époque et Guy Ourisson est de celles-là. Chimiste de renommée mondiale, enseignant et manager exceptionnel, homme aux multiples initiatives, il a, par la diversité des fonctions et responsabilités exercées, contribué de façon déterminante au renouvellement et au développement de la recherche chimique en France.

Sans Guy Ourisson, ou plus simplement GO pour reprendre le sigle qu'il utilisait comme signature au bas de ses messages, la chimie organique française, mais aussi européenne, n'aurait pas connu le renouveau qui a été le sien dans les années 1960. Sans GO, la chimie des substances naturelles, la chimie bio-organique, la géochimie organique n'auraient pas connu leurs développements remarquables durant la dernière moitié du XX^e siècle. De très nombreux chercheurs français et étrangers qui, aujourd'hui, sont professeurs dans des universités ou dans des centres de recherche, cadres dans l'industrie, sont en quelque sorte ses enfants (pour les plus âgés d'entre eux !), ses petits-enfants, voire ses arrière-petits enfants (pour les plus jeunes d'entre eux !). Il a dirigé plus d'une centaine de thèses de doctorat et il a accueilli dans son laboratoire près de deux cents chercheurs étrangers d'une quarantaine de nationalités différentes.

Ces docteurs et post-docs n'ont pas été formatés par GO tant il laissait de liberté à ceux qui travaillaient avec lui mais, en revanche, ils ont été formés au sens le plus noble de cette expression. Pour eux, GO était et reste un modèle



« Pot de départ » lors de la journée scientifique à Grenoble consacrée à Jean Lhomme à l'occasion de son départ à la retraite. On reconnaît à côté de Guy Ourisson le professeur Goverdhan Mehta, président de l'Indian National Science Academy en 1999-2001.

quant à la manière de partager son savoir, de pratiquer la recherche fondamentale en demeurant attentif à des applications éventuelles, en évitant la sur-spécialisation sclérosante, en collaborant avec générosité avec d'autres chercheurs sans crainte de « se faire voler ses idées », le maître-mot étant l'ouverture, ouverture aux disciplines voisines, ouverture au monde industriel, ouverture à la communauté internationale...

Professeur à l'Université de Strasbourg, GO a fasciné des générations d'étudiants par le charisme qu'il dégageait, par la clarté et la modernité de son enseignement, suscitant dans son auditoire une passion pour la chimie... et chez



De gauche à droite : Jean-Marie Lehn, Marie-Claire Dillenseger et Guy Ourisson.

nombre d'étudiants le désir d'être accepté dans son laboratoire pour y préparer une thèse !

Les docteurs et post-docs qu'il a formés ont, pour beaucoup d'entre eux, fait de brillantes carrières académiques (un certain Jean-Marie Lehn par exemple !) ou industrielles (dans les secteurs de la chimie, de la pharmacie et même de l'industrie automobile), et c'est ainsi que s'est constituée cette grande famille intellectuelle évoquée précédemment. Son intérêt pour la biologie, et tout particulièrement la botanique, fait de lui un précurseur de ce que l'on nomme aujourd'hui la chimie bio-organique. Dès les années 1960, et donc bien avant l'essor des biotechnologies, il utilisait la culture de tissus végétaux pour étudier la biosynthèse de métabolites, et le résultat le plus spectaculaire de ces travaux est sans nul doute la mise en évidence d'une voie de biosynthèse des stéroïdes chez les plantes et les algues vertes (la voie cycloarténol), qui n'est pas la même que celle que l'on trouve chez les animaux et la levure (voie lanostérol).

La géochimie organique constitue une autre de ces voies défrichées par GO en collaboration avec Pierre Albrecht. La découverte d'une nouvelle classe de biomarqueurs, les triterpènes pentacycliques, nommés géohopanoïdes, constitue sans doute le résultat le plus important obtenu par son laboratoire en ce domaine et l'usage de ces biomarqueurs en pétrochimie est aujourd'hui largement répandu. De plus, ces travaux sur les géohopanoïdes ont conduit à une découverte spectaculaire en biochimie microbienne. Surpris par la présence de triterpènes de la famille du hopane dans des sédiments très variés, et sachant que ces triterpènes étaient rares dans le monde végétal, GO, en collaboration avec Michel Rohmer, en a déduit qu'il fallait chercher leur origine dans les micro-organismes responsables de la dégradation de la matière végétale précédant sa fossilisation. C'est ainsi que des constituants jusque-là inconnus de nombreux taxa des bactéries ont été trouvés, offrant ainsi le premier exemple, et jusqu'à aujourd'hui le seul, de la découverte de composants d'êtres vivants actuels par le biais de leurs fossiles moléculaires.

Les hopanoïdes sont des constituants des membranes des cellules bactériennes et jouent le rôle du cholestérol dans la stabilisation des membranes de cellules eucaryotes. GO s'est donc intéressé aussi aux processus par lesquels les hopanoïdes, mais aussi les stéroïdes et d'autres terpènes, possèdent cet effet stabilisateur et il a ainsi été amené à

s'intéresser à l'origine prébiotique de telles molécules. En effet, la formation spontanée de membranes lipidiques constitue certainement l'une des étapes importantes dans l'évolution chimique qui a conduit à l'apparition des premières cellules, et donc à l'origine de la vie.

Le qualificatif qui vient à l'esprit lorsque l'on pense à GO est « altruiste ». Tous ceux qui ont eu l'honneur et le bonheur de travailler ou d'interagir avec lui, soit dans son laboratoire, soit lors de congrès comme le Groupe d'études en chimie organique (GECO) dont il fut le fondateur en 1959, soit comme membre de comités scientifiques et stratégiques de grandes entreprises chimiques, soit à l'Académie des sciences dont il a assumé la présidence (1999-2000), soit au sein de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg dont il a été le premier président, soit encore dans ces très nombreuses institutions françaises et étrangères au sein desquelles il a siégé, se souviennent avec reconnaissance de ses conseils toujours avisés, toujours positifs. Ils se souviennent aussi de son sourire, de sa gentillesse, de sa spontanéité, de sa simplicité. Qu'il soit en costume-cravate lors de prestations officielles (ou dans ses fonctions de directeur général des enseignements supérieurs et de la recherche !) ou en pantalon de velours et chemise à carreaux quand il était dans son labo ou qu'il participait à des réunions scientifiques, GO était toujours le même, aimable, attentif aux autres, désireux d'apprendre autant que d'enseigner.

Guy Ourisson, un « grand académicien »

Élu membre de l'Académie des sciences en 1981, membre actif du groupe de travail ayant rédigé le rapport sur la dioxine en 1994, Guy Ourisson a été président de l'Académie en 1999 et 2000. Durant son mandat, il a été l'un des éléments moteurs de la rédaction des nouveaux statuts de l'Académie, finalisés en 2002. Ces statuts faisaient une large place au mode de renouvellement de ses membres : la moitié des nouveaux membres devant être élus avant 55 ans et pour l'autre moitié, pas d'élection au-delà de 75 ans. Là comme ailleurs, sa marque aura toujours été celle de la confiance à accorder aux jeunes talents.

De Guy Ourisson, je garde en mémoire son regard malicieux, servant toujours de prélude à une ou deux phrases précises, parfaitement adaptées à chaque situation. Ces phrases pouvaient être dures à entendre pour ceux qui s'avançaient sur un sujet sans avoir égayé leur commentaire, désagréables pour des personnes de pouvoir ayant une faible légitimité, ou bienveillante pour les jeunes chercheurs ayant soif d'apprendre. Pour ces derniers, il savait garder une disponibilité et une capacité d'encouragement avec quelques mots, qui valaient bien plus que les nombreuses platitudes trop souvent servies. Dénigrer une personne en situation faible ne faisait pas partie de son éthique personnelle.

Une de ses grandes fiertés était de relire devant vous certaines de ses recommandations écrites vingt ou trente ans auparavant, avec un sourire pour indiquer qu'il ne s'était pas trompé sur le talent des nombreux chercheurs qu'il avait soutenus pour une embauche ou une promotion.

Guy Ourisson a toujours été un militant scientifique, l'adversaire acharné de la pseudo-science dont il a pressenti la montée en puissance dès lors que nombre de médias ont commencé à ouvrir leurs colonnes et leurs antennes aux marchands de peurs en tous genres. Il n'a jamais refusé le combat des idées ; il a toujours su garder espoir dans la science face aux manipulateurs ou à la montée de l'ignorance, concomitante avec un certain affaiblissement des investissements de qualité dans la recherche scientifique faite avec conscience et lucidité. Jusqu'au bout, face à la maladie, il a tenu ses engagements pour une science au service de tous.

Bernard Meunier
Président de l'Académie des sciences

Courageux et téméraire, il ne craignait pas d'affronter les défenseurs d'un monde sans chimie. Dès 1991, il avait lancé le concept provocateur des quatre chimies, sous le titre « chimie de la vie/chimie de la mort » : chimie noire (celle qui pollue), chimie rouge (celle qui tue), chimie verte (celle qui est propre et qu'on appelle durable) et chimie rose (celle qui soigne). Pendant qu'il faisait face aux membres d'une association d'agriculteurs bio alsaciens, des contradicteurs ont bricolé le démarreur de sa 2CV (voiture à laquelle il fut fidèle toute sa vie, à l'étonnement de ses prestigieux visiteurs), l'obligeant à rentrer en stop !

Parcourant les collègues, lycées, MJC, aussi bien que les universités de tous les savoirs, et sensible à l'inquiétude de la population devant les « dangers chimiques », il expliquait l'impact positif de la chimie sur notre quotidien : eau potable, produits d'hygiène, médicaments, pneus de voiture, etc. Il aurait certainement ajouté actuellement produits connectés et autres développements qui ont besoin de la chimie pour exister, et qui révolutionnent notre vie.

D'ailleurs, il ne défendait pas que la chimie, bien qu'il ait été particulièrement affecté par « l'Appel de Paris » signé par plusieurs de ses collègues académiciens, désignant les produits chimiques comme les responsables de l'empoisonnement de la planète ! Mais il était tout aussi sévère avec l'industrie chimique et parachimique dont il a su dénoncer certains excès. Peu après sa présidence de l'Académie des sciences, et fort de son autorité morale, il déposa en 2002 auprès du ministre de l'Éducation nationale un rapport en dix-huit propositions pour lutter contre la désaffection des jeunes pour les études scientifiques, insistant sur le rôle des enseignants-chercheurs, mais aussi des chercheurs et industriels vis-à-vis des élèves, des étudiants, des enseignants du primaire comme du secondaire...

Sa volonté de faciliter la vie des chercheurs, jeunes ou moins jeunes, s'exprimait de multiples manières. Elle s'est traduite notamment par la mise sur pied de la Fondation nationale Alfred Kastler dont il a été le premier président et qui a pour objet d'aider les chercheurs étrangers à venir travailler en France.

Elle s'est traduite aussi par le rôle majeur qu'il a joué dans la diffusion de la chimie en assumant, de 1967 à 2003, la fonction d'éditeur régional de *Tetrahedron Letters* et l'édition de plus de dix mille articles. Elle s'est traduite par la création du GECO déjà évoquée, mais aussi par la création de la Semaine d'études en chimie organique (SECO), qui a grandement contribué à la constitution d'une communauté de jeunes chimistes organiciens. Cette volonté d'être utile, de partager son savoir et son expérience s'est traduite enfin par la publication d'une centaine d'articles sur des sujets touchant à la morale du travail au laboratoire, à des réflexions sur la chimie en Chine, à l'organisation et l'administration de la recherche, mais aussi... à la manière de bien présenter un exposé oral.

GO était membre associé ou membre d'honneur d'une dizaine d'Académies étrangères ; il était titulaire de très nombreux prix français et étrangers prestigieux. Il était heureux que l'excellence de son travail soit reconnue mais insistait toujours sur le rôle de ses anciens thésards, post-docs et collègues sans qui, disait-il, jamais il n'aurait pu

réaliser l'œuvre qui était la sienne. Il était fier d'avoir, par ses enseignements, conduit de nombreux jeunes à choisir les études de chimie. Lorsqu'au hasard d'une conversation, il évoquait son travail de professeur, de chercheur, d'éditeur, d'administrateur, de consultant pour l'industrie, de président d'institutions diverses, son interlocuteur ne pouvait que s'étonner qu'il puisse accomplir tant de tâches dans des journées de 24 heures. Sa réponse était toujours la même : il n'aurait pu faire cela sans l'aide de Marie-Claire Dillenseger qui, durant plus de quarante ans, avait été sa secrétaire, sa collaboratrice, sa confidente, et comme il aimait le rappeler, « la roue de la brouette » du labo, en ajoutant « *Que pourrait faire le jardinier si la brouette n'avait pas de roue ?* »

Fils d'un chimiste juif polonais devenu directeur d'une usine chimique à Thann et d'une mère pianiste originaire de la Dordogne, après les multiples aléas de la guerre, il intègre l'École Nationale Supérieure de la rue d'Ulm, est reçu major à l'agrégation de physique, puis part aux États-Unis. Il effectue sa thèse à Harvard sous la direction de Louis Fieser et obtient son diplôme en 1952. Ce séjour aux États-Unis sera pour lui un élément déterminant pour sa carrière future. Harvard était déjà à l'époque l'une des meilleures universités au monde, et Fieser, l'un des plus brillants chimistes organiciens. Effectuer un doctorat n'était pas chose aisée parce qu'en plus du travail de recherche, il fallait suivre des cours et passer les examens y afférant. Dans le cas de GO, cela fit 21 examens en deux ans !

Rares étaient à l'époque les étudiants français tentés par l'aventure américaine et GO reconnaissait volontiers combien ce séjour avait été formateur tant du point de vue scientifique que culturel. Les relations interpersonnelles dans un laboratoire américain, même prestigieux, étaient beaucoup moins hiérarchisées que celles qui existaient en France. GO introduira plus tard, dans son laboratoire strasbourgeois, le même type de relations entre « patron », doctorants et post-docs que celui qu'il avait connu à Harvard – il introduira en outre la « pseudo-règle » du séjour post-doctoral à l'étranger pour tous ses thésards, jouant à nouveau un rôle de pionnier dans l'instauration de cette pratique dans la chimie française.

À son retour en France, il effectue un second doctorat sous la direction de Georges Dupont, qu'il termine en deux ans avec un diplôme de la Sorbonne. Reconnu comme exceptionnellement brillant, il est nommé maître de conférences (PR2) à l'Université de Strasbourg en 1955 et professeur (PR1) en 1958 à 32 ans. Ainsi débutait la remarquable carrière d'enseignant-chercheur évoquée ci-dessus.



J. Lhomme

Jean Lhomme est professeur à l'Université Joseph Fourier de Grenoble*.

Jacques Reisse est professeur à l'Université Libre de Bruxelles**.



J. Reisse

* Courriel : jean.lhomme3@wanadoo.fr

** Courriel : jreisse@ulb.ac.be

Les microréacteurs monolithiques à flux améliorent la productivité en chimie fine

Francis Luck, Anne Galarneau, Alexander Sachse, Bernard Coq et François Fajula

Résumé Cet article traite de la préparation, des caractéristiques principales et des avantages des microréacteurs monolithiques macroporeux pour la synthèse de produits de chimie fine, par des procédés catalytiques en flux continu. L'accent est mis sur différents types de monolithes (polymères, polymère/verre, silice, zéolithes), présentant des macropores de diamètres compris entre 2 et 10 μm , un volume poreux important ($1\text{-}2\text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$), ainsi qu'une surface spécifique élevée ($> 300\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$), qui peut être facilement fonctionnalisée par une série d'espèces actives. Par rapport aux réacteurs discontinus et aux lits à garnissage traditionnels, les réacteurs monolithiques facilitent la mise en œuvre des procédés et permettent une productivité élevée ainsi qu'une amélioration de la sélectivité.

Mots-clés **Microréacteurs, monolithes, polymères, synthèse, catalyse, chimie fine.**

Abstract **Monolithic flow microreactors improve fine chemicals synthesis**

This article reviews the preparation, main characteristics and advantages of macroporous monolithic microreactors for the synthesis of fine chemicals by continuous flow catalytic processes. It focuses on different types of monolith (polymers, polymer/glass, silica, zeolites) exhibiting macropores of typically 2 to 10 μm , a large pore volume ($1\text{-}2\text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$) and a high surface area ($> 300\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$) that can be readily functionalized by a variety of active moieties. With respect to traditional batch and packed-bed reactors, monolithic reactors allow easier process implementation, higher productivity and improved selectivity.

Keywords **Microreactors, monoliths, polymers, synthesis, catalysis, fine chemicals.**

Le besoin constant de développement de bibliothèques de composés dans les laboratoires de recherche pharmaceutiques et agrochimiques [1] explique l'effort de recherche accru consacré aux nouvelles technologies permettant l'automatisation des procédés pour la synthèse de molécules organiques à haute valeur ajoutée.

Une pratique relativement nouvelle consiste à effectuer la chimie en réacteurs à flux continu, qui présentent des avantages clés par rapport aux réacteurs à fonctionnement discontinu dans lesquels la chimie est traditionnellement réalisée. Les gains obtenus dans les procédés continus découlent clairement de la simplification et de la mise en œuvre de procédures permettant une automatisation facile, une meilleure sûreté de fonctionnement, une capacité de production à long terme, une reproductibilité, ainsi qu'une baisse des coûts de production. Les réacteurs à lit garni sont utilisés depuis longtemps dans des processus sous flux. Les microréacteurs catalytiques usuels sont composés d'une colonne à lit garni, remplie de grains de catalyseurs présentant des diamètres dans la gamme 50-100 μm . L'utilisation de tels réacteurs est susceptible de présenter plusieurs inconvénients, comme la formation de zones stagnantes, de points chauds et d'une distribution étalée des temps de séjour, pouvant entraîner une faible efficacité et sélectivité du procédé, en raison d'une dynamique des fluides insuffisamment contrôlée [2]. Le développement d'espèces définies dans un corps géométrique est nécessaire pour surmonter ces problèmes.

Parmi les alternatives possibles, l'utilisation de monolithes macroporeux à flux continu représente une solution attrayante. Nous nous concentrerons ici sur les systèmes monolithiques, obtenus directement par synthèse sous forme de microréacteur, qui répondent à la demande actuelle d'automatisation. Quelques exemples permettant de comparer leurs performances à celles des réacteurs batch et en lit fixe seront présentés. Un monolithe est défini par l'IUPAC comme « *un objet avec une microstructure homogène qui ne présente pas de parties structurées à l'échelle de la microscopie optique* » [3].

Selon cette définition, nous allons décrire les familles de monolithes les plus prometteuses pour les applications en catalyse concernant la production en continu de composés pour la chimie fine, en particulier ceux dans lesquels le squelette est constitué d'un polymère hybride « polymère-verre » et de matrices inorganiques (silice, zéolithes) présentant des macropores de diamètres compris entre 2 à 10 μm .

D'autres types de monolithes présentant de très grands pores traversants ($> 50\text{ }\mu\text{m}$: extrudés, mousses...), composés de céramiques, de carbone ou de feuilles métalliques, ne seront pas pris en considération, car leur usage en synthèse pour la chimie fine reste anecdotique. Dans le cas le plus favorable, les monolithes sont synthétisés dans un procédé en une seule étape, et disposent d'un grand volume de pores ($1\text{-}2\text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$) et d'une surface spécifique élevée ($> 300\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$), qui exercent sur ces matériaux un faible gradient de pression dans les procédés sous flux, ainsi qu'une efficacité

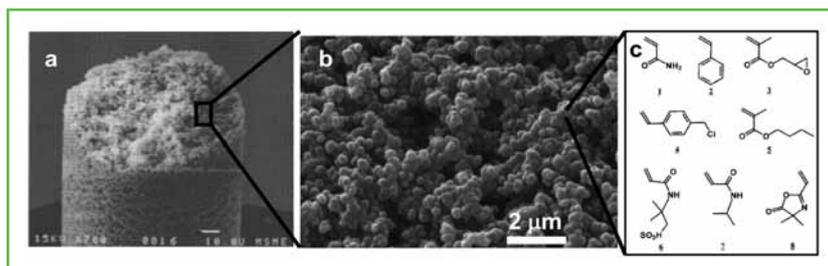


Figure 1 - (a-b) Clichés de microscopie électronique SEM des polymères macro-/mésoporeux de type Fréchet ; (c) sélection de fonctions pendantes.

catalytique remarquable due à l'importante surface active disponible [4].

Monolithes à base de polymères

Les polymères réactifs sont à la base de plusieurs applications importantes dans les domaines de l'échange d'ions, de la catalyse, de l'adsorption et de la chromatographie [5]. Ces polymères sont d'excellents substrats pour des fonctions catalytiques car ils peuvent être facilement modifiés avec une large variété de fonctionnalités, permettant un domaine étendu d'applications potentielles.

Pour ce qui est des monolithes polymères utilisés en catalyse, deux articles de revues de Kirschning *et coll.* [1, 6] présentent les différentes méthodes de préparation et leurs applications potentielles. La première est basée sur le concept de « moulage » mis au point par le groupe de Fréchet [7], consistant en une séparation de phase contrôlée induite par la copolymérisation de différents monomères en présence d'un solvant, qui détermine la taille des macropores, directement à l'intérieur d'un moule de tube de verre. Les monolithes macroporeux polymères présentant de larges macropores traversants (0,7-2 μm) pour la convection et un réseau connecté de petits mésopores (10 nm) pour la diffusion ont été ainsi obtenus. Le monolithe polymère ainsi obtenu prend la forme du moule d'origine dans lequel la solution a été versée. Des monolithes avec différentes fonctions (acrylamide, styrène, méthacrylate de glycidyle, 4-(chlorométhyl)styrène, 2-vinyl-4,4-diméthyl azlactone (VMAL)...) ont été obtenus (figure 1).

Ces groupes pendants réactifs peuvent encore être transformés pour développer des fonctionnalités. Par exemple, le groupement VMAL a été utilisé pour l'ancrage de la trypsine pour les tests biocatalytiques. La présence de grands macropores favorise le transfert de masse et réduit la contre-pression en comparaison à un réacteur en lit fixe. Le réacteur monolithique a permis en outre une activité plus importante en opérant à une vitesse linéaire élevée (0,4 cm·s⁻¹), qu'il n'était pas possible d'atteindre avec des réacteurs à lit garni

en raison de l'augmentation drastique des contre-pressions. Nikbin *et coll.* ont effectué plusieurs réactions de Heck (couplage croisé entre les halogénures d'aryle et d'alcènes) en mode d'écoulement continu sur un monolithe de polymère macroporeux du type Fréchet, dans lequel des nanoparticules Pd⁰ ont été chargées. Ils ont obtenu des produits de Heck directement avec une pureté élevée et de bons rendements (> 80 %), et des temps de réaction plus courts que dans les réacteurs discontinus habituels. Bien que la chimie de flux utilisant des réacteurs polymères fonctionnalisés développés par le groupe de

Fréchet a amélioré dans de nombreux cas la production de produits de chimie fine par rapport aux méthodes de synthèse traditionnelles, les monolithes à base de polymères souffrent du gonflement de leur squelette, un phénomène qui pourrait limiter leur application en induisant une chute de pression le long du microcanal, ce qui conduit à des variations du temps de séjour.

Pour surmonter cette limitation, Kunz et Kirschning [8] ont mis au point une seconde approche, consistant en la synthèse de polymères à l'intérieur de la porosité d'un support en verre macroporeux présentant des pores entre 50 et 300 μm (figure 2). Les monolithes polymères/verre présentent des macropores de 1-2 μm et ont la même polyvalence pour la fonctionnalisation que les polymères conventionnels ; ils présentent cependant l'avantage de limiter le gonflement du squelette grâce à leur matrice macroporeuse rigide.

Un avantage principal de cette procédure est que le polymère peut être synthétisé directement dans un verre poreux inséré dans un tube en acier inoxydable. Un grand nombre de réactions ont été réalisées en utilisant des réacteurs monolithes polymère/verre, qui dans de nombreux cas vont bien plus loin que de simples réactions test, concernant par exemple la synthèse de produits naturels complexes comme les briques constitutives de stéroïdes énantiomériquement purs.

Des réactions de substitutions nucléophiles, des réactions redox, des résolutions cinétiques dynamiques ainsi que des oléfinations d'Horner-Emmons ont été conduites dans des procédés en flux continu. En incorporant des nanoparticules de Pd⁰ dans une matrice polymère, des réactions de couplage croisé ont été effectuées, comme le couplage de Suzuki et la réaction de Heck.

D'importants produits de chimie fine aryle-aryle ont été obtenus avec des rendements allant jusqu'à 99 %. La productivité de la réaction de l'hydrogénation du cinnamate d'éthyle a été comparée avec des réacteurs batch et flux continu, sous différentes conditions expérimentales.

Les procédés sous flux pour les réactions de transfert d'hydrogène se sont révélés de 2 à 80 fois plus productifs que les essais de traitement en batch, en fonction des

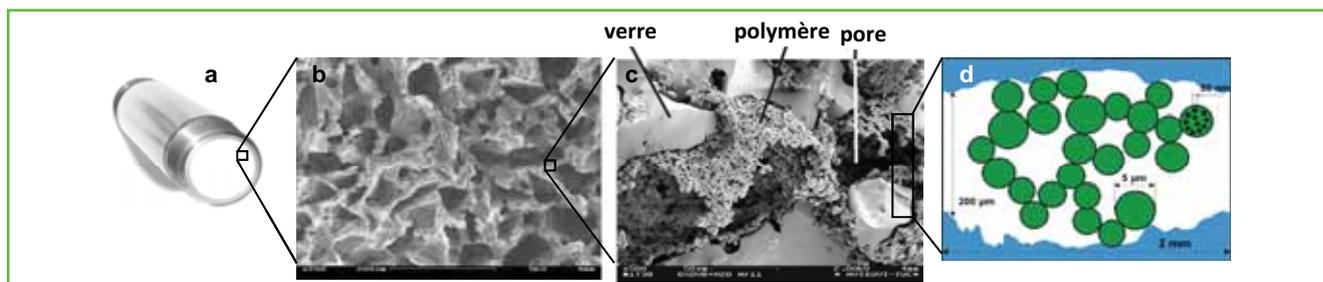


Figure 2 - a) Image d'un monolithe polymère/verre inséré dans un tube inox ; b) Image SEM d'un support structuré mixte polymère/verre ; c) Image SEM d'un composite polystyrène/verre ; d) représentation schématique du réseau polymère à l'intérieur des canaux du support verre.

paramètres de réaction. Ces monolithes polymère/verre ont récemment été utilisés pour la purification enzymatique, couplée à la biocatalyse pour la synthèse de la (*R*)-benzoïne pure, qui permet des rendements élevés d'enzymes purifiées et de transformations énantiosélectives. Des réactions de métathèse croisée ont été également effectuées, en utilisant le catalyseur de Grubbs III immobilisé par coordination. Des rendements très élevés ont été obtenus pour la métathèse de fermeture de cycle.

Les monolithes à base de polymères (polymères purs ou monolithes verre/polymère) constituent réellement une innovation importante, puisque pour la première fois un monolithe fonctionnalisé peut présenter des avantages clés lorsqu'il est utilisé comme un microréacteur catalytique. En outre, la préparation directe de la matrice polymère à l'intérieur de la cuve du réacteur simplifie la procédure de mise en œuvre. Cependant, malgré l'intérêt incontestable des monolithes à base de polymères, ces matériaux peuvent présenter certains inconvénients du point de vue du génie chimique : les tailles des macropores traversants sont limitées à une gamme étroite (1-2 μm) ; les polymères peuvent présenter une stabilité thermique et chimique limitée ; ils sont sensibles aux contraintes mécaniques ; et leur volume et propriétés peuvent changer par un gonflement ou un rétrécissement.

Monolithes de silice

Différents types de monolithes inorganiques sont connus, parmi lesquels les monolithes céramiques obtenus par extrusion, qui ont été largement développés pour le traitement des gaz d'échappement des automobiles. Toutefois, seuls deux types de matériaux monolithiques inorganiques ont été récemment reconnus pour être efficaces dans les opérations en flux continu pour la synthèse en chimie fine [9-10]. Ils concernent tous les deux des monolithes de silice macroporeux.

Une famille de monolithes de silice, développée par notre groupe, présente une porosité hiérarchisée bien définie, comprenant un réseau de canaux de macropores (avec une distribution étroite de tailles de pores) réglable entre 2 et 10 μm , et des mésopores diffusives réglables dans une plage de 7 à 20 nm à l'intérieur des entretoises (*figure 3*). Ces monolithes ont d'abord été synthétisés par le groupe de Nakanishi en

1992 pour des applications en chromatographie. Comparativement aux colonnes garnies, ils combinent un transfert de masse rapide, une faible chute de pression et une efficacité de séparation supérieure.

La synthèse de monolithes de silice implique, comme pour les monolithes polymères conçus par Fréchet, une séparation de phase induite par la polymérisation entre un alcoxy silane et un oxyde de polyéthylène (PEO) avec de l'eau comme solvant porogène. Pour un rapport PEO/Si donné (point **B** sur la *figure 3a*), une séparation de phase particulière a lieu, appelée décomposition spinodale, entre la phase riche en PEO et la phase riche en silice, qui donne naissance à un réseau bicontinu homogène de PEO/eau et de silice. Un traitement alcalin supplémentaire génère la mésoporosité dans les entretoises. Après calcination, les monolithes de silice macroporeux présentent des surfaces spécifiques élevées jusqu'à 600 $\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$, un volume mésoporeux jusqu'à 1,2 $\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}$ et des volumes macroporeux jusqu'à 1 $\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}$.

La tomographie RX met en évidence un réseau isotrope de macropores, qui permet d'obtenir un profil d'écoulement piston idéal pour la catalyse. Les monolithes de silice sont ensuite gainés dans un tube en PTFE thermorétractable, avec des connexions finales en verre (*figure 3*). Un avantage important de ces monolithes de silice hiérarchiques (dénommés MonoSil) par rapport aux monolithes polymères antérieurs est leur stabilité thermique et mécanique (limite d'élasticité 3 MPa, module de Young 0,5 GPA), combinée avec une perméabilité radiale uniforme et une surface spécifique élevée.

Ces monolithes peuvent être en outre facilement modifiés par un procédé de greffage avec différents organosilanes ou d'autres précurseurs inorganiques sous flux, puisque les silanols de surface sont susceptibles de réagir avec une grande variété de groupes fonctionnels actifs (par exemple acide, basique, ligands chélatants, d'autres alcoates inorganiques, etc.). Ces MonoSil ont été fonctionnalisés avec des fonctions basiques et acides organiques, et étudiés respectivement dans la condensation de Knoevenagel et dans la transestérification de la triacétine. Les productivités (en moles de produit par gramme de catalyseur et par unité de temps) obtenues en utilisant le monolithe MonoSil dans les procédés en flux continu sont jusqu'à cinq fois plus élevées que pour son homologue en lit fixe, et jusqu'à dix-huit fois plus élevées que celles des réacteurs batch. Ces résultats mettent clairement en évidence les avantages

de l'utilisation des monolithes de silice comme réacteurs continus par rapport aux outils habituels du chimiste de synthèse.

Ce monolithe de silice a également révélé des propriétés intéressantes après fonctionnalisation des sites aluminium acides de Lewis. En effet, une augmentation de la diastéréosélectivité a été mise en évidence pour la réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et le crotonaldéhyde par rapport aux essais réalisés en batch sur des lots de poudre de silices mésoporeuses (type MCM-41), modifiées selon le même mode opératoire avec les espèces aluminium. La réaction conduite dans le monolithe de silice modifié par l'aluminium a montré une sélectivité *endo/exo* de 9, alors que l'essai en batch avec le MCM-41 modifié par l'aluminium a donné le rapport *endo/exo* de 1,06.

Une seconde famille de monolithes de silice macroporeux a été synthétisée tout d'abord par Imhof *et coll.* en 1997 en milieu acide à l'aide d'une

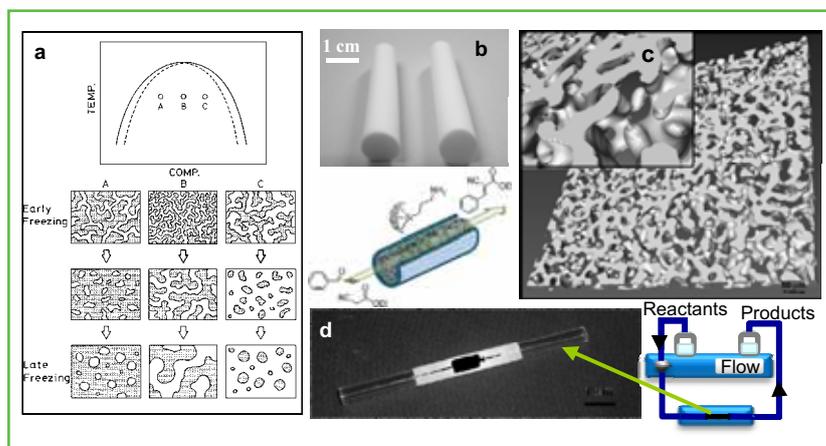


Figure 3 - (a) Principe de la séparation de phase entre la silice et un polymère ; (b) images de monolithes macro-/mésoporeux de silice ; (c) tomographie de rayons X avec reconstruction de l'image ; (d) monolithe de silice recouvert de PTFE pour usage en réacteur en flux continu.

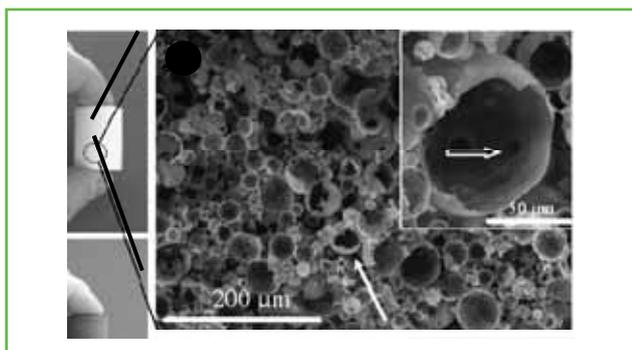


Figure 4 - Monolithes de silice macroporeuse obtenus par répliquage par microémulsion Si(HIPE) et images SEM correspondantes.

émulsion huile dans eau (par exemple le dodécane dans l'eau stabilisée par un tensioactif ammonium quaternaire) en tant que matrice, et a ensuite été développée pour des processus en flux continu par le groupe de Bakov. Les monolithes de silice poreuse (appelés Si(HIPE) pour silice « émulsion en phase interne élevée ») présentent des volumes macroporeux très élevés (env. $3 \text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$), avec des macropores polydispersés allant de 0,5 à 5 μm de diamètre (figure 4). Les Si(HIPE) sont essentiellement microporeux ; dans certains cas cependant, de petits mésopores jusqu'à 3 nm de diamètre ont été identifiés dans les très fines entretoises, développant un volume mésoporeux de $0,6 \text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$, ainsi qu'une surface spécifique de l'ordre de $800 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$. L'alkoxysilane utilisé lors de la synthèse peut être combiné avec divers organosilanes pour générer l'organo-Si(HIPE). Les monolithes Si(HIPE) ont été modifiés avec des glycidoxysilanes afin de greffer des enzymes (par exemple la lipase *Candida rugosa*) sur leur surface. Les biocatalyseurs hybrides ont montré de bonnes performances catalytiques dans des réactions de transestérification, même lorsqu'ils ont été utilisés comme pièces uniques dans un réacteur batch. Ce monolithe Si(HIPE) à base de lipase a été directement mis en forme dans une colonne chromatographique et récemment utilisé dans un procédé en flux continu pour une réaction de transestérification ; il a montré une conversion constante de 37 % pendant deux mois.

Monolithes zéolithiques

Les monolithes de silice sont d'un intérêt incontestable, mais l'utilisation de catalyseurs inorganiques très actifs et sélectifs, tels que les zéolithes sous forme monolithique pour des processus d'écoulements, constitue un véritable défi. Les zéolithes sont des aluminosilicates de la plus haute importance qui sont largement utilisées comme adsorbants, dans les procédés de raffinage, mais sont aussi des matériaux très prometteurs pour les synthèses en chimie fine et la réduction des polluants atmosphériques, par exemple grâce à l'oxydation des composés organiques volatils et à la réduction sélective des NOx. Les zéolithes sont généralement connues pour catalyser efficacement les réactions organiques grâce à des sites acides, basiques ou redox, en fonction de la nature de la phase zéolithe. Les zéolithes sont essentiellement des matériaux microporeux obtenus sous forme de cristaux de tailles de 2 à 10 μm , conduisant souvent à des limitations en termes d'accessibilité critique et de diffusion. Il existe une demande très importante pour développer de nouvelles stratégies afin d'introduire de larges

pores pour la diffusion et/ou le transport de masse dans leur réseau.

Différentes alternatives sont connues pour mettre les zéolithes sous forme de monolithes : (i) le washcoating des parois des monolithes céramiques (par exemple, des monolithes extrudés sous forme de nid d'abeilles) par une suspension de particules de zéolithes ; (ii) l'extrusion d'une pâte composée d'un mélange de grains de zéolithe broyés et tamisés (diamètre d'env. 1 μm) avec un liant sacrificiel tel que la méthylcellulose (porogène) et un liant permanent tel que la silice colloïdale ou de l'alumine ; (iii) la synthèse directe de zéolithes sur un support de monolithe céramique et, plus récemment, (iv) la synthèse directe de monolithes constitués de zéolithes pures [11-12]. La synthèse de zéolithes sous forme de monolithes présente clairement l'avantage d'une adhérence forte entre le revêtement et le support par rapport à la technique de washcoating. Cependant, elle est beaucoup plus complexe que la technique de revêtement par suspension, et des couches denses se forment souvent avec de petits pores intercrystallins dans lesquels se produisent des limitations diffusionnelles. L'extrusion est également une technique complexe qui peut faire apparaître des défauts, en fonction de la vitesse d'extrusion, de la vitesse de chauffage et du taux d'humidité. Le washcoating, l'extrusion et les techniques de synthèse directe à l'intérieur d'un support monolithique sont attrayants, puisque la synthèse d'une variété de zéolithes (ZSM-5, MOR, FER, BEA...) sur les matériaux supports est possible, mais il s'agit souvent d'une synthèse en plusieurs étapes, consommatrice de temps et aboutissant à une faible charge finale de zéolithe. Nous allons nous concentrer ici sur la synthèse directe de monolithes macroporeux en zéolithe pure, qui sont en mesure d'être utilisés dans des réactions catalytiques sous flux.

Une technique de réplique-template a été d'abord utilisée pour réaliser la fabrication directe d'un monolithe de zéolithe. Elle a été illustrée par la conception d'un monolithe macroporeux en silicalite-1 par Schüth *et coll.* Ce monolithe de silicalite-1 a été préparé par imprégnation d'un monolithe par un polymère macroporeux (résorcinol-formaldéhyde, semblable aux monolithes de Fréchet vus précédemment) avec une solution de précurseur de zéolithe, suivie d'une carbonisation conduisant à un monolithe hybride carbone-zéolithe. Une seconde imprégnation a été effectuée avec la solution à base de zéolithe, suivie d'une calcination pour obtenir un monolithe en zéolithe macroporeuse, comme la réplique négative du monolithe polymère macroporeux initial (figure 5a). Comme les réseaux de macropores et d'entretoises sont similaires, la zéolithe monolithique obtenue présente la même apparence que le polymère macroporeux de départ. Les deux étapes d'imprégnation sont d'une importance primordiale pour obtenir des monolithes de zéolithe mécaniquement stables : ces monolithes de silicalite présentent des macropores d'environ 1-2 μm de diamètre et une porosité inter-particulaire dans la gamme 30-40 nm.

Le monolithe utilisé soit en une seule pièce, soit sous forme de poudre broyée, a conduit à la même réactivité et sélectivité dans le réarrangement de Beckmann de l'oxime de cyclohexanone en ϵ -caprolactame dans des réacteurs batch, montrant l'absence de limitations diffusionnelles dans ces expériences. Malheureusement, ces monolithes n'ont pas été utilisés dans les processus de flux.

En utilisant une approche similaire de réplique-texturation, Tong *et coll.* ont décrit la formation d'un monolithe macroporeux de zéolithe bêta (BEA) à partir d'un monolithe macroporeux monolithe de silice (type MonoSil), au lieu d'un

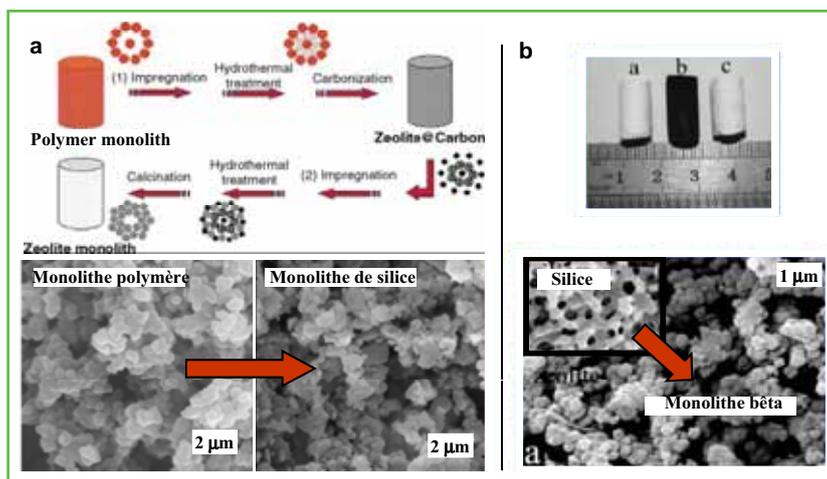


Figure 5 - Illustration schématique de la synthèse de monolithes zéolithiques macroporeux par la technique de réplique-template, avec les images SEM correspondantes : a) d'un template de monolithe polymère ; b) d'un template de monolithe macroporeux de silice.

monolithe polymère macroporeux. Ils ont d'abord imprégné le monolithe de silice macroporeuse avec une solution de sucrose pour obtenir la réplique de carbone, puis ont imprégné ce monolithe de carbone avec une solution de précurseur de zéolithe BEA, avant d'éliminer par des calcinations supplémentaires le template de monolithe de carbone. Ce monolithe BEA macroporeux présente une taille uniforme de macropores d'environ $2\ \mu\text{m}$, avec une taille des cristaux dans les entretoises BEA d'environ $0,5\ \mu\text{m}$ (figure 5b). Cependant, ce monolithe n'a pas été testé en catalyse.

Le principal inconvénient de ces techniques de réplique de matrice est une procédure de synthèse plutôt complexe, impliquant de nombreuses étapes. Par conséquent, une nouvelle voie a été explorée par le groupe de Lei [13], en utilisant le monolithe de silice macroporeux (type MonoSil) à la fois en tant que source de silice et comme matrice, ainsi que la transformation du squelette de silice amorphe en zéolithe, tout en maintenant intact le réseau macroporeux (transformation pseudomorphique) (figure 6A). Dans le cas de la zéolithe BEA, ils ont d'abord imprégné le monolithe de silice avec une suspension colloïdale de BEA, puis éliminé les germes de zéolithe non liés, et ensuite immergé le monolithe dans une solution de précurseur (Al, TEAOH, H_2O). Le monolithe a été finalement soumis à un traitement hydrothermal.

Ce monolithe BEA a présenté des macropores de $2\ \mu\text{m}$ de diamètre et un squelette composé d'agrégats de cristaux bêta sphériques de diamètre $0,3\text{-}0,4\ \mu\text{m}$. Ce monolithe n'a pas été évalué pour la catalyse.

Suivant la même procédure, les monolithes de ZSM-5 ont été préparés avec une solution de précurseur contenant du TPAOH au lieu du TEAOH, sans l'étape d'imprégnation avec la solution à base de zéolithe. Ces monolithes de ZSM-5 présentent des macropores de $2\ \mu\text{m}$; les piliers ont été partiellement transformés en ZSM-5 et les cristaux ne sont pas visibles dans l'image SEM (figure 6B). Ces monolithes macroporeux de ZSM-5 ont été utilisés dans un processus en flux pour la catalyse, non en tant qu'une pièce unique, mais sous forme de grains broyés dans un réacteur à lit fixe. Ils ont montré une augmentation importante de la conversion de craquage du 1,3,5-triisopropylebenzène, par rapport aux cristaux conventionnels de ZSM-5 [13].

Très récemment, en poursuivant cette voie de synthèse, notre groupe a réalisé la transformation directe de monolithes macroporeux de silice en monolithes macroporeux constitués de zéolithes LTA et SOD par un seul traitement hydrothermal. Les monolithes SOD présentent des macropores d'un diamètre uniforme de $3\ \mu\text{m}$, ainsi qu'un squelette composé d'agrégats de cristaux sphériques de SOD de $0,5\text{-}1,5\ \mu\text{m}$ (figure 6C). Le monolithe LTA présente des macropores d'une taille uniforme de $2\ \mu\text{m}$, ainsi qu'un squelette composé d'agrégats de cristaux sphériques LTA de $0,5\text{-}1,5\ \mu\text{m}$ (figure 6D). Partant d'un monolithe de silice ayant des macropores plus larges ($11\ \mu\text{m}$), les monolithes de LTA avec des macropores de $11\ \mu\text{m}$ (figure 6E) ont été obtenus avec des entretoises formées d'agrégats de cristaux de LTA de $0,5\text{-}1,5\ \mu\text{m}$. Après gainage des monolithes macroporeux LTA et SOD (figure 3), un échange cationique avec les ions K^+ a été réalisé dans des conditions de flux induisant des propriétés basiques. L'efficacité des monolithes LTA et SOD échangés K^+ a été évaluée pour la condensation de Knoevenagel entre le benzaldéhyde et le cyanoéthylacétate.

Une augmentation de la productivité a été constatée par rapport aux réacteurs à lit fixe remplis avec le monolithe de zéolithe correspondant broyé, ce qui prouve l'efficacité de ces nouveaux monolithes macroporeux de zéolithe dans des

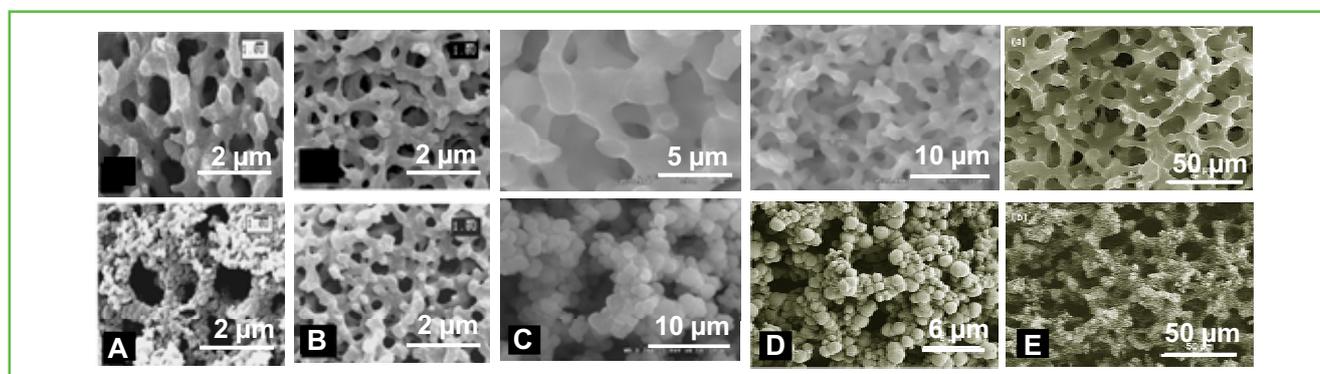


Figure 6 - Images SEM de monolithes initiaux de silice macroporeuse (rangée supérieure) avec leur transformation pseudomorphique en monolithes de zéolithe macroporeuse : A) monolithe macroporeux de zéolithe BEA ; B) monolithe macroporeux de zéolithe ZSM5 ; C) monolithe macroporeux de zéolithe SOD ; D-E) monolithes macroporeux de zéolithe LTA présentant deux tailles de macropores, 3 et $11\ \mu\text{m}$. Seuls les monolithes C, D et E ont été utilisés pour la catalyse sous flux.

systèmes catalytiques sous flux. Ces résultats sont le premier exemple de l'utilisation de monolithes macroporeux avec des squelettes de zéolithe dans un procédé de catalyse sous flux.

Cependant, comme les zéolithes LTA et SOD présentent des micropores de très petites dimensions (diamètre < 0,42 nm), la performance catalytique était uniquement associée aux cations localisés à l'entrée des pores et sur la surface externe des cristaux. Des travaux sont en cours pour développer la méthodologie de préparation de monolithes à base de zéolithes à larges pores, tels que la faujasite. En outre, la préparation de matériaux à porosité trimodale sera un futur défi pour augmenter la diffusion, en utilisant des méthodes de synthèse de zéolithes mésoporeuses, comme l'ajout d'organosilanes et/ou l'usage de surfactants.

Conclusion

Cette revue met en évidence une boîte à outils pour la synthèse de microréacteurs sous forme monolithique et leur utilisation pour des réactions sous flux ciblant la synthèse de produits de chimie fine. Les avantages d'une telle mise en œuvre par rapport aux systèmes conventionnels, à savoir des opérations unitaires plus faciles, des productivités élevées ainsi qu'une amélioration de la sélectivité, ont été mis en évidence. Chacune des techniques présentées a ses avantages et ses inconvénients. Les monolithes polymères et les monolithes de silice hiérarchique apportent une grande polyvalence pour la modification, puisqu'une très large gamme de fonctions acides, basiques, redox ou de chélation peut être facilement introduite dans le matériau. Par rapport aux monolithes polymères, les monolithes de silice offrent l'avantage clé de leur stabilité mécanique et thermique. Ils sont également plus résistants à une large gamme de solvants. D'autre part, les monolithes polymères peuvent être synthétisés directement dans n'importe quel type d'enveloppe de confinement, simplifiant par conséquent le processus de préparation. Les monolithes de zéolithe devraient offrir des opportunités uniques, lorsque la préparation de pièces présentant de larges pores sera maîtrisée.

Il est probable que d'autres systèmes monolithiques, tels que des monolithes macroporeux d'oxyde de titane [14] et d'alumine [15], des monolithes de carbone, des mousses céramiques [16] et des monolithes inorganiques en nid d'abeilles, seront bientôt disponibles pour élargir le portefeuille de microréacteurs pour la synthèse en chimie fine, et les procédés sous flux seront établis comme méthode récurrente en chimie de synthèse. En outre, l'utilisation de réacteurs en série dans une séquence dédiée devrait ouvrir la voie à des réactions en plusieurs étapes ou en cascade [17]. Au mieux de notre connaissance, une telle procédure catalytique séquentielle utilisant une ligne de monolithes connectés n'a jamais été publiée, bien qu'elle ait déjà été réalisée avec succès, par exemple à l'aide de trois colonnes en lit fixe remplies de billes de polymère pour la synthèse de ϵ -lactames [18].

Adapté avec permission de l'article : Sachse A., Galarneau A., Coq B., Fajula F., Monolithic flow microreactors improve fine chemical synthesis, *New J. Chem.*, **2011**, 35, p. 259.

Références

- [1] Jas G., Kirschning A., Continuous flow techniques in organic synthesis, *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, p. 5708.

- [2] Stankiewicz A., Process intensification in in-line monolithic reactor, *Chem. Eng. Sci.*, **2001**, 56, p. 359.
- [3] Definitions of terms relating to the structural and processing of sols, gels, networks and inorganic-organic hybrid materials, *IUPAC Recommendations*, **2007**, p. 1812.
- [4] Kiwi-Minsker L., Wolfrath O., Renken A., Membrane reactor microstructured by filamentous catalyst, *Chem. Eng. Sci.*, **2002**, 57, p. 4947.
- [5] Svec F., Fréchet J.M., New designs of macroporous polymers and supports: from separation to biocatalysis, *Science*, **1996**, 273, p. 205.
- [6] Kirschning A., Solodenko W., Mennecke K., Combining enabling techniques in organic synthesis: continuous flow processes with heterogenized catalysts, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, p. 5972.
- [7] Peters E.C., Svec F., Fréchet J.M., Rigid macroporous polymer monoliths, *Adv. Mater.*, **1999**, 11, p. 1169.
- [8] Kirschning A., Altwicker C., Dräger G., Harders J., Hoffmann N., Hoffmann U., Schönfeld H., Solodenko W., Kunz U., PASSflow syntheses using functionalized monolithic polymer/glass composites in flow-through microreactors, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, p. 3995.
- [9] Sachse A., Galarneau A., Fajula F., Di Renzo F., Creux P., Coq B., Functional silica monoliths with hierarchical uniform porosity as continuous flow catalytic reactors, *Micropor. Mesopor. Mater.*, **2011**, 140, p. 58.
- [10] El Khadib A., Chimenton R., Sachse A., Fajula F., Galarneau A., Coq B., Functionalized inorganic monolithic microreactors for high productivity in fine chemicals catalytic synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, p. 4969.
- [11] Boix A.V., Zamaro J.M., Lombardo E.E., Miro E.E., The beneficial effect of silica on the activity and thermal stability of PtCo/Ferrierite-washcoated cordierite monoliths for the SCR of NO_x with CH₄, *Appl. Catal. B*, **2003**, 46, p. 121.
- [12] Caro J., Noack M., Kölsch P., Schäfer R., Zeolite membranes: state of their development and perspective, *Microporous Mesoporous Mater.*, **2000**, 38, p. 3.
- [13] Lei Q., Zhao T., Li F., Wang Y., Sun N., Zeolite beta monoliths with hierarchical porosity by the transformation of bimodal pore silica gel, *J. Porous Mater.*, **2008**, 15, p. 643.
- [14] Konishi J., Fujita K., Nakanishi K., Hirao K., Morisato K., Miyazaki S., Ohira M., Sol-gel synthesis of macro-mesoporous titania monoliths and their applications to chromatographic separation media for organophosphate compounds, *J. Chromatogr. A*, **2009**, 1216, p. 7375.
- [15] Tokudome Y., Nakanishi K., Kanamori K., Fujita K., Akamatsu H., Hanada T., Structural characterization of hierarchically porous alumina aerogel and xerogel monoliths, *J. Coll. Interf. Sci.*, **2009**, 338, p. 506.
- [16] Lu S., Liu Y., Wang Y., Meso-macro-porous monolithic Pt-Ni/Al₂O₃ catalysts used for miniaturizing preferential carbon monoxide oxidation reactor, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, p. 634.
- [17] Webb D., Jamison T.F., Continuous flow multi-step organic synthesis, *Chem. Sci.*, **2010**, 1, p. 675.
- [18] Hafez A.F., Taggi A.E., Leckta T., Sequential column asymmetric catalysis, *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, p. 4114.



F. Luck



A. Galarneau



F. Fajula



B. Coq

Francis Luck (auteur correspondant) est délégué Génie des procédés et Catalyse, Total*.

Anne Galarneau et **François Fajula** sont directeurs de recherche au CNRS à l'Institut Charles Gerhardt de Montpellier (ICGM)**. **Bernard Coq**, actuellement à la retraite, y a été directeur de recherche au CNRS.

Alexander Sachse a effectué sa thèse à l'ICGM et est actuellement postdoctorant à l'UFRGS au Brésil.



A. Sachse

* Total S.A., Direction scientifique, 24 cours Michelet, F-92069 Paris La Défense Cedex.

Courriel : francis.luck@total.com

** Institut Charles Gerhardt, UMR 5253 CNRS-ENSCM-UM2-UM1 « Matériaux avancés pour la catalyse et la santé », École Nationale Supérieure de Chimie, 8 rue de l'École Normale, F-34296 Montpellier.

Courriels : anne.galarneau@enscm.fr ; francois.fajula@enscm.fr

Une activité expérimentale d'investigation en trois séances pour découvrir les titrages acido-basiques

Mise en place et réflexions

Sylvie Haurat

Résumé Cet article propose une approche par démarche d'investigation de l'étude des titrages acido-basiques, répartie sur trois séances de travaux pratiques. Les étudiants doivent doser une solution inconnue d'acide ou de base, dont la liste est donnée, seuls ou en mélanges ; tous les échantillons sont différents. Ils exploitent les courbes expérimentales de suivi *pH*-métrique et conductimétrique pour déterminer à la fois la nature des espèces titrées et leur concentration, en s'aidant d'un logiciel de simulation. L'activité se termine par une mise en commun des résultats de chacun et une structuration des acquis, clé de la réussite de cette approche.

Mots-clés Enseignement, travaux pratiques, démarche d'investigation, titrages acido-basiques.

Abstract A three step lab work to discover acid-base titration: approach and remarks

This article describes an investigative approach spread over three practical sessions. The students must titrate an unknown solution of acid or base taken from a given list, mixed or not. Every solution is different. The obtained graphs allow them to determine the species and concentrations with the help of a simulation software. The work ends with oral reports from everyone, which is very important to let students understand every kind of titration.

Keywords Lab work, investigative approach, acid-base titration.

Les nouveaux programmes de chimie en CPGE (classes préparatoires aux grandes écoles), appliqués depuis septembre 2014, mettent l'accent sur l'autonomie des étudiants et les démarches d'investigation pour la formation expérimentale, s'appuyant sur six compétences fondamentales : s'approprier, analyser, réaliser, valider, communiquer et être autonome/faire preuve d'initiative. Les titrages étant étudiés exclusivement en travaux pratiques, la démarche proposée ici s'inscrit dans ce cadre.

Plutôt que d'enseigner les titrages par des réalisations successives (acide fort/base forte, acide/base faible par base/acide fort, redox...), il paraît intéressant de faire réaliser aux étudiants un unique titrage et de l'étudier de manière approfondie. L'étude d'un seul titrage devrait leur permettre d'acquérir les compétences pour mettre en œuvre ou analyser par la suite tout autre titrage, par transfert de savoir-faire.

Cette activité expérimentale a été menée avec trois groupes de PCSI-PC sur trois séances de trois heures, et d'une manière plus guidée avec deux groupes de PCSI-PSI sur trois séances de deux heures.

Trois séances pour six compétences

Objectifs et modalités

Cette activité expérimentale vise trois objectifs :

- s'approprier la notion d'équivalence,
- analyser et exploiter une courbe de titrage *pH*-métrique et conductimétrique,
- identifier les conditions de validité d'un titrage avec utilisation d'un indicateur coloré.

La démarche retenue est une démarche d'investigation qui consiste en l'établissement et la mise en œuvre d'un protocole de titrage d'une solution inconnue et différente pour chaque binôme ; 34 flacons de 100 mL sont ainsi mis à disposition des 34 binômes (voir *tableau I*).

L'étape finale de synthèse et de structuration des acquis repose sur la mise en commun des résultats sous forme d'une présentation orale par chaque binôme à tout le groupe.

Énoncé

L'énoncé⁽¹⁾, distribué plus d'une semaine avant la première séance, est volontairement succinct : sont demandées l'identification de la (ou des) espèce(s), la détermination de la (ou des) concentration(s) avec l'incertitude associée, une

Tableau I - Composition des flacons fournis à un groupe de six binômes.

n°	Espèces	Concentrations (mol·L ⁻¹)
1	HCOOH	0,05
2	H ₃ PO ₄	0,01
3	CH ₃ COONa	0,04
4	NH ₃	0,02
5	CH ₃ COOH	0,03
6	NaOH + CH ₃ COONa	0,02 + 0,04

Tableau II - Grille d'auto-évaluation.

*A : acquis et assimilé ; B : acquis ; C : compris dans l'ensemble mais nécessite un approfondissement ; D : nécessitera des explications supplémentaires.

TP 2-3-4 : titrages acide-base		Binôme :				Flacon n°	
Contenu	Compétence	Niveau d'acquisition*				Remarques	
		A	B	C	D		
identifier la nature acide ou basique de la solution	s'approprier						
déterminer le volume à titrer pour obtenir une chute de burette acceptable	analyser						
analyser la première courbe (dosage rapide) pour préparer le dosage suivant (précis)	analyser						
mettre en œuvre le titrage précis	réaliser						
tracer la courbe expérimentale à l'aide d'un logiciel	réaliser						
exploiter la courbe pour déterminer le(s) titre(s) en espèce(s) dosée(s)	réaliser						
calculer la (ou les) incertitude(s) sur le(s) titre(s) en espèce(s) dosée(s)	valider						
identifier le couple par valeur approchée du pK_a	réaliser						
exploiter la courbe pour choisir un indicateur coloré de fin de titrage	valider						
utiliser un logiciel de simulation pour confronter la courbe simulée à la courbe expérimentale	valider						
utiliser un logiciel de simulation pour déterminer les courbes de répartition des espèces	valider						
présenter son travail oralement à l'ensemble du groupe	communiquer						
travailler en binôme sans protocole	être autonome, faire preuve d'initiative						
Bilan de l'activité							

évaluation de la valeur des constantes d'acidité ; sont imposées la mise en œuvre de deux méthodes de titrage différentes et la comparaison des courbes avec des simulations, ainsi qu'une présentation orale finale de 5 à 10 minutes.

Un document introductif sur les titrages est inclus à l'énoncé du TP. Il est volontairement synthétique et n'aborde pas le cas du titrage d'un mélange. Il contient les informations suivantes :

- modélisation de la transformation : types de réactions (acido-basique, complexation, précipitation, oxydoréduction), réactions multiples (successives ou simultanées) ;
- définition et exploitation de l'équivalence ;
- exploitation de la demi-équivalence et de la double équivalence ;
- différentes méthodes de suivis (pH , conductivité, potentiel), avec quelques exemples de courbes.

Mise en œuvre des compétences de la démarche scientifique

Première séance : s'approprier et analyser

Cette séance permet de déterminer la nature acide ou basique de la solution. Après des tests au papier pH puis des déterminations approximatives de rapports de concentrations (en tubes à essais), une première courbe de dosage est tracée, issue d'un suivi pH -métrique rapide.

La problématique de la consommation des produits et de leurs rejets est également abordée ici puisque les binômes disposent d'un flacon de 100 mL pour l'ensemble des trois séances. Cette restriction oriente leurs choix de protocoles.

Deuxième séance : réaliser

Cette séance consiste en la mise en œuvre d'un double suivi (pH -métrique et conductimétrique) d'un titrage dans les conditions déterminées grâce aux études menées pendant la première séance.

Troisième séance : valider et communiquer

Un premier temps est consacré à l'exploitation complète des courbes obtenues (identification de la (ou des) espèce(s), détermination des concentrations, choix d'un indicateur coloré pertinent). Les étudiants s'appuient pour cela sur un logiciel de simulation.

C'est également l'occasion de mener à bien le calcul de l'incertitude sur la concentration de la solution inconnue. L'incertitude est ici de type B. Les incertitudes sur la verrerie sont données par un tableau fourni aux étudiants (selon le type de verrerie et sa classe) ; l'incertitude sur les solutions préparées au laboratoire a été estimée à 1 %.

Un deuxième temps est réservé à la présentation par chaque binôme de ses résultats, dans un ordre imposé pour commencer par les cas les plus simples.

Un document de synthèse⁽¹⁾ est ensuite distribué. Il montre qu'on peut tirer un grand nombre d'informations des courbes de titrage et récapitule les différents cas rencontrés (monoacide/monobase fort/faible, polyacide/base, mélanges).

Évaluation

Une grille d'auto-évaluation (voir *tableau II*) permet aux binômes d'analyser la nature et le degré des acquisitions nouvelles, de cibler les difficultés et les points demandant remédiation.

Chaque binôme est dans l'obligation de rédiger un compte rendu écrit pour la fin de la troisième séance.

Réflexions et analyses

L'accompagnement par le professeur

Il n'est pas toujours aisé de trouver le juste milieu entre l'aide et la suggestion. Pour cela, on valide à certains moments des propositions ; on en recentre ou on apporte quelques suggestions pour permettre aux étudiants de se poser de nouvelles questions.

Afin de ne pas trop guider les binômes, le professeur s'appuie sur la démarche de chacun pour l'accompagnement qu'il propose, sans connaître la composition de la solution étudiée. Des échanges fréquents mais brefs avec le professeur obligent les étudiants à expliciter leur démarche de manière à faire émerger leurs questionnements et par là-même, leurs réponses.

Il est cependant nécessaire de rester vigilant pour éviter à certains binômes de se lancer dans des manipulations vaines ou qui ne leur permettraient pas de conclure dans le temps imparti. En particulier, il est important qu'à la fin de la première séance, chaque binôme ait tracé une courbe pH -métrique approximative pour pouvoir aborder la deuxième séance dans de bonnes conditions. De même, il est préférable que la troisième séance ne nécessite pas trop de manipulation (éventuellement une mesure de confirmation de la valeur du pH d'un mélange).

Lors de la troisième séance, le professeur accompagne les étudiants dans les étapes de la réflexion pour exploiter les courbes et valider leurs résultats, essentiellement dans le cas des polyacides et des mélanges.

Les étudiants découvrent le logiciel de simulation⁽²⁾ lors de cette séance. Ils se l'approprient de manière intuitive et rapide. L'entraide entre les binômes fonctionne également très bien, permettant ainsi à tous de progresser rapidement dans la maîtrise du logiciel.

Les présentations orales supports de la synthèse finale obéissent aux règles suivantes : présentation au tableau par binôme, avec représentation de courbe obligatoire (trace écrite préparatoire rédigée par les élèves au tableau). À la fin de chaque présentation, le professeur souligne les points clés à retenir pour une courbe simple (allure de la courbe au départ et lors du saut de pH , demi-équivalence, pH limite...), puis pour une courbe de titrage d'un mélange (comparaison mélange/diacide, titrages simultanés/successifs...). Les commentaires des étudiants soulignent comme cette étape leur a été profitable (voir *annexe I**).

Le comportement des étudiants en séance

Tous sont enthousiastes, comme s'il s'agissait d'un jeu ou d'une enquête... Ils essaient dès le début d'identifier l'espèce inconnue dans la solution. Petit à petit, ils comprennent qu'une courbe de titrage pH -métrique pourra leur fournir des informations au-delà de la seule détermination de la concentration de leur solution. Malgré le document d'accompagnement sur les titrages, certains binômes sont désarmés.

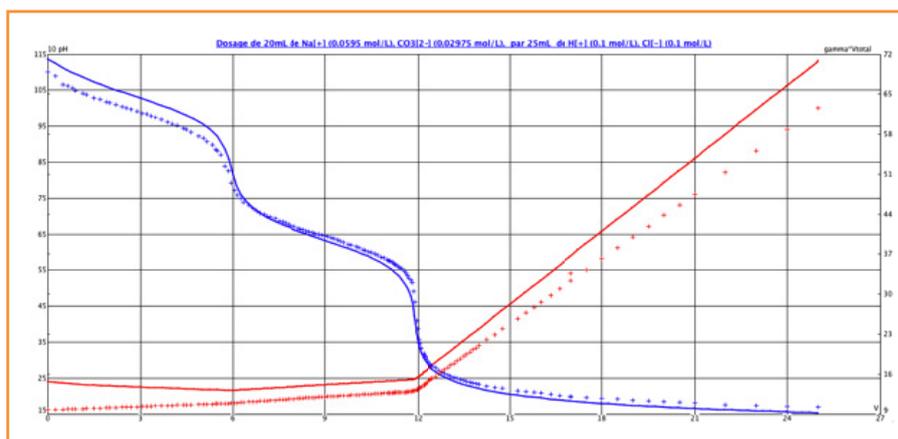


Figure 1 - Exemple du titrage d'une solution de carbonate de sodium.

Les points expérimentaux sont représentés par des + ; le conductimètre n'est pas étalonné ; le pH -mètre est étalonné à l'aide de tampons à pH 4 et 7.

Il est important de souligner l'attitude volontaire de l'ensemble des binômes malgré les difficultés rencontrées par certains, ainsi que leur capacité à tenir compte des remarques du professeur : l'accompagnement en est grandement facilité.

L'attitude des étudiants les a naturellement conduits à réaliser les expériences avec un grand soin et leur a permis d'obtenir des résultats très satisfaisants. Tous ont pu identifier la (ou les) espèce(s) contenue(s) dans leur flacon, les concentrations et des valeurs expérimentales des pK_a des couples acide-base mis en jeu. Certains ont même su mettre en évidence la carbonatation de la solution d'ammoniac (voir *annexe II**).

Les confrontations des courbes expérimentales avec les courbes simulées (voir *figure 1*) ont constitué pour beaucoup une très belle validation de la qualité des manipulations, et une source de très grande satisfaction !

Lors de la préparation des exposés, la salle est « en ébullition », les étudiants se pressent autour du tableau pour tracer les courbes qu'ils ont obtenues et préparer leurs analyses (*figure 2*). Ils sont désireux de montrer ce qu'ils ont trouvé. Les exposés sont suivis avec attention et les questions soulevées, pertinentes.

Un point inattendu : les étudiants ont bien compris, parfois pour n'y avoir pas procédé, la nécessité de garder une trace des aspects qualitatifs et quantitatifs de toute expérimentation dans leur cahier de laboratoire... Gageons que cela leur sera utile par la suite.

Les binômes se sont beaucoup appliqués pour rendre des comptes rendus très précis, relatant leur démarche et leurs résultats, problèmes matériels inclus.

Synthèse globale

Il faut apporter une certaine vigilance au choix des mélanges (rapports 2 à 3 entre les concentrations) et veiller à ce que le matériel mis à la disposition des étudiants (électrodes notamment) soit vérifié avant la deuxième séance afin de ne retarder personne dans la progression.

Les difficultés se sont surtout posées aux binômes ayant des bases et des acides très faibles (acide borique, acétate de sodium), ainsi qu'aux étudiants les moins sûrs d'eux. Le professeur doit veiller à les accompagner un peu plus afin que chacun puisse profiter pleinement de cette activité.

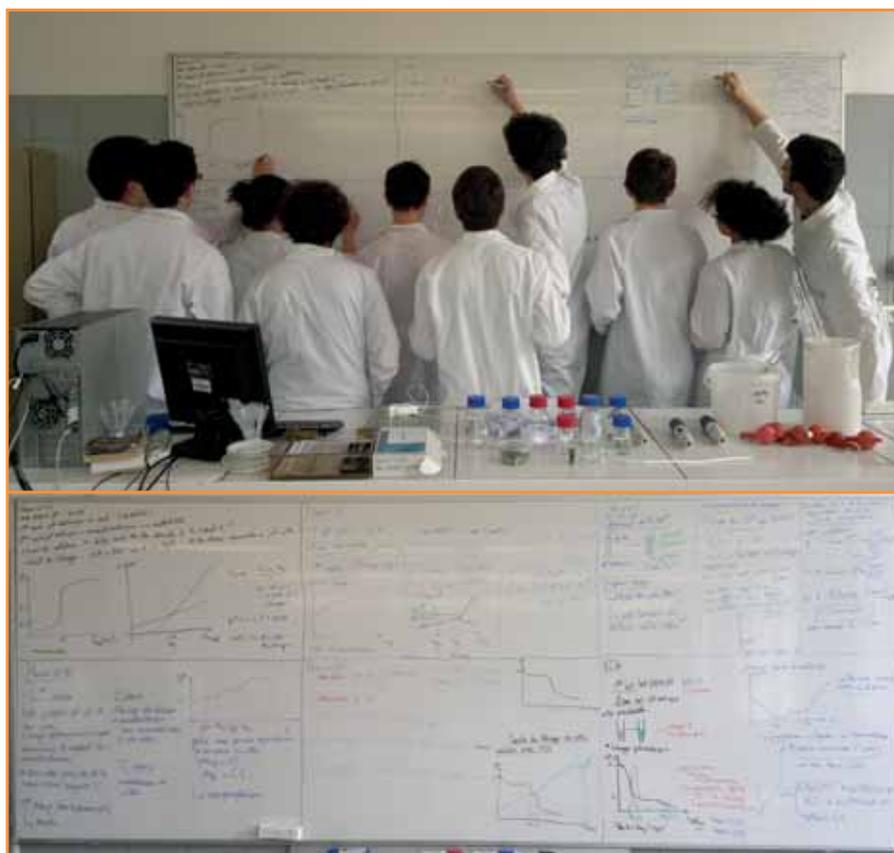


Figure 2 - Les étudiants préparent le tableau avec grand sérieux.

Il est nécessaire de conserver 6 à 7 minutes pour chaque exposé (environ 35 minutes pour six binômes) pour pouvoir prendre la parole à la fin de chaque exposé et souligner les points essentiels.

Conclusion

Les étudiants ont beaucoup apprécié cette activité (voir *annexe 1**). Tous les binômes l'ont menée à son terme et tous ont obtenu les résultats attendus.

Compte tenu de cet investissement, les travaux sont réussis et les notes sont forcément très bonnes, allant de 16

à 20 dans les groupes PCSI-PC et de 13 à 20 dans les groupes de PCSI-PSI. L'évaluation est faite à partir de l'attitude des étudiants en séance, de la réalisation des objectifs de l'énoncé, de leur exposé et de la qualité rédactionnelle des comptes rendus.

Ce résultat a pu être atteint grâce au temps dédié à cette activité qui a permis de respecter le rythme d'appropriation et d'apprentissage de chacun.

Dès la séance de TP suivante, mettant en œuvre un titrage redox indirect, les étudiants sont plus autonomes qu'auparavant lors des manipulations, à la fois dans l'utilisation de la verrerie et dans l'interprétation du titrage.

L'auteur remercie le personnel de laboratoire du lycée Clemenceau de Nantes pour son écoute et sa patience, les étudiants de PCSI 1 et 3 (année 2013-2014) pour leur enthousiasme et leur adhésion au projet, ainsi que ses relecteurs, sans lesquels cet article ne serait pas, et plus particulièrement Xavier Bataille.

Notes

* Les annexes sont téléchargeables librement sur la page du site liée à cet article (www.lactualitechimique.org).

(1) Mis à disposition par l'auteur sur demande.

(2) Dozzaqueux (<http://jeanmarie.biansan.free.fr/dozzaqueux.html>), logiciel libre créé par Jean-Marie Biansan.



Sylvie Haurat

est professeur en classes préparatoires au lycée Clemenceau de Nantes*.

* Lycée Clemenceau, 1 rue Georges Clemenceau, F-44000 Nantes.
Courriel : sylvie.haurat@ac-nantes.fr

Index des annonceurs

Fondation de la Maison de la Chimie
IFP Énergies nouvelles
NIMBE

p. 6
2^e de couv.
2^e de couv.

Ocean Optics
Total
UCCS

p. 19
4^e de couv.
p. 38



Régie publicitaire :

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

Recherche et développement

Bernard Bigot
prend la direction d'ITER

Bernard Bigot, président de la Fondation de la Maison de la Chimie, qui était administrateur général du Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA) depuis 2009 – atteint par la limite d'âge (65 ans), il ne pourra malgré ses souhaits assurer un troisième mandat –, a été choisi en novembre dernier pour succéder au Japonais Osamu Motojima comme directeur général d'ITER Organization pour un mandat de cinq ans.

Basé à Saint-Paul-lez-Durance (Bouches-du-Rhône), le projet scientifique international qui regroupe sept pays (Chine, Corée, États-Unis, France, Inde, Japon, Russie) doit réaliser un démonstrateur de l'énergie de fusion.

Rosetta : les premiers résultats

Les premières mesures de l'instrument ROSINA de la mission Rosetta révèlent que le rapport deutérium/hydrogène de la comète 67P/Churyumov-Gerasimenko est fortement enrichi en deutérium. Ces résultats sont en désaccord avec les hypothèses qui attribuent une origine cométaire à l'eau présente dans l'atmosphère et les océans terrestres. Ils indiquent également que les comètes de la famille de 67P ne sont pas originaires d'une unique région, la ceinture de Kuiper : certaines pourraient provenir du nuage de Oort. Cette étude internationale, à laquelle participent des laboratoires rattachés au CNRS, à l'Université Toulouse III - Paul Sabatier, à l'UPMC, à l'UVSQ, à l'Université d'Orléans, à l'Université de Lorraine et à l'Université de Franche-Comté, avec le soutien du CNES, a été publiée dans *Science Express**

Les chercheurs souhaitent désormais continuer à décrypter la composition chimique et isotopique de la comète, notamment pour d'autres espèces gazeuses que l'hydrogène, comme les gaz rares ou l'azote. Ces mesures devraient permettre d'explorer en détail l'origine des éléments volatils sur Terre permettant l'apparition de la vie.

* Source : CNRS, 10/12/2014.

* 67P/Churyumov-Gerasimenko, a Jupiter Family Comet with a high D/H ratio, Altwegg K. *et al.*, *Science Express*, 10/12/2014.

Le CNRS dans le top 100
des principaux innovateurs
mondiaux

Pour 2014, le CNRS figure encore dans le classement des « Top 100 Global Innovators », établi par Thomson Reuters, aux côtés de grandes entreprises comme Arkema, BASF, Dow Chemical, DuPont, Novartis ou Saint-Gobain. Deux autres centres de recherche figurent dans ce classement de 2014 : le CEA et IFP Énergies nouvelles. Cette enquête prend en compte non

seulement le nombre de brevets, mais surtout leur qualité, mesurée à travers leur taux de succès (la différence entre les brevets déposés et ceux validés), leur portée internationale et leur influence (nombre de fois où un brevet d'origine est cité par d'autres demandeurs).

• <http://top100innovators.com>

Dans l'intimité d'une pile
à combustible

Des chercheurs du CEA, associés au CNRS et à l'Université Grenoble-Alpes, ont réussi pour la première fois à observer en 3D la couche ultrafine du polymère échangeur d'ions contenue dans les électrodes d'une pile à combustible, où se déroulent les réactions électrochimiques produisant de l'électricité. Les scientifiques ont développé un mode opératoire inédit, basé sur la microscopie électronique, afin d'étudier la structure de ce polymère à l'échelle nanométrique*. Pour voir le rendu 3D des particules de carbone recouvertes par le polymère, rendez-vous sur le site web du CEA**.

À terme, cette technique pourra servir à contrôler cet élément pour développer de nouveaux procédés ou de nouveaux modèles d'électrodes.

* Source : CEA, 30/10/2014.

* Lopez-Haro M., Guétaz L., Printemps T., Morin A., Escribano S. *et al.*, Three-dimensional analysis of Nafion layers in fuel cell electrodes, *Nature Communications* 5, article 5229, doi 10.1038/ncomms6229.

**www.cea.fr/le-cea/actualites/nafion-3d-143530

Saint-Gobain et le CNRS :
une unité de recherche
commune au Japon

Saint-Gobain, le CNRS et l'Institut japonais de science des matériaux (NIMS : National Institute for Materials Science) viennent d'inaugurer le laboratoire LINK (Laboratory for Innovative Key Materials and Structures). Cette unité de recherche internationale, implantée à Tsukuba au Japon, a vocation à développer de nouveaux matériaux pour des applications dans plusieurs activités industrielles de Saint-Gobain : céramiques, grains et poudres, cristaux, vitrage et abrasifs. C'est la première fois que Saint-Gobain et le CNRS créent une unité de recherche commune à l'étranger.

Les recherches du LINK porteront sur la création de nouveaux matériaux allant de la synthèse aux procédés de mise en forme et aux études des propriétés physico-chimiques, en relation étroite en France, avec l'Institut des sciences chimiques de Rennes (CNRS/ Université de Rennes 1/ ENSCR/INSA). Sur le plan scientifique, ces travaux seront fortement soutenus par les équipes du NIMS qui possèdent un savoir-faire unique dans la caractérisation structurale des matériaux et la modélisation de leurs propriétés.

Ce projet s'inscrit dans le programme de renforcement de la recherche amont de Saint-Gobain mis en œuvre en collaboration avec des universités et des instituts de recherche publics au niveau international pour augmenter les compétences du groupe et recruter de jeunes scientifiques de talent.

• Source : CNRS, 28/10/2014.

Après « Chimie et expertise » (et bien d'autres), le colloque « Chimie et cerveau » de novembre dernier est dorénavant en ligne !

La Fondation de la Maison de la Chimie vous invite ainsi à retrouver en vidéo tous ses colloques « Chimie et... », qui rencontrent à chaque fois un énorme succès.

• http://actions.maisondelachimie.com/nos_colloques_en_videos.html

Industrie

Changement de président
pour BASF France

Le 1^{er} décembre, **Olivier Homolle** a pris sa retraite après douze années d'une présidence synonyme de développement pour BASF en France, en Belgique et aux Pays-Bas, défendant avec passion la place d'une chimie créatrice d'avenir durable. Il a assuré en sus de nombreuses fonctions, portant haut les couleurs de la chimie et œuvrant au rapprochement entre les milieux industriel et scientifique : président de l'Union des Industries Chimiques (2010-12), président du Comité stratégique de filière Chimie et Matériaux créé en 2010, président de la Société Chimique de France depuis 2007.



Son successeur, **Xavier Susterac**, arrive à la direction française de l'un des plus grands groupes mondiaux, partenaire majeur de l'industrie et de l'agriculture de l'hexagone avec plus de 2 800 collaborateurs.

Diplômé de l'École de chimie de Strasbourg, il a rejoint le groupe BASF en 2010, après avoir exercé diverses fonctions chez Hoechst, puis Rohm & Haas.

• Source : BASF, 01/12/2014.

Vers la production biologique
directe de propylène

Après l'isobutène en 2010 et le butadiène en 2014, Global Bioenergies annonce avoir créé une souche prototype qui a permis la conversion de glucose en propylène à l'échelle du laboratoire. C'est la première fois que la production biologique directe de propylène a été décrite.

Avec une production annuelle de plus de 80 millions de tonnes et un marché supérieur à 100 milliards de dollars, le propylène est le deuxième produit de l'industrie pétrochimique après l'éthylène. Ce composé, au cœur de la fabrication de plusieurs matières plastiques (le polypropylène par exemple, obtenu jusqu'à présent exclusivement à partir de ressources fossiles, et principalement par craquage du pétrole) représente plus de la moitié des plastiques utilisés dans l'automobile.

Global Bioenergies est l'une des rares sociétés au monde et la seule en Europe à développer un procédé de conversion de ressources renouvelables en hydrocarbures par fermentation.

• Source : Global Bioenergies, 08/12/2014.

Livres



Quel futur pour notre alimentation ?

P. Feillet

165 p., 16 €

Éditions Quæ, 2014

Après *Nos aliments sont-ils dangereux ? 60 clés pour comprendre notre alimentation*, prix TerrEthique des lycéens 2013, Pierre Feillet nous propose un nouvel opus sur le futur de notre alimentation.

Quelques chiffres bien choisis alimentent un discours posé, équilibré, bien écrit, ce qui ne gêne rien, mais aussi sans concession vis-à-vis des principales affirmations qui, à force de répétitions, deviennent des vérités. Ces vérités révélées, parfois fantasmagiques, empoisonnent notre quotidien davantage probablement que notre alimentation.

Cet académicien (Académie des technologies et Académie d'agriculture de France) n'épargne pas non plus l'industrie agroalimentaire, qui privilégie souvent la publicité à la recherche d'innovations qui permettraient de nourrir les habitants de notre planète tout en préservant leur santé.

Pierre Feillet rappelle que Grecs et Romains de l'Antiquité (sans parler des inventifs chinois, ndlr) utilisaient abondamment des pesticides dangereux, comme du soufre et de l'arsenic. Ce qu'il montre aussi, c'est que les partisans du tout biologique « oublient » que les conditions de vie ont profondément changé dans nos pays comme dans l'ensemble du monde. L'accroissement de la population, son vieillissement et son urbanisation sont à l'origine de contraintes qu'il serait vain d'occulter. De même les exigences légitimes de confort de vie, de bien-être et donc des modes de consommation nouveaux (fruits et légumes divers et hors saison, produits carnés et laitages

sur les tables asiatiques...) devraient pouvoir être également répartis entre les populations. Enfin, le changement climatique (qu'il soit ou non d'origine anthropique) est une réalité qui pèse lourdement sur l'ensemble de l'accès aux ressources et l'organisation sociale...

« Les ressources en terre cultivable, en eau, en phosphates et en énergie sont limitées » est le titre d'un chapitre de cet ouvrage dans lequel l'auteur prône des « *agricultures durablement productrices* », un nouveau concept intégrant le contrôle raisonné de l'eau agricole et la diminution des pertes après récoltes, dont une partie significative est due à des micro-organismes, des rongeurs et ravageurs divers, et trop souvent, au gaspillage et au manque de discernement des hommes.

Sans nier les aspects négatifs d'une utilisation systématique de la chimie (engrais, pesticides, etc.), il est effectivement nécessaire de rappeler aussi bien les famines récentes comme en Irlande en 1860 et celles terribles que subissent toujours certains pays d'Afrique et d'Asie, que les maladies dues par exemple à la présence de parasites comme l'ergot de blé ou les ravages actuels du paludisme. Si la cupidité et l'absence de bon sens sont à l'origine des dégâts du DDT (aucun cas mortel par empoisonnement répertorié), c'est son usage déraisonnable « popularisé » par le film de Hitchcock, et de complexes raisons à la fois économiques, idéologiques et politiques qui sont responsables de millions de morts – surtout des enfants – depuis son interdiction.

Pierre Feillet traite aussi bien des OGM, des nanos dans les emballages alimentaires, etc. que de la disparition des abeilles. Il rappelle que de telles disparitions ont été observées bien avant l'avènement des pesticides de synthèse. En 1869, par exemple, la disparition de colonies à grande échelle est rapportée en Amérique, Australie et Europe. Les pesticides de synthèse ne sont pas non plus responsables des disparitions observées en 1950 et en 1980, respectivement dues à une bactérie et à un acarien. Or, une task force internationale d'une cinquan-

taine de scientifiques « indépendants » publie dans *Environmental Science and Pollution Research* (juin 2014) une étude très bien menée sur l'érosion globale de la biodiversité d'une dizaine d'espèces dont les pollinisateurs. Partant de l'hypothèse de la responsabilité des néonicotinoïdes*, elle aboutit à la conclusion... de leur responsabilité. La disparition des colonies est à nouveau avérée, mais ses causes sont probablement multifactorielles : responsabilité certes de l'enrobage des graines par des néonicotinoïdes, mais aussi effet de la diversification des pathogènes et de la raréfaction des plantes productrices de pollen et de nectar, entre autres phénomènes dont le poids relatif est inconnu. Comme le souligne l'auteur, interdire – temporairement – les trois agents incriminés serait acceptable sous réserve du financement d'études destinées à approfondir la question et rechercher des alternatives à leur utilisation... C'est-à-dire appliquer, strictement selon la loi, le principe de précaution.

En conclusion, 165 pages de raison, sans parti pris, que tous devraient lire, quelles que soient leurs options personnelles *a priori*.

Rose Agnès Jacquesy

* Un rapport de décembre 2014 semble confirmer que les « antinéonicotinoïdes » ont activement participé à l'action menée contre ces composés, action largement relayée par certains hebdomadaires français en juin 2014.



Chimie générale Tout le cours en fiches Licence, PAES, CAPES

A. Sevin (dir.)

510 p., 33 €

Dunod, 2012

Cet ouvrage réalise la synthèse en 187 fiches des nombreux domaines abordés par la chimie générale lors des premières années d'études supérieures. Les bases de cette discipline sont ainsi développées au sein des neuf chapitres suivants : L'atomistique ; La liaison chimique ; La forme des molécules ; La thermodynamique ; Les états de la matière ; Les équilibres en solution ; La cinétique chimique ; Les méthodes d'analyse telles que les spectroscopies UV, IR et Raman ; La matière molle.

Chaque chapitre est constitué de dix à vingt fiches, chacune étant traitée en une double page très illustrée et enrichie par des exemples et des conseils méthodologiques. Il est important de noter les renvois réalisés pour naviguer aisément d'une fiche à l'autre. Quelques fiches sont



Chimie et expertise Sécurité des biens et des personnes

M.-T. Dinh-Audouin, D. Olivier, P. Rigny (coord.)

292 p., 25 €

EDP Sciences, 2015

Derrière les enquêtes policières (crimes, fraudes...) se trouve une réalité scientifique impressionnante qui bénéficie des progrès techniques de la chimie analytique. Les laboratoires de la Police, de la Gendarmerie ou de l'INERIS développent ainsi de nouvelles méthodes d'investigation permettant aux tribunaux de résoudre des questions complexes.

Cet ouvrage de la collection « L'Actualité Chimique-Livres » fait suite au colloque de la série « Chimie et... » de la Fondation de la Maison de la Chimie ; il sera prolongé par la publication de *Chimie et expertise, santé et environnement* (voir p. 6).

Vient de paraître !

complétées par des encadrés dédiés à une application industrielle (le nylon 6-6, les solvants dans les peintures...). En outre, nous relevons avec plaisir que les auteurs ont enrichi l'ouvrage par quelques aspects historiques de la chimie (découverte de la classification périodique, origine du feuillet α , équation de Michaelis-Menten...). De plus, en fin de chapitre, les étudiants sont amenés à s'auto-évaluer grâce à la présence de questionnaires à choix multiples, d'exercices et de leurs corrigés commentés. Enfin, un premier chapitre nommé « La boîte à outils du chimiste » définit d'une part les concepts de molécule, de mole et de leur convention de représentation, et rappelle d'autre part les objets mathématiques nécessaires aux développements de calculs dans le cadre de notre discipline.

Par la richesse de son contenu et par sa structuration, cet ouvrage s'adresse aux étudiants en licence de sciences de la matière ou de sciences de la vie, à ceux abordant les études de santé (PAES, concours paramédicaux) et aux élèves des classes préparatoires. Nous le recommandons aussi vivement aux candidats aux concours de l'enseignement (CAPES de physique-chimie).

Florence Boulc'h



Les produits chimiques au quotidien

Académie des technologies

94 p., 15 €

EDP Sciences, 2014

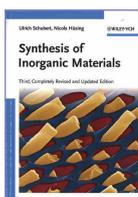
Effeuer nos produits quotidiens sous l'angle de la chimie, faire la part entre les produits dits naturels et les autres, nous donner, de manière synthétique, les éléments pour mesurer le rapport

utilités/risques des produits qui nous entourent quotidiennement, aller au-delà des idées reçues et loin des passions, remettre à sa juste place la chimie avec ses aspects positifs et négatifs.

Un rappel de ce que l'on appelle produits chimiques, d'où ils viennent, ce qu'ils deviennent, et en annexe une série de familles de produits chimiques utilisés quotidiennement sont analysés.

Voilà ce qu'un groupe de travail, sous l'égide de l'Académie des technologies, a réalisé pour chacun d'entre nous. Un opus facile à lire, à glisser dans sa poche avant toute controverse !

Marie-Claude Vitorge



Synthesis of inorganic materials (3^e ed.)

U. Schubert, N. Hüsing

370 p., 60 £

Wiley-VCH, 2012

Ce livre en est à sa 3^e édition, avec des apports pertinents et nouveaux dans la synthèse des matériaux inorganiques incluant les matériaux hybrides organo- et biominéraux. Il prend d'autant plus d'importance que la synthèse des matériaux et les procédés qui y sont associés sont en première ligne pour répondre aux enjeux scientifiques et technologiques liés aux économies d'énergie dans toute la chaîne de valeurs, depuis l'extraction minière jusqu'aux opérations de recyclage, en tenant compte des impacts environnementaux et de la pénurie de matières premières qui résultent de gisements en voie d'épuisement ou de difficultés géopolitiques (e.g. les terres rares).

Le premier pas à franchir est bien sûr de faire le choix d'une synthèse et d'un

procédé qui résulteront de compromis entre différents paramètres comme (sans être exhaustif) la faisabilité industrielle, le coût en énergie et en matières premières, l'aspect critique des constituants, leur recyclabilité, leur toxicité, etc..

Le livre tel qu'il a été construit est très pédagogique car il passe en revue la plupart des méthodes de synthèse et de mise en forme des matériaux inorganiques et hybrides, en se focalisant plus particulièrement sur la chimie des substances utilisées et des produits recherchés. Les concepts sont mis en avant sans entrer dans le détail des mécanismes et le lecteur n'est pas inondé de formules. Après chaque chapitre se trouvent des informations détaillées dans des références récentes et très bien choisies. Dès lors que l'on parle de matériaux sont présentes à l'esprit leurs propriétés chimiques, physico-chimiques et physiques qui conduiront à fabriquer un objet pour une application spécifique. C'est la fonction qui définit le matériau. Pour inviter le lecteur à s'appropriier l'ouvrage et aiguïser sa curiosité, qu'il soit étudiant en master, ingénieur, doctorant ou chercheur en chimie, en physique ou même en biomatériaux, les auteurs illustrent leur démarche par des exemples très variés montrant l'utilité des matériaux préparés pour des applications bien ciblées.

Une de leurs idées maîtresses est de faire découvrir par exemple qu'un choix approprié de précurseurs et des conditions de synthèse utilisées est crucial pour conduire à des matériaux ayant une nano-/microstructure et une composition adéquates pour obtenir une propriété désirée. Ils mettent en exergue l'utilisation de précurseurs moléculaires et on voit bien l'évolution des concepts de chimie douce et supramoléculaire pour construire par exemple des édifices poreux d'une grande gamme de tailles à architectures complexes et/ou hiérarchiques.

Il est bien établi que les propriétés des matériaux dépendent non seulement de leur composition chimique, de leur structure cristallographique et des défauts qui leur sont associés, mais également de la taille des grains, de leur forme et des nano-/microstructures qui en résultent, comme le montrent certains exemples donnés dans l'ouvrage.

Le chapitre sur les nanomatériaux, bien que relativement exhaustif, souligne l'importance des effets de taille, de surface et d'interface pour observer de nouvelles propriétés. Notons que les développements récents de la chimie en fluide supercritique combinés à la microfluidique, non abordés dans cet ouvrage, permettent d'accéder à des grains nanométriques très bien cristallisés de tailles et de formes parfaitement contrôlées (e.g. « quantum dots »).

Jean Etourneau

27^e Prix Roberval

Des œuvres pour comprendre la technologie

- Lauréat Enseignement supérieur : *Le risque radioactif. Devenir des radionucléides dans l'environnement et impacts sur la santé* (J.-C. Amiard, Lavoisier).

- Lauréat Grand public : *Voyager dans l'espace* (Y. Nazé, CNRS Éditions).

- Coup de cœur des médias : *Les grandes expériences scientifiques à Paris, du baromètre de Pascal au Cyclotron du Collège de France* (F. Borel, Parigramme).

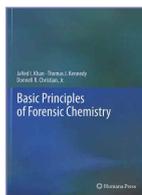
À noter parmi les finalistes sélectionnés :

- Catégorie Enseignement supérieur : *Concevoir et réaliser des expériences de physique. Initiation à la recherche. Application aux TIPE, TPE et MPS. Projets L1 et L2* (F. Petitot-Gosgnach, De Boeck).

- Catégorie Jeunesse : *Au labo, les débrouillards!* (Y. Bergeron, Bayard Canada) et *Lucie contre la pollution* (C. Taillandier, C Productions chromatiques).

• Pour en savoir plus : <http://prixroberval.utc.fr>





Basic principles of forensic chemistry
J.I. Khan, T.J. Kennedy, D.R. Christian Jr
353 p., 74,85 €
Humana Press, 2012

Contrairement à ce que pourrait laisser penser le titre du livre, celui-ci ne traite pas de toutes les applications de la chimie en criminalistique, mais surtout de la problématique liée aux produits stupéfiants. Les auteurs présentent cependant quelques aspects généraux du fonctionnement d'un laboratoire de criminalistique et des contraintes imposées aux experts.

La première partie, « Introduction to forensic chemistry », est surtout l'occasion pour les auteurs de faire des rappels de chimie. Après une introduction, sont abordées les investigations scientifiques et criminalistiques et la structure atomique et moléculaire. Enfin, cette première partie se termine par des rappels de chimie organique.

La seconde partie, « Tools of forensic chemistry », présente les différentes problématiques associées aux stupéfiants : grandes classes de produits, problèmes de dépendance, mais également textes législatifs en vigueur aux États-Unis. Sont également rapidement abordés dans ce chapitre la problématique des témoignages au cours d'un procès, l'ensemble des procédures à suivre par un expert et la nécessité de traçabilité des actions réalisées sur un échantillon. Puis les tests colorimétriques et microcristallins utilisés pour l'identification de produits inconnus sont décrits. Les auteurs indiquent clairement leur préférence pour ces tests au regard de leur rapport performance/coût. Enfin, le chapitre se termine par les méthodes de préparation d'échantillon.

Bien que cela ne fasse pas partie des méthodes de choix des auteurs de l'ouvrage, l'usage de techniques analytiques est tout de même évoqué. Les différentes techniques de chromatographie et l'utilisation de la spectrométrie de masse sont présentées. Ce chapitre se termine par les techniques spectrométriques et les méthodes de préparation d'échantillon.

La troisième partie est consacrée à l'étude des grandes familles de stupéfiants. Pour chaque famille, les auteurs présentent les origines, les possibilités de synthèse ou d'extraction et les différents dérivés. Les méthodes d'analyse sont également indiquées, de l'observation optique au test colorimétrique, en terminant par les méthodes séparatrices ou spectrométriques.

La partie quatre est consacrée aux laboratoires clandestins avec dans un premier temps une description des différentes



© Geneviève Anhoury.

La nuit du vivant : voyage au cœur de la pourriture

Où se trouve la pourriture dans notre quotidien ? Dans le pain, la viande, le fromage et le vin... mais pas seulement. Elle est aussi présente dans le processus de production des antibiotiques par exemple. Étonnante et indispensable, la pourriture est bien plus présente dans le vivant que ce que l'on pense habituellement.

C'est dans ce monde vivant étrange et fascinant, souvent mis au rebut et occulté, que nous propose de plonger la série documentaire scientifique (21 épisodes d'environ 3 min) diffusée par Universcience.tv, la « première webTV scientifique hebdomadaire » lancée en 2010. Des images exceptionnelles sur un univers rarement exploré sont portées par la voix envoûtante de Denis Lavant. Geneviève Anhoury a collaboré avec de nombreux chercheurs pour réaliser cette série coproduite par Ex Nihilo et CNRS Images.

• www.universcience.tv

méthodes de synthèse. Afin de ne pas permettre la reproduction des synthèses évoquées, certaines étapes sont décrites sommairement ou volontairement omises. Les auteurs insistent aussi sur la dangerosité liée au laboratoire clandestin et la nécessité de la formation des forces de l'ordre. Cette partie se termine par les méthodologies qui peuvent être utilisées pour déterminer la nature des produits saisis, en particulier celle des réactifs nécessaires à la synthèse de certains stupéfiants.

Le livre s'achève par une série de questions permettant au lecteur d'éprouver les connaissances acquises par la lecture des différents chapitres.

Après quelques rappels de chimie de base et une présentation de l'emploi de la chimie en criminalistique, ce livre se consacre surtout à la présentation de la recherche et de l'identification de produits stupéfiants lors d'opérations de police technique et scientifique. Par une approche simplifiée des notions de chimie, il est plutôt destiné à un public non averti désireux de se familiariser avec les problématiques d'identification des produits stupéfiants. Toutefois, les nombreuses références bibliographiques permettront à celui qui le souhaite d'approfondir ses connaissances. Le lecteur devra également garder à l'esprit que la démarche (ainsi que la législation) présentée est typiquement américaine et qu'elle ne peut pas être intégralement appliquée en France.

Bertrand Frère

À signaler



La chimie dans le sport

C. Agouridas, J.-C. Bernier, D. Olivier, P. Rigny
120 p., 12 €
Collection Chimie et... Junior
EDP Sciences/Fondation de la Maison de la Chimie, 2014

Histoire de la chimie en 80 dates

A. Sevin, C. Dezarnaud Dandine
192 p., 25 €
Vuibert, 2014

Les enjeux des nouveaux matériaux textiles

C. Browaey
216 p., 59 €
EDP Sciences, 2014

Regards croisés entre Occident et Asie sur le développement responsable La chimie à l'épreuve de la sagesse

M.-T. Dinh-Audouin, O. Dubigeon
280 p., 29 €
Les impliqués Éditeur, 2014

Risque chimique au laboratoire (2^e ed.) Guide à l'usage des médecins du travail et des manipulateurs

I. Lagny
190 p., CD-Rom inclus, 18,30 €
Éditions de l'École polytechnique/
Ellipses, 2014

Bulletin de l'Union des professeurs de physique et de chimie (« Le Bup »)

La rédaction de L'Actualité Chimique a sélectionné pour vous quelques articles.



N° 969 (décembre 2014)

- L'enseignement du modèle de Lewis de la liaison covalente au lycée, par C. Ducamp et A. Rabier.
- Initiation aux sciences et techniques dès le plus jeune âge ?, par A. Robert.
- Informatique et cinétique chimique, par C. Aronica et F. Lorrain.
- Étude expérimentale du mouvement brownien d'une particule colloïdale, par P. Maurer, J. Ferrand, M. Leocmach et T. Gibaud.
- Les olympiades nationales de la chimie. Élaboration de protocole en chimie, par C. Vilain, J. Calafell, J.-B. Rota, J. Drouin, M. Schwing, L. Louis, S. Boucquemont, C. Abderrahmen, E. Travaillet et L. Krivine.

Sommaires complets, résumés des articles et modalités d'achat sur www.udppc.asso.fr

26-27 janvier 2015 

Journées Analyse industrielle

Lyon

• elodie.devers@axelera.org

2 février 2015

Colloque « Innovations thérapeutiques »

Paris

Thème : Quelles stratégies pour dynamiser la mise au point de nouveaux médicaments ?

• www.college-de-france.fr/site/bernard-meunier/course-2014-2015.htm

4-6 février 2015 

22^e Journées Jeunes chercheurs

Paris

Thème : Biology and chemistry: a permanent dialogue.

• www2.sct-asso.fr/form.php?langue=french&cle_menus=1187970162

5 février 2015 

29^e Forum Horizon Chimie

Paris

• www.horizon-chimie.fr

6-7 février 2015 

Village de la chimie 2015

Paris

• www.villagedelachimie.org

11 février 2015 

Chimie et expertise

Santé et environnement

Paris

Dans le cadre des colloques « Chimie et... » à la Maison de la Chimie (voir p. 6).

• <http://actions.maisondelachimie.com/index-p-colloque-i-30.html>

25-27 février 2015

EMR 2015

Energy & materials research conference

Madrid (Espagne)

• www.emr2015.org

5-6 mars 2015

ESPC 2015

2nd European sustainable phosphorus conference

Berlin (Allemagne)

• <http://phosphorusplatform.eu/conference/esp2015.html>

8-13 mars 2015 

ContaSed 2015

Contaminated sediments: environmental chemistry, ecotoxicology and engineering

Ascona (Suisse)

• <http://contased.org>

15-18 mars 2015

Frontiers in medicinal chemistry

Marburg (Allemagne)

• www.gdch.de/index.php?id=2526

17 mars 2015 

Journée de printemps DCO 2015

Paris

• www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/journee_printemps_dco_2015.pdf

17-18 mars 2015 

Recycling 2015

A challenge for chemistry

Metz

• www.ffc-asso.fr/colloques/recycling-2015

17-20 mars 2015 

XXXI^e JIREC

Journées de l'innovation et de la recherche pour l'enseignement de la chimie

Poitiers

Thème : Formuler en chimie.

• JC.Mougenel@uha.fr

22-26 mars 2015

Chemistry of natural resources

249th ACS National meeting

Denver (CO, États-Unis)

• www.acs.org/content/acs/en/meetings/spring-2015.html

2 avril 2015

Journée nationale de l'ingénieur

Paris

• www.iesf-jni.org

8 avril 2015 

SCT spring one-day thematic symposium

Paris

Thème : Chemical biology: Bioorthogonal chemistry contributing to molecular therapeutic innovation.

• www.sct-asso.fr

26-30 avril 2015 

EuroFillers & Polymer blends 2015

Montpellier

• <http://eurofillerspolymerblends2015.mines-ales.fr>

11-15 mai 2015

E-MRS (European Materials Research Society) Spring meeting 2015

Lille

• www.emrs-strasbourg.com

17-22 mai 2015

EPF (European Polymer Federation) 7th summer school

Gargnano (Italie)

Thème : Polymers at interfaces and surfaces.

• <http://aim.it/eng>

24-28 mai 2015

EUPOC 2015

Conduction polymeric materials

Gargnano (Italie)

• www.gfp.asso.fr/events/eupoc-2015-conducting-polymeric-materials

26-29 mai 2015 

GECat 2015

Réunion du Groupe d'étude en catalyse

Obernai

• www.gecat.fr/spip.php?rubrique47

1-5 juin 2015

SVTM 2015

Semaine du vide et des traitements des matériaux

Saint-Étienne

• www.svtm.eu

1-6 juin 2015

Science & you 2015

Nancy

Science & you 2015 marquera les dix ans des Journées Hubert Curien (JHC), colloque international réunissant des experts de la médiation des sciences.

• www.science-and-you.com

4-9 juillet 2015 

SCF'15

Chimie et transition énergétique

Lille

• www.societechimiquedefrance.fr/congres/scf-15

Vous trouverez de nombreuses autres manifestations sur le site de la SCF : www.societechimiquedefrance.fr, rubrique Manifestations.

Disparition de Jean-Baptiste Donnet et Jacques Metzger



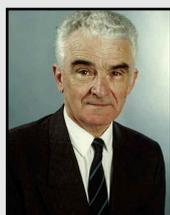
C'est avec une grande émotion que nous avons appris en décembre dernier le décès de **Jean-Baptiste Donnet**.

Auvergnat de naissance, il était diplômé de l'ENSCS, qui de Clermont-Ferrand retourna en 1945 à Strasbourg. Toute sa carrière scientifique se déroula ainsi en sa terre d'adoption, l'Alsace, d'abord en tant que chercheur CNRS à Strasbourg à ce qui allait devenir l'Institut Charles Sadron, puis à Mulhouse à partir de 1953.

Fondateur et directeur d'une unité propre du CNRS, le Centre de recherches sur la physico-chimie des surfaces solides (CRPSS), directeur de l'ENSC Mulhouse et président fondateur de l'Université de Haute-Alsace, ses travaux séminaux sur les noirs de carbone, reconnus par la communauté scientifique internationale, lui ont valu le Grand Prix scientifique de l'Académie des sciences ainsi que de nombreuses distinctions internationales.

Jean-Baptiste Donnet fut président de la SCF de 1989 à 1994. Si, pour l'anecdote, il a négocié la vente au Département de la Dordogne de la grotte des Eyzies, héritée de Joseph-Achille Le Bel, son mandat fut marqué par le lancement du débat sur la nécessité d'un ensemble cohérent de publications en chimie à l'échelle européenne, toute première étape de la naissance de ChemPubSoc Europe.

Commandeur de la Légion d'honneur et de l'Ordre national du mérite, il fut le doyen de la première promotion de Membres distingués de la SCF et reçut son diplôme en compagnie de Jean-Marie Lehn lors d'une émouvante cérémonie à Mulhouse le 20 juin dernier.



C'est aussi avec une grande tristesse que nous avons appris la disparition de **Jacques Metzger**, décédé en novembre dernier.

Originaire des « Vosges de l'intérieur », Jacques Metzger, passionné dès son jeune âge par l'expérimentation grâce à son père qui avait un petit laboratoire de chimie, entre à l'ENSIC : il obtient en 1943 son diplôme d'ingénieur et y soutient sa thèse de doctorat en 1948. Si sa carrière universitaire débute à Nancy, avec un détour par l'Université de la Sarre en tant que maître de conférences, il est nommé en 1952 dans les mêmes fonctions à la Faculté des sciences de Marseille. Avec cette migration vers le sud, il y imprimera sa marque par le développement d'une véritable école ouverte à un enseignement moderne de la chimie et une recherche en chimie

organique des hétérocycles faisant appel aux nouveaux concepts introduits par les écoles américaine et britannique, tout en développant – ENSIC oblige – l'association chimie de synthèse et procédés.

Cette dernière approche l'a conduit en compagnie d'André Guillemonat à la création de l'Institut de pétrochimie et de synthèse organique industrielle (IPSOI), une école d'ingénieurs spécialisée dans le développement des procédés de synthèse organique industrielle, devenue ensuite l'École nationale supérieure de synthèse, de procédés et d'ingénierie chimique d'Aix-Marseille (ENSSPICAM) dont il a assumé la direction jusqu'à sa retraite, nouvelle école intégrée en 2004 à l'École centrale de Marseille.

Officier de la Légion d'honneur et de l'Ordre national du mérite, Jacques Metzger fut à deux reprises président de la Société Chimique de France (1984-1985 et 1986-1988). Ce fut le dernier président de la SCF, devenue, à la suite de son action pour la fusion de la SCF avec la Société de Chimie Physique, la Société Française de Chimie. Trois ans plus tard, il devenait le deuxième président de cette nouvelle entité, redevenue depuis Société Chimique de France...

Avec tous les membres de la SCF qui ont connu ces deux personnalités, le Bureau de la SCF s'associe à la peine de leurs familles et amis en ces moments douloureux.

La seconde promotion des « Membres distingués »

Le 24 juin 2013, le Conseil d'administration avait entériné le projet des « Membres distingués », destiné à récompenser chaque année des membres de la SCF ayant contribué au rayonnement de la chimie et au développement d'actions impliquant la SCF. Ils sont répartis en membres distingués junior (âgés de moins de 45 ans), nommés pour cinq ans, et membres distingués senior (plus de 45 ans). Sur la base de propositions des entités opérationnelles, la promotion 2014, établie par le Bureau et présentée en Conseil d'administration le 2 décembre dernier, comprend 25 membres distingués senior et 15 membres distingués junior qui sont respectivement :

• Membres distingués senior

Didier Astruc (Pessac), Jean-Claude Bernier (La Flotte), Bernard Bigot (Saint-Didier au Mont d'Or), Bruno Bujoli (Nantes), Olivier Chavignon (Clermont-Ferrand), Janine Cossy (Paris), Daniel Duprez (Poitiers), Danielle Fauque (Paris), Alain Fuchs (Paris), André Gilles (Toulouse), Roger Guillard (Dijon), Jean-Alex Laffitte (Pau), Maurice Leroy (Strasbourg), Philippe Mackiewicz (Aix-en-Provence), Jean Martinez (Montpellier), Yoichi Nakatani (Strasbourg), Jean-Pierre Pascault (Villeurbanne), Michel Pérez (Toulouse), Gérard Pourcelly (Montpellier), Stéphane Quideau (Talence), Françoise Rouquérol (Marseille), Alain Tressaud (Pessac), Bernard Valeur (Paris), Virginie Vidal (Paris), Marie-Claude Vitorge (Paris).

• Membres distingués junior

Nicolas Blanchard (Niffer), Béatrice Boussand (Sainte-Foy-lès-Lyon), Thibaud Cantat (Issy-les-Moulineaux), Rodolphe Clérac (Gradignan), Yohann Coquerel (Marseille), Karine Costuas (Rennes), François-Xavier Felpin (Nantes), Emmanuel Flahaut (Toulouse), Vincent Gandon (Arpajon), Emmanuel Maisonhaute (Châtillon), Bastien Nay (Aubervilliers), Andreea Pasc (Heillecourt), Damien Quémener (Montpellier), Guillaume Rogez (Schiltigheim), Sébastien Ulrich (Montpellier).

Le Bureau de la SCF

UMR CNRS 8181

Catalyse et de Chimie du Solide pour l'Energie, l'Environnement et le Développement Durable

UCCS

L'UCCS soutient l'organisation du Congrès de la Société Chimique de France à Lille du 4 au 9 juillet 2015.

La catalyse hétérogène

Le mot catalyse a été proposé par Berzelius en 1835 pour rendre compte de l'amélioration significative mais insoupçonnée de réactions très diverses et sans lien entre elles. Il signifie « accélération (cata-) d'une coupure (-lyse) », où il faut comprendre qu'il s'agit de la coupure d'une liaison, ce qui est généralement l'étape initiale d'une réaction chimique. On estime que plus de 95 % des molécules synthétisées ont vu au moins une fois un catalyseur, quelle qu'en soit la nature.

Dressons d'abord le portrait d'un catalyseur. En premier lieu, il modifie la vitesse de la transformation d'une molécule en diminuant la barrière d'activation de cette dernière (cinétique catalytique). Par conséquent, la température de réaction pourra être fortement abaissée ; on parle alors d'activité catalytique. En dépollution automobile, un catalyseur au palladium permet ainsi d'oxyder le monoxyde de carbone CO à une température proche de l'ambiante, au lieu de 500-600 °C en son absence. Une autre caractéristique essentielle du catalyseur est sa sélectivité : si plusieurs réactions sont possibles, il favorise l'une plus que d'autres. Cet effet d'orientation vers la production d'une molécule donnée (catalyse sélective) est finalement le plus important aujourd'hui dans nos sociétés actuelles où l'on veut, à partir de gaz, de pétrole, voire de biomasse, obtenir par exemple du propane mais pas du propène, ou vice-versa selon l'application désirée (énergie ou polymérisation), encore le mélange cyclohexanol/cyclohexanone (qui conduira au Nylon®), mais pas le benzène par oxydation du cyclohexane, etc. La purification d'un milieu ambiant en éliminant seulement les molécules nocives est un autre exemple. Enfin, on retrouve après la réaction le catalyseur « inchangé » et donc réutilisable. En réalité, pour chaque molécule transformée, le catalyseur subit un cycle le ramenant à son état initial. Entre l'état initial (molécules de réactif) et final (molécules de produit), ses sites actifs participent bel et bien à cette réaction en établissant des liaisons faibles de façon temporaire.

Les milieux réactionnels comme les catalyseurs peuvent se trouver dans les trois états de la matière – gazeux, liquide, solide – et selon leur état relatif, on a affaire à deux types principaux de catalyse (figure 1). La catalyse hétérogène met en présence un catalyseur solide (principalement des oxydes ou des métaux) et des réactifs à l'état gazeux ou liquide. Plus rarement, mais en cours de développement, le catalyseur peut être en phase liquide non miscible avec le liquide où se trouvent les réactifs (catalyse par transfert de phase). L'avantage principal de la catalyse hétérogène est que la récupération des molécules obtenues est aisée et que le catalyseur est « recyclé » en continu [1]. Dans le cas des catalyses homogènes, le catalyseur est soluble dans la phase réactionnelle. L'immense majorité des réactions de catalyse homogène se déroule en phase liquide

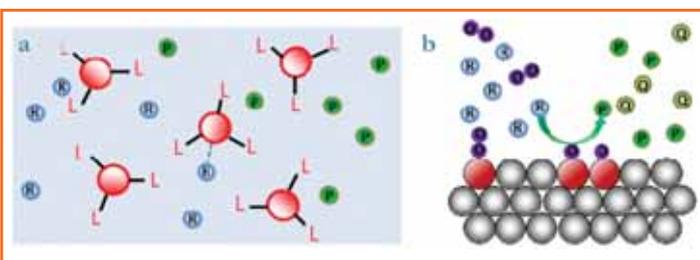


Figure 1 - Schéma très simplifié d'interactions entre molécules de réactif R et catalyseur pour donner un produit P ou des produits P + Q.

a) catalyse homogène en phase solvant : le catalyseur est un ensemble atome activateur (R, P, Q, O₂ en phase gazeuse ; cas où R = CH₄). À gauche, le dioxygène est simplement adsorbé et conduirait plutôt à l'oxydation totale CH₄ + O_{2surf} → CO₂ (+ de l'eau) ; au milieu, il est adsorbé dissociativement (O₂ → 2 O_{surf}), d'où la réaction sélective CH₄ + O_{surf} → CO (+ de l'hydrogène) (stœchiométries non respectées).

dans un solvant (parfois l'eau). S'il est plus difficile de séparer le catalyseur du milieu réactionnel, les cycles catalytiques sont beaucoup plus rapides qu'en catalyse hétérogène et la sélectivité est très grande. Un cas particulier est la catalyse enzymatique [2-3], qui se déroule à basse température (25-40 °C), y compris dans les organismes vivants. Les catalyseurs sont des enzymes de masse moléculaire très grande et de structure très complexe, et les molécules à transformer sont également beaucoup plus complexes que celles des réactions non enzymatiques [2].

Nous nous limiterons ici à la production par catalyse hétérogène. Le premier exemple le plus emblématique est la synthèse industrielle de l'ammoniac NH₃ par Haber et Bosch en 1913 sur un catalyseur au fer, permettant la fabrication en masse d'engrais synthétiques qui ont contribué fortement à améliorer l'ordinaire des populations... Actuellement, l'ajout d'un catalyseur aux réactifs répond aux préoccupations de « chimie durable », car c'est un excellent moyen de dépenser moins d'énergie (pas besoin de chauffer fortement) tout en générant beaucoup moins de sous-produits (nocifs ou non) et de déchets non valorisables. Les applications, tant en production de molécules, voire de matériaux (certains polymères comme le polyéthylène ou le polypropylène par exemple), qu'en protection ou remédiation de l'environnement, se chiffrent par milliers et les types de réaction catalysées (hydrogénations, désulfurations, oxydations...) par dizaines.

Prenons un exemple dans le domaine de la chimie lourde. La production d'une fibre textile élasthanne comme le Lycra® (ou Spandex® dans les pays anglo-saxons), bien connue pour ses propriétés d'élasticité (maillots de bain, sous-vêtements...), selon le procédé mis au point par DuPont, nécessite quatre étapes principales catalysées par quatre catalyseurs différents (figures 2 et 3). La molécule initiale est tout simplement le gaz n-butane C₄H₁₀, un des produits légers obtenu par raffinage du pétrole (avec le propane). Il est oxydé par l'air en anhydride maléique (C₄H₂O₃) (103 kilotonnes produites en Europe en 2013) dans un premier réacteur, en présence du catalyseur solide (VO)₂P₂O₇ (pyrophosphate de vanadyle, l'ion vanadyle s'écrivant VO²⁺). Dans les procédés antérieurs, on faisait réagir, sur un catalyseur à base d'oxyde de vanadium (V₂O₅), le benzène C₆H₆, beaucoup plus coûteux et plus nocif, dont la transformation en anhydride maléique faisait perdre deux atomes de carbone sous forme CO₂. Après séparation et purification, l'anhydride maléique est réduit par le dihydrogène H₂ en tétrahydrofuranne C₄H₈O (THF) en phase gazeuse dans un deuxième réacteur, en présence d'un catalyseur métallique, du rhénium en très petites particules déposées sur alumine γ-Al₂O₃. Puis le THF est polymérisé en poly(tétraméthylène éther) glycol HO-(CH₂)₄O-(CH₂)_n-OH (ou PTMO, polytétraméthylène oxyde) en présence d'acides forts dans un troisième réacteur. Les

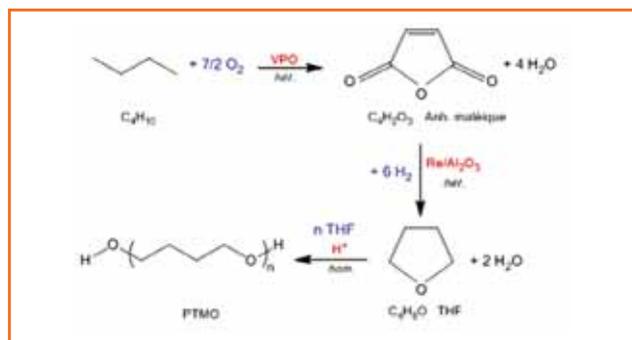


Figure 2 - Formation du PTMO par trois réactions successives sur des catalyseurs différents (en rouge) (hét. : hétérogène ; hom. : homogène).

Les trois types de catalyseurs solides et les réactions associées.

*Type de liaison dans le solide.

*Liaison métallique	Liaisons ionocovalentes	Liaisons ioniques
Chimisorption énergétique de H ₂ , O ₂ , CO, N ₂ ...		Pas de chimisorption
MÉTAUX	OXYDES IONOCOVALENTS	OXYDES IONIQUES
métaux de transition Fe, Co, Ni, Cu... massiques : Ni, Fe, Co, et/ou sur support : Pd, Pt, Rh, Ru...	oxydes de métal de transition, oxydes, sulfures, sels NiO, ZnO, MnO ₂ , V ₂ O ₅ , VOPO ₄ , Bi ₂ MoO ₆ , WO ₃ ... MoS ₂ , Co ₃ S ₈ ...	acides (basiques) : B ₂ O ₃ , CaO, TiO ₂ , ZrO ₂ , ThO ₂ , sulfates, phosphates, zéolithes, hétéropolyacides, échangeurs d'ions
RÉACTIONS :		
Hydrogénations diverses, synthèse et oxydation de NH ₃ , hydrogénolyses, dépollution, etc.	Oxydations totales ou ménagées, synthèse du méthanol, désulfurations, déshydrogénations oxydantes (d'alcane, d'alcools), dépollution, etc.	Isomérisations, craquage, alkylations, oligomérisations, polymérisations, déshydratations, transfert d'H, etc.

groupes hydroxyle réagissent enfin avec un polymère diisocyanate par une polymérisation d'addition en présence d'un quatrième catalyseur, par exemple le triéthylène diamine (C₆H₁₂N₂) (figure 3). Le polymère élasthanne obtenu ainsi comporte une partie souple apportée par le polymère glycol et une partie rigide apportée par le polydiisocyanate. Il est ensuite converti en fibres par diverses techniques comme le « dry spinning » (filage à sec).

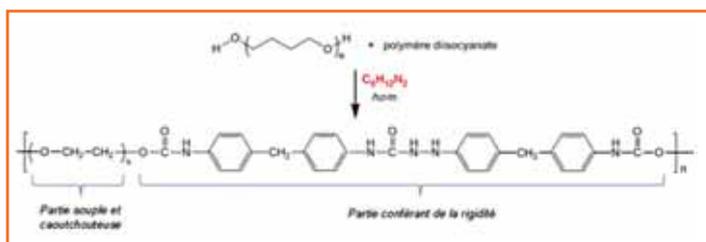


Figure 3 - Formation de polymères Lycra® (type Spandex®).

On peut noter que le Lycra® a été fabriqué par DuPont dès 1959, mais en mettant en œuvre trois réactions pour arriver au THF (C₂H₂ + HCHO → OHCH₂-CH=CH-CH₂OH - procédé Reppe sous pression, puis OHCH₂-CH=CH-CH₂OH + 2 H₂ → OHCH₂-(CH₂)₂-CH₂OH, et enfin déshydratation en THF sur une résine acide échangeuse d'ions). Partir du n-butane qui est très bon marché et très peu dangereux en comparaison de l'acétylène s'est révélé beaucoup plus intéressant. Le procédé le plus récent, qui comporte une étape de moins et est plus sélectif, est donc une façon « plus verte » de produire le Lycra®.

Comme des liaisons sont temporairement établies entre la molécule de réactif et le site actif afin que ce réactif devienne le produit, il est normal que l'efficacité en catalyse soit avant tout liée aux propriétés chimiques des solides catalytiques utilisés. Les trois grandes classes de catalyseurs agissent en surface par leurs propriétés métalliques, ou redox dans le cas des oxydes de métaux de transition [4], ou acido-basiques (les zéolithes par ex.) (voir tableau).

Pour la réduction par H₂ de l'anhydride maléique en THF, on utilise donc les propriétés d'activation des petites molécules (H₂, O₂, N₂ pour hydrogénation, oxydation, nitration, etc.) de la surface des métaux. On a intérêt à ce que la taille des particules soit la plus petite possible (de l'ordre de quelques nanomètres), de sorte que les atomes de surface soient très déstabilisés et prompts à former des liaisons avec, ici, l'hydrogène. Pour la même raison les particules cherchent à s'agglomérer (notion de frittage). Pour les garder de taille nanométrique il faut un support (ici l'alumine gamma) sur lequel les particules sont dispersées (figure 4) et sont donc toutes (théoriquement) accessibles à H₂ et à l'anhydride maléique qui doit s'hydrogéner. Pour la première étape, l'oxydation du n-butane, ce sont les ions

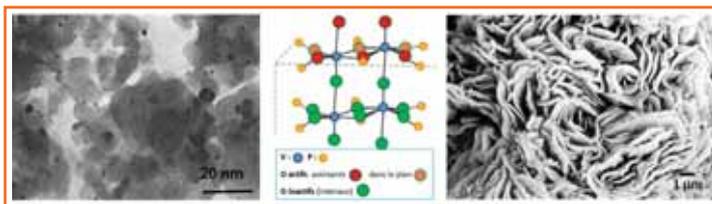


Figure 4 - Catalyseur métallique (ici, Ni/γ-Al₂O₃) (gauche) ; structure partielle de (VO)₂P₂O₇ (le plan des feuillets est représenté en perspective) et cristaux en feuillets organisés en « roses des sables » (centre et droite).

O²⁻ de l'oxysel (VO)₂P₂O₇ qui sont extraits de la surface du solide et insérés dans le butane pour donner l'anhydride maléique et les quatre molécules d'eau. En contrepartie, les ions vanadium⁽¹⁾ de ce catalyseur se réduisent à raison de 14 électrons par molécule de butane réagissante (P⁵⁺ ne se réduit pas). Le cycle catalytique redox est accompli quand 1) les ions vanadium sont réoxydés, et 2) les lacunes d'oxygène (créées lors de l'oxydation de C₄H₁₀) sont renflouées, par adsorption dissociative du dioxygène selon O₂ + 4 e⁻ → 2 O²⁻. Le catalyseur se comporte véritablement ici comme un réactif temporaire : sa surface est réduite (par C₄H₁₀) puis réoxydée (par O₂ qui est le co-réactif du butane), mais comme les vitesses de ces deux processus ne sont pas égales, un mécanisme de « corrosion » peut s'établir au bout d'un certain nombre de cycles. Les particules de (VO)₂P₂O₇ sont donc relativement épaisses (quelques micromètres) pour pouvoir supporter ce cycle redox sans se détruire. Elles se présentent sous forme de plaquettes cristallines, agglomérées en « roses des sables » de structure assez lâche (figure 4), qui favorise le transport en phase gazeuse des réactifs qui arrivent et des produits qui en sortent, et leur interaction optimale avec les plaquettes.

En conclusion, les solides catalytiques rivalisent de propriétés pour permettre la fabrication de très nombreux intermédiaires ou produits chimiques dans les meilleures conditions, ainsi que pour dépolluer les rejets d'usine ou les gaz d'échappement. Mais ceci est une autre histoire... [5].

- (1) Pour simplifier, on parle ici d'ions bien que la nature des liaisons soit plutôt ionocovalente.
- [1] Bordes-Richard E., Lambert J.-F., Qu'est-ce que la catalyse ? *L'Act. Chim.*, 2002, 253-254, p. 4.
- [2] Badet B., La catalyse enzymatique, *L'Act. Chim.*, 2002, 256, p. 4.
- [3] Gnanou Y., Synthèse macromoléculaire et matériaux polymères. Défis et enjeux de demain, *L'Act. Chim.*, 2001, 246, p. 9.
- [4] Bordes-Richard E., Védrine J.C., Catalyse sélective redox, *Techniques de l'Ingénieur*, 2013, j1215.
- [5] Voir les Fiches Catalyse publiées dans *L'Actualité Chimique* (www.societechimiquedefrance.fr/fr/538.html).

Cette fiche a été réalisée par Élisabeth Bordes-Richard, professeur émérite de l'Unité de Catalyse et de Chimie du Solide (UMR 8181 CNRS, Université Lille 1, Sciences et Technologies, F-59655 Villeneuve d'Ascq, elisabeth.bordes@univ-lille1.fr). Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre Foulon (contact : bleneau@lactualitechimique.org).

le dossier

La chimie en Région Midi-Pyrénées
Dossier élaboré par le Bureau SCF Midi-Pyrénées

Le pastel des teinturiers (*Isatis Tinctoria*) a été cultivé intensivement dès le douzième siècle dans le diocèse d'Albi, puis dans le Pays de Cocagne jusqu'au dix-huitième siècle. Les feuilles travaillées en boules (appelées "cocas"), donnaient un bleu exceptionnel. La couleur bleue provient de l'oxydation douce (à l'air) de l'indoxyle en indigo.

**l'actualité
chimique**

Sommaire

• Regards sur la chimie en Midi-Pyrénées, par le Bureau de la section régionale SCF Midi-Pyrénées	p. III
• Chimie et savoir (coord. : Dominique Agustin et Florence Gayet)	p. IV
Le carbone, un élément architectural et fonctionnel clé aux confins de la chimie organique, par C. Lepetit , V. Maraval , Y. Canac et R. Chauvin	p. IV
Coopérativité en catalyse : l'union fait la force, par A. Amgoune et B. Martin Vaca	p. V
Décoration du squelette N-hétérocyclique d'un ligand carbénique : effets électroniques associés et application à l'optimisation d'un catalyseur au palladium, par V. César et G. Lavigne	p. V
Les nanotubes de carbone : de la nanochimie à la santé et l'environnement, par E. Flahaut , C. Vieu , M. Monthieux et L. Gauthier	p. VI
Que faire avec des dendrimères phosphorés ?, par A. Ouali , C.-O. Turrin , J.P. Majoral et A.-M. Caminade	p. VI
• Nanochimie (coord. : Katia Fajerwerg)	p. VIII
Un moteur nanométrique tournant à volonté dans un sens ou dans l'autre, par C. Joachim et G. Rapenne	p. VIII
La nanocatalyse : un défi pour la chimie quantique ?, par R. Poteau	p. IX
Organisation de nanoparticules métal-organiques et capteurs, par P. Fau et M. Kahn	p. IX
Synthèse organométallique de nanoparticules cœur@coquille : cinétique contre thermodynamique, par D. Ciuculescu-Pradines et C. Amiens	p. X
Nanoparticules organiques fluorescentes pour le diagnostic précoce des tumeurs, par S. Fery-Forgues et A. Ghodbane	p. X
Colloïdes apatitiques bio-inspirés multifonctionnels pour la thérapie et le diagnostic, par C. Drouet et J. Soulié	p. XI
• Chimie et santé (coord. : Yves Génisson et Christelle Hureau)	p. XII
L'épigénétique comme cible, par P.B Arimondo	p. XII
Identification d'un modulateur allostérique extracellulaire des récepteurs des facteurs de croissance des fibroblastes, par C. Alcouffe et C. Herbert	p. XIII
Dérivés de <i>N</i> -acyl-homosérines lactones, inhibiteurs de la formation du biofilm bactérien, par A.F. Chusseau et B. Lajoie	p. XIII
Détection de compléments alimentaires adultérés par résonance magnétique nucléaire, par V. Gilard et M. Malet-Martino	p. XIV
Architectures hétérobimétalliques : des outils prometteurs pour l'imagerie bimodale, par E. Benoist et B. Mestre-Voegtlé	p. XIV
L'hème : une cible pour la chimiothérapie des parasites hématophages, par B. Meunier et A. Robert	p. XV
Cuivre, stress oxydant et maladie d'Alzheimer, par P. Faller et F. Collin	p. XV
• Chimie et environnement (coord. : Frédéric Guillen)	p. XVII
Traçage des sources de mercure dans le bassin amazonien, par L. Maurice et L. Laffont	p. XVII
L'armement chimique des insectes, par C. Ducamp et F.R. Portugal	p. XVIII
La photocatalyse solaire, par M. Haddou et F. Benoit-Marqué	p. XVIII
Les nanocatalyseurs et le glycérol : une alliance durable, par I. Favier et F. Chahdoura	p. XIX
Catalyse de réduction du dioxyde de carbone en formaldéhyde, par S. Bontemps et S. Sabo-Etienne	p. XIX
Vers une chimie organique sans rejets à l'aide des liquides ioniques : exemple de la synthèse peptidique, par N. Galy et J.-C. Plaquevent	p. XX
• Matériaux pour l'aéronautique et l'espace (coord. : Bénédicte Garreau-de Bonneval)	p. XXI
Élaboration et renforcement de barrières thermiques de nouvelle génération par voie sol-gel, par F. Blas et L. Pin	p. XXI
Élaboration de nouveaux revêtements anodiques pour applications thermo-optiques dans le domaine spatial, par C. Casademont et L. Arurault	p. XXII
Le projet « SOL-GREEN » : élaboration de revêtements par voie sol-gel pour la protection anticorrosion d'alliages d'aluminium utilisés dans l'industrie aéronautique, par H. Cerda et C. Magalhaes	p. XXII
Matériaux composites nanotube de carbone-cuivre autolubrifiants, par A. Weibel et C. Laurent	p. XXIII
La chimie et le développement de projets dans le domaine du spatial, par L. Valade et S. Remaury	p. XXIII

Le dossier de *L'Actualité Chimique*

- Ce dossier est publié pour sensibiliser un grand nombre de lecteurs intéressés aux développements actuels dans le domaine des sciences chimiques. Il s'appuie sur des résultats de recherches pouvant avoir d'importantes conséquences, soit dans le domaine purement scientifique, soit par leurs applications.
- Il s'adresse à un large public de scientifiques : étudiants, chercheurs, professeurs, industriels... désireux de comprendre les évolutions scientifiques, ou tout simplement curieux.

Ce dossier est détachable : n'hésitez pas à le faire lire autour de vous !

Regards sur la chimie en Midi-Pyrénées

La Région Midi-Pyrénées, berceau de l'aéronautique et de l'aérospatial ? Oui, mais pas seulement. En proposant un portrait des activités centrées sur la chimie développées en région Midi-Pyrénées, ce dossier, mené à bien par le Bureau de la section régionale de la Société Chimique de France, veut justement mettre en lumière tout un pan de l'activité scientifique régionale.

Il s'ouvre sur une vision d'ensemble du contexte régional en chimie à travers trois aperçus sur l'enseignement, la recherche et l'industrie ; trois axes délimitant et structurant les champs d'action de la communauté chimique régionale. Sous-jacent au développement de ces activités, le riche réseau de partenaires institutionnels est également souligné (figure 1).



Figure 1.

Dans ce dossier détachable dédié à la chimie en Midi-Pyrénées, nous avons choisi d'illustrer cinq grandes thématiques (figure 2). Un thème central traite tout d'abord des nouveaux savoirs en chimie ; y sont concentrés les domaines de recherche irradiant vers les quatre autres thématiques : chimie et santé, nanochimie, aérospatial et matériaux et enfin, chimie et environnement.

Chaque article thématique contient plusieurs contributions de différents groupes et ce, afin de représenter au mieux

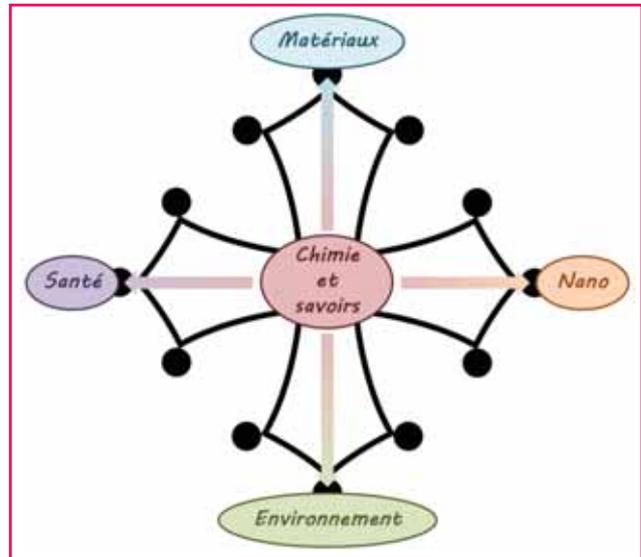


Figure 2.

les très nombreuses recherches menées dans notre région. Par ailleurs, les résultats présentés, issus de travaux récents, illustrent également les grandes directions de recherche actuellement développées en région.

La section régionale vous souhaite bonne lecture !

**Le Bureau de la section régionale
SCF Midi-Pyrénées**



Le Bureau de la section régionale SCF Midi-Pyrénées. De haut et bas et de gauche à droite : Bénédicte de Bonneval (trésorière), Yves Génisson (président), Christelle Hureau (vice-présidente), Katia Fajerberg (trésorière adjointe), Florence Gayet (secrétaire), Dominique Agustin, Hafida Gaspard (secrétaire adjointe), Frédéric Guillen, Cécile Santos (présidente du club jeunes) et Martine Urrutigoity.

Chimie et savoir

Dominique Agustin (coord.), Florence Gayet (coord.), Christine Lepetit, Valérie Maraval, Yves Canac, Remi Chauvin, Abderrahmane Amgoune, Blanca Martin Vaca, Vincent César, Guy Lavigne, Emmanuel Flahaut, Christophe Vieu, Marc Monthieux, Laury Gauthier, Armelle Ouali, Cédric-Olivier Turrin, Jean Pierre Majoral et Anne-Marie Caminade

Mots-clés Carbone, catalyse coopérative, carbènes N-hétérocycliques, nanotubes de carbones, dendrimères phosphorés.
Keywords Carbon, cooperative catalysis, N-heterocyclic carbenes, carbon nanotubes, phosphorus dendrimers.

En lien avec de nombreux secteurs économiques et rassemblant une large variété de compétences scientifiques et techniques, la chimie est l'un des dix-sept pôles illustrant le dynamisme économique de la région Midi-Pyrénées. Cet article a pour objectif de mettre en avant les avancées de la recherche fondamentale au sein de cette région.

L'importance de la recherche fondamentale, en amont de toute industrialisation, est présente dans toute la région au sein de structures de R & D, notamment dans les établissements d'enseignement supérieur (universités, écoles d'ingénieurs) et les laboratoires de recherche, rassemblant près d'un millier de chercheurs répartis dans quatre structures : l'Institut de chimie de Toulouse (ICT), le Centre d'élaboration de matériaux et d'études structurales (CEMES), le Centre inter-universitaire de recherche et d'ingénierie des matériaux (CIRIMAT) et le pôle agro-ressources (ENSIACET, INSA,

ENSAT, INRA et ESAP). Le laboratoire EcoLab, sous tutelle du CNRS, de l'UPS et de l'INP-Toulouse, est également impliqué. Les différents chercheurs et enseignants-chercheurs rattachés à ces derniers transmettent le savoir par des formations en chimie de tous niveaux dispensées aux étudiants sur différents sites de la région : Toulouse (UPS, INP-ENSIACET, INSA), Albi (École des Mines Albi-Carmaux), Castres (UPS-IUT A Paul Sabatier) et Auch (UPS-IUT A Paul Sabatier).

À travers cinq sujets différents, provenant de laboratoires de recherche de la région, les grandes thématiques sont présentées ici, de la synthèse de molécules de petites tailles aux composés carbonés et aux dendrimères phosphorés, en passant par les aspects fondamentaux en catalyse, propriétés physiques et biologiques.

Dominique Agustin et Florence Gayet

Le carbone, un élément architectural et fonctionnel clé aux confins de la chimie organique

Christine Lepetit, Valérie Maraval, Yves Canac et Remi Chauvin

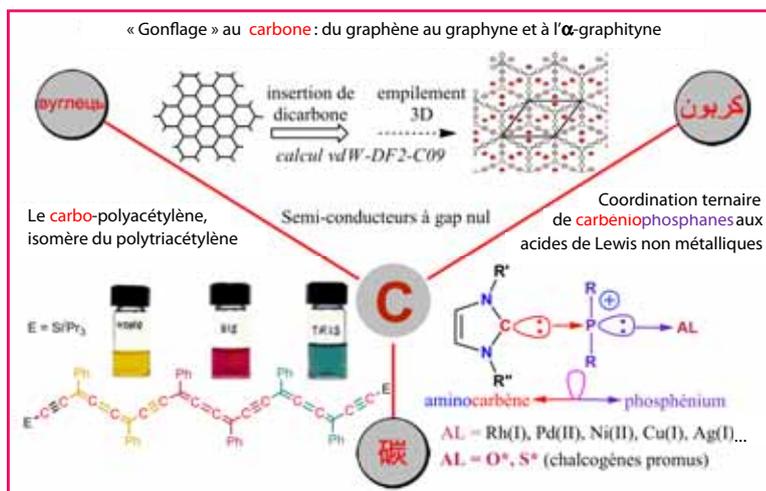
Depuis l'avènement de ses variétés allotropiques bidimensionnelles aux propriétés prometteuses (fullerènes, nanotubes, graphène), le carbone apparaît comme un élément central en chimie des matériaux.

Il en va différemment en chimie moléculaire où le carbone, faisant partie du décor des molécules organiques, est souvent relégué à des « seconds rôles », en chimie organométallique par exemple, où la préséance est réservée au métal. Cette vision est aujourd'hui modulée par la reconnaissance de domaines spécifiques, tel celui des molécules dites « riches en carbone » (dérivés d'hydrocarbures à rapport C/H > 1 à propriétés électroniques et optiques), ou celui des carbènes N-hétérocycliques (« NHC », ligands spectateurs en catalyse organométallique ou acteurs en catalyse organique).

L'élément carbone joue cependant ici un rôle pratique en répondant aux besoins des applications visées. Dans une approche complémentaire, l'équipe toulousaine « Molécules carbo-mères et catalyseurs chiraux » a récemment mis en scène trois scénarios où l'élément carbone joue des « premiers rôles » dont il est l'inspirateur *a priori* (voir figure) :

- **L'« α -graphityne »** : un allotrope du carbone théorique aux propriétés conductrices remarquables [1].

L'engouement suscité par le graphène a rendu incontournable l'étude de son *carbo*-mère théorique, l' α -graphityne. Au-delà de ces allotropes 2D, la structure 3D et les propriétés conductrices et mécaniques du *carbo*-mère du graphite ont maintenant été étudiées théoriquement.



Trois « premiers rôles » en chimie moléculaire écrits pour l'élément carbone à Toulouse (dans les cercles gris, « carbone » dans les langues des principaux collaborateurs étrangers).

• **Les carbo-polyènes** : des oligoacétylènes « expansés en carbone » aux propriétés chromophores remarquables [2]. Après l'étude des carbo-benzènes macro-aromatiques, des carbo-mères de polyènes acycliques ont été synthétisés. Ils initient une nouvelle famille d'oligomères π -conjugués riches en carbone sp, ouvrant la voie au carbo-polyacétylène, isomère du polytriacétylène (C_6H_2)_n.

• **Les carbéniophosphanes** : ligands cationiques aux propriétés coordinantes ternaires remarquables [3]. Après l'étude des ligands phosphocarbonés « très riches » que sont les ylures de phosphoniums, des versions « très pauvres » adduits carbène-phosphénium conservent des aptitudes

P-coordinantes vis-à-vis de métaux, mais aussi de chalcogènes (concept d'oxyde de phosphénium).

- [1] Ducéré J.-M., Lepetit C., Chauvin R., Carbo-graphite: structural, mechanical, and electronic properties, *J. Phys. Chem. C*, **2013**, 117, p. 21671.
- [2] a) Rives A., Maraval V., Saffon-Merceron N., Chauvin R., First perphenylated carbo-oligoacetylenes: an extension of the PolyTriAcetylene family, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, p. 14702 ; b) Rives A., Maraval V., Saffon-Merceron N., Chauvin R., Functional carbo-butadienes: nonaromatic conjugation effects through a 14-carbon, 24- π -electron backbone, *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, p. 483.
- [3] a) Maaliki C., Lepetit C., Canac Y., Bijani C., Duhayon C., Chauvin R., On the P-donating ability limit of NHC-phosphonium cations towards Rh(I) centers, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, p. 7705 ; b) Maaliki C., Canac Y., Lepetit C., Duhayon C., Chauvin R., P-oxidation of gem-dicationic phosphines, *RSC Advances*, **2013**, 3, p. 20391.

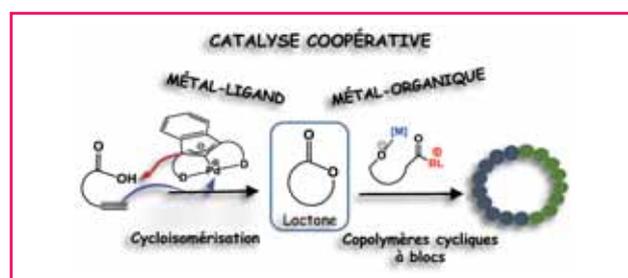
Coopérativité en catalyse : l'union fait la force

Abderrahmane Amgoune et Blanca Martin Vaca

Le phénomène de coopérativité en catalyse s'inspire du mode d'action des systèmes biologiques, qui consiste à mettre en jeu plusieurs sites actifs agissant de concert pour l'activation des substrats.

Dans notre équipe, nous cherchons à exploiter le concept de coopérativité selon deux approches différentes. La première est basée sur la coopérativité métal-ligand dans des complexes de palladium supportés par des ligands pincer indépendamment particulièrement riches en densité électronique, ce qui induit un caractère *non innocent*, pour la cycloisomérisation d'acides alkynoïques en lactones de tailles différentes [1]. Contrairement aux catalyseurs à base de palladium classiques, nos catalyseurs ne requièrent pas l'utilisation d'une base externe pour mener à bien la réaction, le ligand indépendant jouant ce rôle. De plus, un effet synergique a été mis en évidence puisque l'activité est supérieure par rapport aux complexes de structure proche, mais ne présentant pas de caractère non innocent, combinés avec une base. Ce système est l'un des premiers exemples de coopération métal-ligand en palladium décrits, ainsi que l'un des rares exemples où cette coopérativité n'implique pas une étape d'hydrogénation/déshydrogénation, comme c'est le cas des systèmes pionniers du concept de coopérativité métal-ligand.

Dans la deuxième approche, nous avons développé un système associant un acide de Lewis métallique, $Zn(C_6F_5)_2$, et une base organique (amine ou phosphine), pour promouvoir la polymérisation par ouverture de cycle de lactones (voir *figure*). Ce système catalytique permet la synthèse sélective de polymères biodégradables cycliques, une famille de



polymères qui suscitent actuellement une grande attention grâce à leurs propriétés physiques qui se distinguent de leurs analogues linéaires. L'association de ces deux partenaires est déterminante, puisque aucun des deux n'est capable de promouvoir la polymérisation séparément. Ils agissent donc de concert dans l'activation de la lactone. Ce système est d'autant plus remarquable qu'il permet la préparation de copolymères cycliques à blocs [2], contrairement aux autres systèmes organiques (NHC, DBU...) capables de former des polyesters cycliques.

Ces travaux ont été effectués en collaboration avec Didier Bourissou, Julien Monot, Noël Nebra, Estefania Piedra-Arroñi, Noel Angel Espinosa-Jalapa et Diandian Ke.

- [1] Nebra N., Monot J., Shaw R., Martin-Vaca B., Bourissou D., Metal-ligand cooperation in the cycloisomerization of alkynoic acids with indenediide palladium pincer complexes, *ACS Catal.*, **2013**, 3, p. 2930.
- [2] Piedra-Arroñi E., Ladaviere C., Amgoune A., Bourissou D. Ring-opening polymerization with $Zn(C_6F_5)_2$ -based Lewis pairs: original and efficient approach to cyclic polyesters, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, p. 13306.

Décoration du squelette N-hétérocyclique d'un ligand carbénique : effets électroniques associés et application à l'optimisation d'un catalyseur au palladium

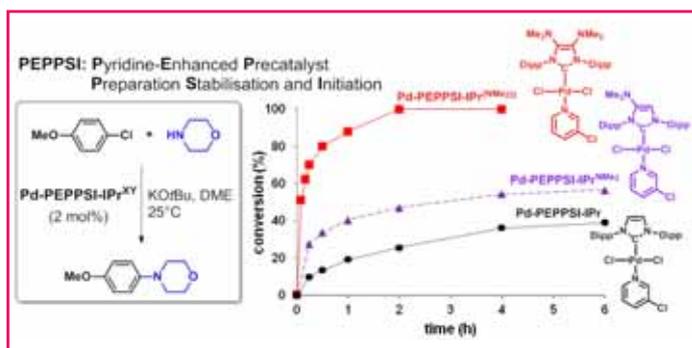
Vincent César et Guy Lavigne

Les carbènes N-hétérocycliques (NHC) sont aujourd'hui reconnus comme une classe incontournable de ligands ancillaires en catalyse organométallique car ils assurent à la fois une excellente protection stérique et un fort enrichissement électronique du centre métallique actif.

Ayant observé que les propriétés électroniques d'un carbène N-hétérocyclique peuvent être modulées en jouant sur la nature de son squelette hétérocyclique [1], nous avons

« simplement » modifié le complexe Pd-PEPPSI-IPr (l'un des meilleurs catalyseurs de couplage croisé pour la formation de liaisons C-C et C-N) en greffant successivement un, puis deux groupes diméthylamino ($-NMe_2$) en positions 4 et 5 du noyau imidazolyle (voir *figure*).

Comme le montrent les courbes cinétiques de nos tests en amination arylique de type Buchwald-Hartwig (une méthodologie très puissante et importante en synthèse chimique



Analyses cinétiques de l'influence de la modification du complexe Pd-PEPPSI-IPr.

moderne), l'effet dopant de l'introduction de ces substituants par rapport au catalyseur original est particulièrement spectaculaire.

Ainsi, le précatalyseur « disubstitué » Pd-PEPPSI-IPr(NMe₂)₂ se révèle le plus rapide à température ambiante, le plus performant sur une grande variété de substrats, et permet en outre de travailler avec des charges catalytiques très faibles (jusqu'à 50 ppm) [2]. Ces premiers résultats sont ainsi très encourageants pour le développement de nouveaux catalyseurs toujours plus efficaces et performants pour un développement durable.

- [1] César V., Labat S., Miqueu K., Sotiropoulos J.-M., Brousses R., Lugin N., Lavigne G., The ambivalent chemistry of a free anionic N-heterocyclic carbene decorated with a malonate backbone: the plus of a negative charge, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, p. 17113 et réf. citées.
- [2] Zhang Y., César V., Storch G., Lugin N., Lavigne G., Skeleton decoration of NHCs by amino groups and its incremental booster effect on the Pd-catalyzed Buchwald-Hartwig amination, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, p. 6482.

Les nanotubes de carbone : de la nanochimie à la santé et l'environnement

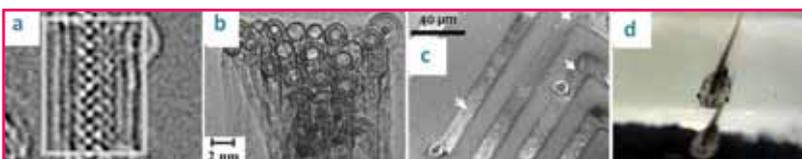
Emmanuel Flahaut, Christophe Vieu, Marc Monthieux et Laury Gauthier

L'équipe « Nanocomposites et nanotubes de carbone » du CIRIMAT développe la synthèse de nanotubes de carbone (NTC) par dépôt chimique catalytique en phase vapeur depuis plus de quinze ans, et plus particulièrement de NTC biparois (DWNT, deux tubes concentriques), avec une sélectivité d'environ 80 % et des rendements inégalés au niveau international [1] (voir figure). Elle développe aussi leur fonctionnalisation chimique à la fois à l'intérieur du canal central [2] (remplissage par différents composés, collaboration avec le CEMES) et à l'extérieur (greffage covalent ou non).

Les NTC ont de nombreuses applications dans des domaines aussi variés que l'énergie, les (nano)matériaux composites, la médecine et la santé. Ils peuvent servir de « moules » où il est possible de confiner des molécules ou des nanocristaux. Le remplissage peut s'effectuer en solution dans des conditions « douces », en particulier lorsque l'on souhaite y faire pénétrer des molécules sensibles, ou bien avec des composés fondus (ou encore en phase gaz dans certains cas particuliers).

On attend du confinement dans les NTC qu'il confère aux composés des propriétés nouvelles : par exemple, des distorsions des nanocristaux se produisent, ou bien la cristallisation est rendue impossible dans le cas de DWNT de faible diamètre interne. Il est aussi possible d'utiliser des NTC comme des nanoréacteurs à l'intérieur desquels on va réaliser des transformations chimiques [2].

Le CIRIMAT développe aussi des applications des NTC dans le domaine biomédical. La plus prometteuse concerne le guidage des neurones [3] et la possibilité de les utiliser dans des implants cérébraux (collaboration LAAS). Leur potentiel pour la délivrance de molécules dans le noyau de cellules ou comme agent antibactérien a aussi été démontré.



(a) Image d'un NTC biparois rempli de Pbl₂ obtenue par reconstruction à partir d'une série focale d'images de microscopie électronique à transmission à haute résolution (METHR) ; (b) Image en METHR d'un faisceau de NTC biparois ; (c) Guidage de neurones par des motifs de NTC imprimés (image de microscopie électronique à balayage) ; (d) Larve de xénope exposée à des NTC biparois.

Les aspects toxicité (santé mais aussi impact environnemental) ne sont pas oubliés : nous étudions avec EcoLab l'influence de la fonctionnalisation chimique sur la dispersion des NTC dans l'eau et la toxicité pour le milieu aquatique (amphibiens) [4]. Les résultats ne révèlent pas de toxicité intrinsèque majeure des NTC, mais plutôt des effets indirects « mécaniques » (perturbation de la respiration et de la digestion), uniquement observables à des concentrations irréalistes au niveau environnemental (à partir de 10 mg/L).

Ces travaux ont été effectués en collaboration avec Anne-Marie Galibert (CIRIMAT), Brigitte Soula (CIRIMAT), Amélie Bédurier (LAAS), Florence Mouchet (EcoLab) et Éric Pinelli (EcoLab).

- [1] Flahaut E., Bacsa R., Peigney A., Laurent C., Gram-scale CCVD synthesis of double-walled carbon nanotubes, *Chem. Commun.*, **2003**, p. 1442
- [2] Monthieux M., Flahaut E., Cleuziou J.P., Hybrid carbon nanotubes: strategy, progress and perspectives, *J. Mater. Res.*, **2006**, *21*, p. 2774.
- [3] Bédurier A., Seichepine F., Flahaut E., Loubinoux I., Vaysse L., Vieu C., Elucidation of the role of carbon nanotube patterns on the development of cultured neuronal cells, *Langmuir*, **2012**, *28*, p. 17363.
- [4] Bourdiol F., Mouchet F., Perrault A., Fourquaux I., Datas L., Gancet C., Boutonnet J.-C., Pinelli E., Gauthier L., Flahaut E., Biocompatible polymer-assisted dispersion of multi walled carbon nanotubes in water, application to the investigation of their ecotoxicity using *Xenopus laevis* amphibian larvae, *Carbon*, **2013**, *54*, p. 175.

Une bibliographie supplémentaire est disponible en annexe (fichier pdf téléchargeable librement à partir de la page liée à cet article sur le site www.lactualitechimique.org).

Que faire avec des dendrimères phosphorés ?

Armelle Ouali, Cédric-Olivier Turrin, Jean Pierre Majoral et Anne-Marie Caminade

Les dendrimères, polymères arborescents dont la taille et la structure sont rigoureusement contrôlées lors de leur synthèse multi-étape, constituent des nano-objets (« arbres moléculaires ») aux multiples applications.

Nous présentons ici quelques récentes avancées accomplies grâce aux dendrimères phosphorés développés par notre équipe, dans le domaine de la catalyse d'une part, et de la santé d'autre part.

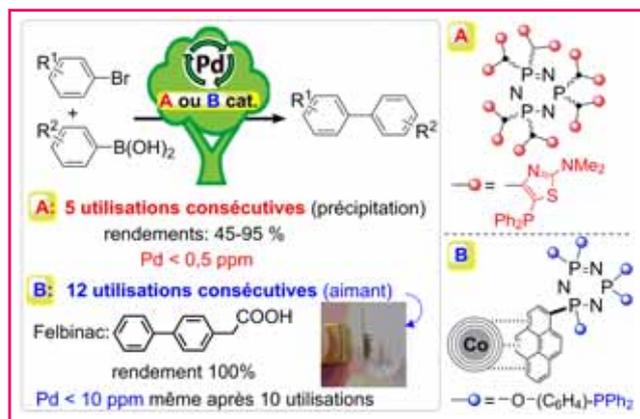


Figure 1 - Complexes dendritiques palladium-phosphines recyclables dans des couplages de Suzuki.

• **En catalyse** : le greffage de deux types de complexes palladium(Pd)-phosphines en surface de dendrimères a conduit à deux catalyseurs nanométriques aptes à promouvoir le couplage de Suzuki entre bromures aromatiques et acides arylboroniques [1] (figure 1). Ces complexes dendritiques permettent en outre de diminuer significativement (jusqu'à 3 000 fois) la quantité de métal résiduel dans les biaryles formés par rapport à leurs analogues monomériques ; cette propriété originale les rend attractifs pour la synthèse de médicaments. Les complexes **A**, à base de thiazolylphosphines, peuvent être récupérés par précipitation (ajout d'un solvant apte à solubiliser les produits mais dans lequel les complexes précipitent), puis recyclés quatre fois sans perte d'activité [1a]. Le palladium est indétectable dans les produits. Les systèmes **B** résultent du greffage par π -stacking de complexes dendritiques Pd-triarylphosphines sur nanoparticules magnétiques de cobalt recouvertes de graphène [1b]. Ils sont récupérables grâce à un aimant et utilisables douze fois consécutives pour préparer un anti-inflammatoire contenant de faibles teneurs en palladium (< 10 ppm même après dix utilisations).

• **En santé** : les propriétés des dendrimères dépendent le plus souvent de la nature de leurs fonctions de surface, qui leur permettent d'induire de multiples interactions avec leur environnement, comme le font les macromolécules

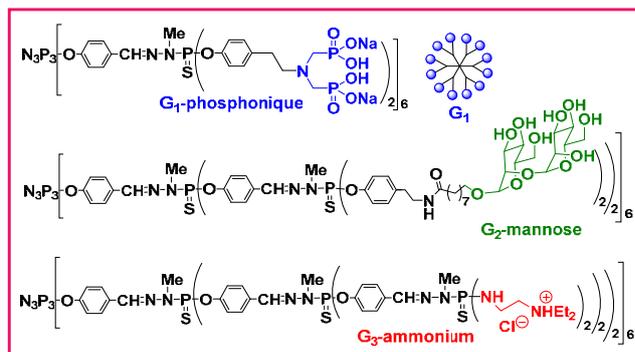


Figure 2 - Quelques exemples de dendrimères phosphorés solubles dans l'eau, utilisés en biologie.

biologiques. Ces fonctions jouent aussi un rôle majeur pour les propriétés de solubilité, en particulier dans l'eau. Nous synthétisons depuis longtemps divers types de dendrimères phosphorés solubles dans l'eau, qui ont déjà été utilisés dans divers domaines (transfection, imagerie, etc.). De récents développements nous ont amenés à synthétiser des dendrimères ayant en particulier pour extrémités des groupements azabisphosphoniques [2a] ou des dérivés du mannose [2b] (figure 2). Dans les deux cas, des propriétés anti-inflammatoires inédites ont pu être démontrées *in vivo* par nos partenaires biologistes, sur des modèles de polyarthrite rhumatoïde [2a] ou d'inflammation aiguë des poumons [2b]. Régis Laurent, Béatrice Delavaux-Nicot, Aurélien Hameau et Cyrille Rebout participent aussi aux travaux sur les dendrimères (www.lcc-toulouse.fr/lcc/IMG/pdf/dendrimer_papers_feb2014.pdf).

- 1) a) Keller M., Hameau A., Spataro G., Ladeira S., Caminade A.-M., Majoral J.P., Ouali A., An efficient and recyclable dendritic catalyst able to dramatically decrease palladium leaching in Suzuki couplings, *Green Chem.*, **2012**, *14*, p. 2807 ; b) Keller M., Collière V., Reiser O., Caminade A.-M., Majoral J.P., Ouali A., Pyrene-tagged dendritic catalysts noncovalently grafted onto magnetic Co/C nanoparticles: an efficient and recyclable system for drug synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 3626.
- 2) a) Hayder M., Poupot M., Baron M., Nigon D., Turrin C.O., Caminade A.-M., Majoral J.P., Eisenberg R.A., Fournié J.J., Cantagrel A., Poupot R., Davignon J.L., A phosphorus-based dendrimer targets inflammation and osteoclastogenesis in experimental arthritis, *Science Transl. Med.*, **2011**, *3*, p. 81ra35 ; b) Blattes E., Vercellone A., Eutamène H., Turrin C.O., Théodorou V., Neyrolles O., Majoral J.P., Caminade A.-M., Prandi J., Nigou J., Puzo G., Mannodendrimers prevent acute lung inflammation by inhibiting neutrophil recruitment, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2013**, *110*, p. 8795.



Dominique Agustin (auteur correspondant) est maître de conférences, Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC)^(a) et Université de Toulouse^(b).

Florence Gayet (auteur correspondant) est maître de conférences, LCC^(a) et UPS INPT^(c), Université de Toulouse.

Christine Lepetit et **Yves Canac** sont directeurs de recherche, **Valérie Maraval**, ingénieur de recherche, et **Remi Chauvin**, professeur, au LCC^(a) et à l'Université de Toulouse^(b).

Abderrahmane Amgoune est chargé de recherche et **Bianca Martin Vaca**, professeur, Laboratoire Hétérochimie fondamentale et appliquée (LHFA), Université de Toulouse 3^(d).

Vincent César est chargé de recherche et **Guy Lavigne**, directeur de recherche émérite, au LCC^(a).

Emmanuel Flahaut est directeur de recherche CNRS au CIRIMAT^(e), **Christophe Vieu**, directeur de recherche CNRS au Laboratoire d'analyse et d'architecture des systèmes (LAAS)^(f), **Marc Monthieux**, directeur de recherche CNRS au CEMES^(g), et **Laury Gauthier**, maître de conférences au Ecolab^(h).

Armelle Ouali et **Cédric-Olivier Turrin** sont chargés de recherche, **Jean Pierre Majoral**, directeur de recherche émérite, et **Anne-Marie Caminade**, directrice de recherche, au LCC^(a).

^(a) CNRS, LCC, 205 route de Narbonne, BP 44099, F-31077 Toulouse Cedex 4.

^(b) Université de Toulouse, IUT A, Département de Chimie, F-81104 Castres Cedex.
Courriel : dominique.agustin@iut-tlse3.fr

^(c) Université de Toulouse, UPS, INPT, F-31077 Toulouse Cedex 4.

Courriel : florence.gayet@ensiacet.fr

^(d) LHFA, CNRS UMR 5069, Université Toulouse 3, 118 route de Narbonne, F-31062 Toulouse.

^(e) CIRIMAT, UMR 5085 UPS/CNRS/INPT, F-31062 Toulouse Cedex 9.

^(f) LAAS, UPFR CNRS, 7 avenue du Colonel Roche, F-31400 Toulouse.

^(g) CEMES, UPFR 8011 CNRS, 29 rue Jeanne Marvig, F-31055 Toulouse Cedex 4.

^(h) EcoLab, UMR 5245 UPS/CNRS/INPT, ENSAT, Avenue de l'Agrobiopole, F-31326 Castanet Tolosan.

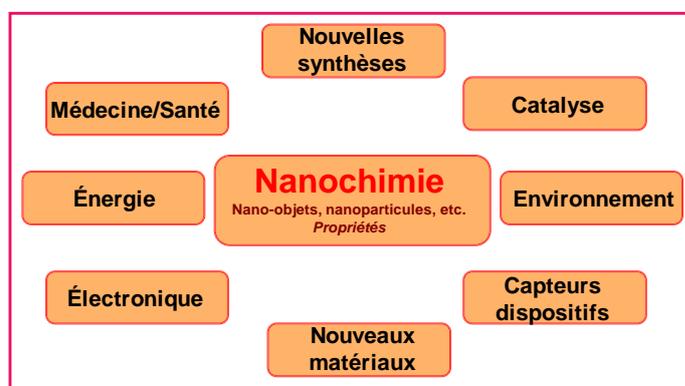
Nanochimie

Katia Fajerweg (*coord.*), Christian Joachim, Gwénaél Rapenne, Romuald Poteau, Pierre Fau, Myrtil Kahn, Diana Ciuculescu-Pradines, Catherine Amiens, Suzanne Fery-Forgues, Abdelhamid Ghodbane, Christophe Drouet et Jérémy Soulié

Mots-clés Nanochimie, chimie théorique, synthèse, organisation, nanoparticules, diagnostic, capteurs.
Keywords Nanochemistry, theoretical chemistry, synthesis, organization, nanoparticles, diagnostic, sensors.

Les nanosciences représentent un développement très prometteur des sciences de la matière. En Midi-Pyrénées, elles allient formation, recherche et industrie. L'offre de formation master en nanosciences est très diversifiée, tant au point de vue des approches scientifiques que des débouchés professionnels. Le site toulousain bénéficie de plusieurs programmes de recherche soutenus par l'Agence régionale de l'innovation (MPI) et comprend plusieurs start-up dans le domaine (Nanomeps, Pylote, etc.).

Le concept de nanochimie désigne une chimie ciblée sur la fabrication de nano-objets obtenus par l'assemblage de molécules élémentaires, dont la taille finale les dote de propriétés spécifiques. L'objectif de cet article est de mettre l'accent sur l'apport de la chimie moléculaire et l'approche de synthèse « bottom-up » de nano-objets et de nanomatériaux, mais aussi d'illustrer par quelques exemples l'étendue du potentiel de ces études menées conjointement ou parallèlement par des physiciens et des chimistes. La palette des applications des nanosciences et surtout de la nanochimie est très vaste, et les nanotechnologies se retrouveront de plus en plus dans notre quotidien. La figure ci-après ne



regroupe que celles principalement développées en Midi-Pyrénées.

Ce sont au total plus de 150 chercheurs et enseignants-chercheurs, ITA et BIATSS qui sont concernés par les recherches sur les nanosciences et nanotechnologies en Région Midi-Pyrénées.

Katia Fajerweg

Un moteur nanométrique tournant à volonté dans un sens ou dans l'autre

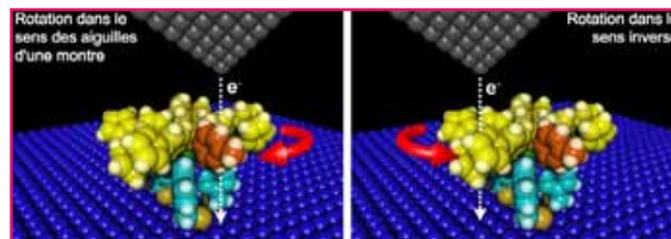
Christian Joachim et Gwénaél Rapenne

Un moteur est une machine qui transforme de l'énergie en mouvement de rotation pour effectuer un travail. La molécule-moteur conçue et synthétisée au CEMES (Centre d'élaboration de matériaux et d'études structurales) est moléculaire et ancrée sur une surface.

En collaboration avec un physicien américain, le professeur Saw-Wai Hla de l'Université d'Ohio, nous avons observé et déclenché un mouvement de rotation unidirectionnel qui peut être contrôlé dans un sens ou dans l'autre suivant l'endroit où la molécule est stimulée. Le moteur tourne en consommant l'énergie provenant d'un phénomène de transfert d'électrons intramoléculaire alimenté par le courant tunnel d'un microscope à effet tunnel. Ce contrôle directionnel combiné à la possibilité d'inverser à la demande le sens de rotation est une première [1].

Ce moteur de 2 nm de diamètre (215 atomes) comporte une partie fixe (stator) greffée à la surface et une partie

mobile (rotor) contenant cinq bras dont quatre sont terminés par un fragment ferrocène. Cette dissymétrie du rotor est à l'origine de la rotation unidirectionnelle. L'excitation au niveau des ferrocènes permet de faire tourner la molécule



La molécule-moteur est ancrée sur une surface via trois points d'accroche. Le plateau supérieur tourne dans un sens ou dans l'autre autour de son axe, selon la position de la pointe du microscope.

dans le sens trigonométrique, alors que l'excitation au niveau du bras sans ferrocène provoque la rotation dans le sens contraire (voir *figure*).

L'étape suivante sera d'évaluer le travail fourni par cette rotation pour ensuite l'exploiter à l'échelle nanométrique. Ces moteurs extrêmement miniaturisés devraient permettre la

conception de dispositifs électroniques et mécaniques de plus en plus petits et économes en énergie.

- [1] Perera U.G.E., Ample F., Echeverria J., Kersell H., Zhang Y., Vives G., Rapenne G., Joachim C., Hla S.-W., Clockwise or counterclockwise unidirectional step-by-step rotation of a single molecular motor, *Nature Nanotechnology*, **2013**, 8, p. 46.

La nanocatalyse : un défi pour la chimie quantique ?

Romuald Poteau

L'activité de recherche du Laboratoire de physique et chimie de nano-objets (LPCNO) se focalise autour de la synthèse chimique, de la caractérisation et de la modélisation de nano-objets. Malgré la complexité de ces systèmes, il est possible d'apporter un éclairage théorique, en mêlant modèles de surfaces, agrégats modèles, DFT, potentiels classiques, méthodes Monte-Carlo, thermodynamique *ab initio* et spectroscopie théorique [1].

Même si le dialogue théorie-expérience est déjà fécond, on ne peut pas encore situer l'impact de la chimie quantique dans ce domaine au niveau de son apport en chimie organométallique moléculaire. La puissance de calcul, les efforts méthodologiques et une certaine convergence entre les outils numériques issus de la physique du solide et les outils conceptuels des chimistes théoriciens devraient permettre à moyen terme d'apporter un éclairage de plus en plus précis, voire une aide à la conception de nano-objets aux propriétés sur mesure.

C'est dans le domaine des propriétés morphologiques et catalytiques des nanoparticules (NP) métalliques que nous avons investi beaucoup de forces ces dernières années, en vue d'établir un pont entre chimie organométallique moléculaire et chimie à la surface des NP organométalliques. L'un des résultats marquants obtenu récemment est le développement d'une théorie du champ des ligands généralisée, laquelle, en relation avec le principe de Sabatier, pourrait ouvrir la voie à une procédure de design *in silico* de NP métalliques aux propriétés catalytiques optimisées [2] (voir *figure*).



Conception *in silico* de nanoparticules métalliques aux propriétés catalytiques optimisées.

Les travaux menés dans l'équipe MPC du LPCNO bénéficient des précieuses contributions de Iann Gerber et Iker del Rosal. Ils sont le plus souvent menés en collaboration étroite avec des équipes expérimentales, en particulier celles de Bruno Chaudret et Guillaume Viau (LPCNO), Karine Philippot (LCC, Toulouse) et Philippe Serp (LCC, Toulouse).

- [1] Gerber I.C., Poteau R., *In silico* nanocatalysis with transition metal particles: where are we now?, *Nanomaterials in Catalysis*, P. Serp, K. Philippot (eds), Wiley-VCH, **2013**.
 [2] del Rosal I., Mercy M., Gerber I.C., Poteau R., Ligand-field theory-based analysis of the adsorption properties of ruthenium nanoparticles, *ACS Nano*, **2013**, 7, p. 9823.

Organisation de nanoparticules métal-organiques et capteurs

Pierre Fau et Myrtil Kahn

Le développement des nanotechnologies s'appuie de plus en plus sur la logique d'assemblage de briques élémentaires que sont les nanoparticules (NP).

Dans cette optique, notre groupe développe des outils de la chimie moléculaire pour la synthèse de NP métalliques et/ou d'oxydes. Cette approche est très efficace pour la préparation de nanomatériaux dont la taille, la forme et l'état de surface sont contrôlés [1]. Ces nanoparticules possèdent alors des propriétés intrinsèques remarquables : une fois dispersées sur de « grandes » surfaces, elles peuvent éventuellement s'(auto)-organiser et former des réseaux de NP conduisant à la conception et au développement de capteurs. Ce domaine, notamment des capteurs de gaz,

est en plein essor et leur demande ne cesse de croître pour une connaissance plus précise de notre environnement. La *figure* illustre les différentes étapes de notre démarche appliquée aux capteurs de gaz reposant sur l'activité de NP d'oxydes semi-conducteurs.



De gauche à droite : image par microscopie électronique à transmission de nanobâtonnets de ZnO, plateforme de silicium, intégration des NP sur la plateforme par jet d'encre et capteur de gaz prêt à fonctionner.

Actuellement, nous travaillons principalement sur la morphologie des NP d'oxyde de zinc (ZnO) utilisées comme couche sensible pour améliorer la sélectivité de ces dispositifs [2].

Ces travaux bénéficient de la contribution de Katia Fajerberg et de précieuses collaborations locales.

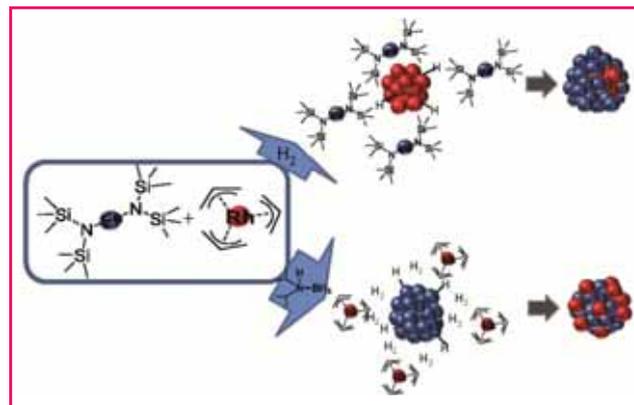
- [1] Amiens C., Chaudret B., Ciuculescu-Pradines D., Collière V., Fajerberg K., Fau P., Kahn M., Maisonnat A., Soulantica K., Philippot K., Organometallic approach for the synthesis of nanostructures, *New J. Chem.*, **2013**, 37, p. 3374.
- [2] Ducéré J.M., Hemeryck A., Estève A., Djafari Rouhani M., Landa G., Ménini P., Tropis C., Maisonnat A., Fau P., Chaudret B., A computational chemist approach to gas sensors: modeling the response of SnO₂ to CO, O₂, and H₂O gases, *J. Comput. Chem.*, **2012**, 33, p. 247.

Synthèse organométallique de nanoparticules cœur@coquille : cinétique contre thermodynamique

Diana Ciuculescu-Pradines et Catherine Amiens

Des nanoparticules (NP) constituées d'un cœur de fer recouvert de rhodium (ordre chimique métastable Fe@Rh), et *vice versa* (ordre chimique stable Rh@Fe), ont pu être obtenues en ajustant les cinétiques de décomposition du couple de complexes métalliques [Fe[N(SiMe₃)₂]₂]₂ et [Rh(C₃H₅)₃] [1]. Ainsi, en présence de H₂, les atomes de fer sont produits plus rapidement que ceux de rhodium (formation de NP de Rh@Fe), alors que le contraire est observé en présence de complexe amine-borane (formation de NP Fe@Rh) (voir figure).

Cette méthode répond à un défi majeur en nanosciences : le contrôle de l'ordre chimique au sein de nanostructures. Elle ouvre l'accès à des systèmes bimétalliques finement contrôlés [2]. Dans cet exemple, elle permet le piégeage d'une nanostructure d'ordre chimique métastable, Fe@Rh, et donne accès à de nouvelles propriétés structurales, catalytiques et magnétiques.



Formation de nanoparticules cœur-coquille Rh@Fe et Fe@Rh.

- [1] Atamena N., Ciuculescu D., Alcaraz G., Smekhova A., Wilhelm F., Rogalev A., Chaudret B., Lecante P., Benfield R.E., Amiens C., Organometallic control at the nanoscale: a new, one-pot method to decorate a magnetic nanoparticle surface with noble metal atoms, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, p. 2453.

- [2] Amiens C., Chaudret B., Ciuculescu-Pradines D., Collière V., Fajerberg K., Fau P., Kahn M., Maisonnat A., Soulantica K., Philippot K., Organometallic approach for the synthesis of nanostructures, *New J. Chem.*, **2013**, 37, p. 3374.

Nanoparticules organiques fluorescentes pour le diagnostic précoce des tumeurs

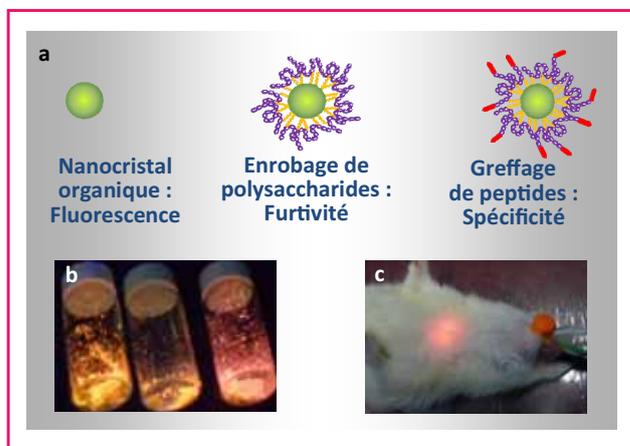
Suzanne Fery-Forgues et Abdelhamid Ghodbane

Les nanoparticules (NP) organiques fluorescentes sont récemment apparues comme de nouveaux outils pour les sciences du vivant et notamment de la santé, car particulièrement adaptées à l'imagerie *in vivo*.

Dans le cadre de notre projet européen EuroNanoMed « FONDIAG », nous avons imaginé des NP injectables dont le cœur est un cristal de colorant organique fluorescent [1]. La modification de la surface par une couche de polysaccharides les rend biocompatibles et le greffage de peptides augmente leur spécificité pour certaines tumeurs du tube digestif. Très brillantes, ces NP peuvent aussi se dissoudre après internalisation dans les cellules. Elles ont nécessité la mise au point de colorants qui sont intensément fluorescents à l'état solide comme à l'état dispersé [2]. La préparation de NP de taille contrôlée (< 100 nm) a été optimisée.

Peu cytotoxiques, ces NP sont actuellement testées sur le petit animal. Elles améliorent la sensibilité d'une nouvelle technique d'endoscopie, l'endoscopie confocale. Elles pourraient, à terme, faciliter la détection et l'ablation de petites tumeurs de l'œsophage et du côlon.

Marine Soulié, Clara Fournier-Noël, Kacem Khemakhem et les partenaires du projet FONDIAG ont également contribué à ces travaux.



a) Concept des nanoparticules organiques fluorescentes. b) Colorants fluorescents à l'état solide. c) Micro-endoscopie de l'œsophage chez le rat.

- [1] Fery-Forgues S., Fluorescent organic nanocrystals and non-doped particles for biological applications, *Nanoscale*, **2013**, 5, p. 8428.
 [2] Ghodbane A., Colléaux J., Saffon N., Mahiou R., Galaup J.-P., Fery-

Forgues S., Blue emitting nanocrystals, microcrystals and highly oriented nanofibers prepared via reprecipitation and solvent drop-casting in the 2-phenyl-naphthoxazole series, *ChemPlusChem*, **2013**, 78, p. 185.

Colloïdes apatitiques bio-inspirés multifonctionnels pour la thérapie et le diagnostic

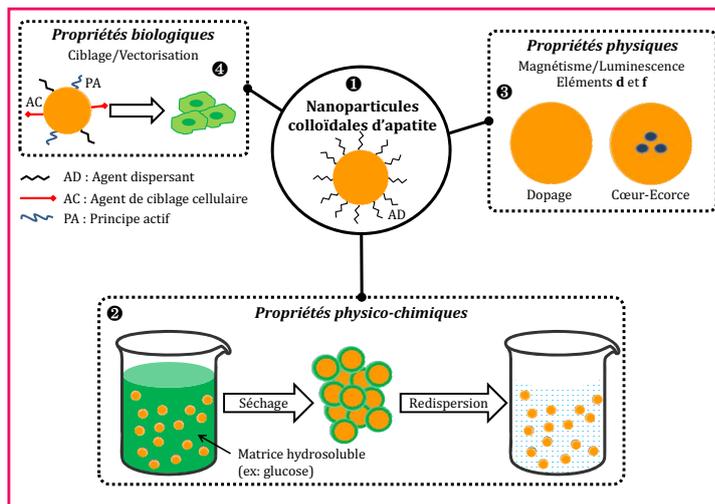
Christophe Drouet et Jérémy Soulié

Les nanosystèmes colloïdaux à base d'apatites biomimétiques (analogues au minéral osseux) sont prometteurs pour le diagnostic et/ou le traitement de cancers [1-2]. Leur versatilité structurale permet une maîtrise de propriétés physiques, chimiques et biologiques *via* leur dopage et/ou leur fonctionnalisation de surface.

Ces nanoparticules, de taille contrôlée (30-100 nm), sont synthétisées par coprécipitation et stabilisées sous forme colloïdale (1) par fonctionnalisation d'un agent dispersant biocompatible, tel que l'aminoéthylphosphate présent au niveau de membranes cellulaires. La possibilité de stocker ces nanosystèmes à l'état sec, tout en conservant une capacité de remise en suspension, a été démontrée par addition d'un composé hydrosoluble au cours du procédé de séchage (2). Des propriétés de luminescence, exploitables en diagnostic, peuvent être conférées (3) par dopage aux lanthanides [1], propices aux explorations prolongées, voire à l'analyse résolue en temps.

Les propriétés magnétiques d'éléments d ou f peuvent également permettre à ces nanoparticules de servir de sondes pour l'IRM, sous la forme de nanoparticules dopées ou « cœur-coquille » (3), ouvrant des perspectives de traitement de tumeurs par hyperthermie. D'un point de vue biologique (4), ces nanoparticules bio-inspirées et non cytotoxiques ont démontré une aptitude au ciblage de cellules de cancer du sein (ex : après fonctionnalisation par l'acide folique) [2].

La possibilité de vectoriser des agents anticancéreux (ex : en remplaçant l'acide folique par du méthotrexate) a elle



aussi été établie, ouvrant des perspectives thérapeutiques, voire théranostiques.

Ahmed Alkattan, Jeannette Dexpert-Ghys, Véronique Santran et Pascal Dufour ont également contribué à ces travaux.

- [1] Alkattan A., Dufour P., Dexpert-Ghys J., Drouet C., Preparation and physicochemical characteristics of luminescent apatite-based colloids, *J. Phys. Chem. C*, **2010**, 114, p. 2918.
 [2] Alkattan A., Santran V., Dufour P., Dexpert-Ghys J., Drouet C., Novel contributions on luminescent apatite-based colloids intended for medical imaging, *J. Biom. Appl.*, **2014**, 28, p. 697.



K. Fajerwerg

C. Joachim

G. Rapenne

R. Poteau

P. Fau

M. Kahn

D. Ciuculescu-Pradines

C. Amiens



S. Fery-Forgues



A. Ghodbane

Katia Fajerwerg (auteur correspondant) est maître de conférences au Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC CNRS), Université de Toulouse III-Paul Sabatier^(a-b).

Christian Joachim est directeur de recherche CNRS au CEMES^(c) et **Gwénaél Rapenne**, professeur à l'Université Toulouse III-Paul Sabatier^(c-d).

Romuald Poteau est professeur au LPCNO, Université Toulouse III-Paul Sabatier^(e).

Pierre Fau est ingénieur de recherche au LCC, Université Toulouse III-Paul Sabatier^(a-b), et **Myrtil Kahn**, chargée de recherche au LCC^(a).

Diana Ciuculescu-Pradines est maître de conférences, et **Catherine Amiens**, professeur, au LCC, Université de Toulouse III-Paul Sabatier^(a-b).



C. Drouet



J. Soulié

Suzanne Fery-Forgues est directrice de recherche et **Abdelhamid Ghodbane**, docteur en chimie, à l'Institut des Technologies Avancées en Sciences du Vivant (ITAV), Toulouse^(f-g).

Christophe Drouet est chargé de recherche CNRS et **Jérémy Soulié**, maître de conférences au Centre inter-universitaire de recherche et d'ingénierie des matériaux (CIRIMAT)^(h).

(a) LCC, CNRS, 205 route de Narbonne, F-31077 Toulouse.
 Courriel : katia.fajerwerg@univ-tlse3.fr

(b) Université de Toulouse, UPS, INPT, F-31077 Toulouse.

(c) Groupe Nanosciences, Centre d'Élaboration de Matériaux et d'Études Structurales (CNRS, UPR 8011), 29 rue Jeanne Marvig, BP 94347, F-31055 Toulouse Cedex 4.

(d) Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, F-31062 Toulouse.

(e) LPCNO (IRSAMC, INSA-UPS-CNRS, UMR 5215), Équipe Modélisation physique et chimique, INSA, Université de Toulouse, 135 avenue de Rangueil, F-31077 Toulouse Cedex 4.

(f) CNRS-Université de Toulouse, ITAV-USR 3505, Centre Pierre Potier, 1 place Pierre Potier, Oncopôle, entrée B, BP 50624, F-31106 Toulouse Cedex 1.

(g) CNRS-Université de Toulouse, IMRCP-UMR 5623, 118 route de Narbonne, F-31062 Toulouse.

(h) CIRIMAT, Institut Carnot, UMR INPT-CNRS-UPS 5085, Université de Toulouse, Ensiacet, 4 allée Émile Monso, F-31030 Toulouse.

Chimie et santé

Paola B. Arimondo, Chantal Alcouffe, Corinne Herbert, Aurélie Furiga Chusseau, Barbora Lajoie, Véronique Gilard, Myriam Malet-Martino, Éric Benoist, Béatrice Mestre-Voegtli, Bernard Meunier, Anne Robert, Peter Fallner, Fabrice Collin, Yves Génisson (coord.) et Christelle Hureau (coord.)

Mots-clés Cancer, Alzheimer, paludisme, vectorisation, imagerie, épigénétique, biofilm, adultérant.
Keywords Cancer, Alzheimer, malaria, targeting, imagery, epigenetic, biofilm, adulterant.

La Région Midi-Pyrénées est très emblématique en ce qui concerne la fédération de ses activités de recherche autour de grands pôles dédiés à la santé, comme en témoignent l'Oncopôle et le Gérontopôle de Toulouse. L'Oncopôle est un projet de santé publique s'inscrivant dans le plan national de lutte contre le cancer et ambitionnant de devenir leader européen dans son domaine à l'horizon 2025. Le Gérontopôle a, quant à lui, l'objectif de promouvoir la santé des personnes âgées, à une époque où le vieillissement démographique place celles-ci au cœur des enjeux sociétaux. L'émergence de ces pôles repose sur un tissu régional de recherche en chimie émanant d'un vaste ensemble de laboratoires publics et d'entreprises privées. Outre l'important centre de recherche et de développement de Sanofi, d'autres sociétés de tailles diverses sont traditionnellement ancrées en Midi-Pyrénées, la plus emblématique d'elles étant le groupe Pierre Fabre, né à Castres. La compréhension au niveau moléculaire des mécanismes de développement des maladies et la conception de nouveaux outils thérapeutique, diagnostique ou analytique sont au cœur des activités de recherche de l'axe « chimie et santé ». Certains

des travaux menés dans ce contexte sont mis en exergue dans cet article, avec un accent sur certaines avancées concernant notamment le développement ou la détection de petites molécules organiques. Les ions métalliques qui, en dépit de leur moindre abondance dans le monde du vivant, tiennent un rôle central dans la chimie pour la santé, sont également cités ici à travers divers exemples.

Des unités et équipes de recherche autres que celles représentées ici contribuent également à l'essor de cet axe « Chimie et Santé » dans des domaines très divers sur Toulouse, par exemple l'équipe PharmaDev de l'Institut pour la Recherche et le Développement (produits naturels, cancer, paludisme...), le Centre de Recherches sur la Cognition Animale en collaboration avec la société Palumed (Alzheimer), l'Institut Claudius Regaud (cancer), le Laboratoire des Interactions Moléculaires et de la Réactivité Chimique et Photochimique (formulation et vectorisation), le Centre Interuniversitaire de Recherche et d'Ingénierie des Matériaux (biomatériaux) et l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (tuberculose).

Christelle Hureau et Yves Génisson

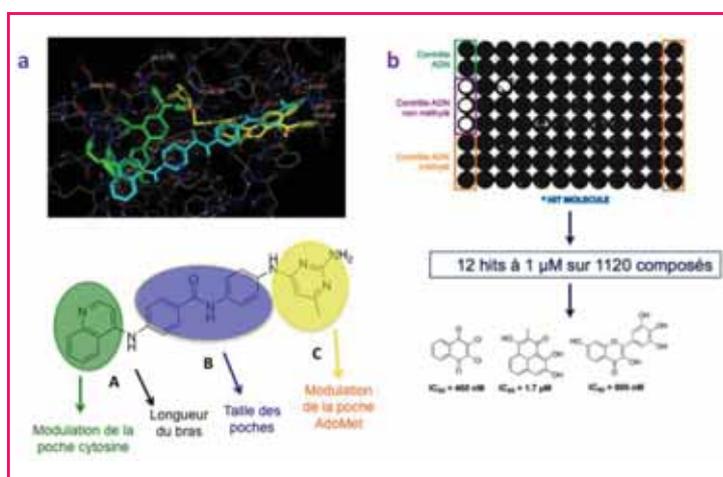
L'épigénétique comme cible

Paola B. Arimondo

La méthylation de l'ADN est une modification chimique qui participe au contrôle de l'expression de gènes et qui établit où et quand un gène est exprimé. Comme les autres modifications épigénétiques, elle est impliquée dans tous les processus biologiques, y compris dans la tumorigenèse. Les enzymes qui catalysent la réaction de méthylation de l'ADN, les méthyltransférases d'ADN (DNMT), sont des cibles antitumorales.

Dans le but de trouver de nouveaux inhibiteurs de DNMT, nous avons mis en place une approche rationnelle à partir de la structure cristalline de l'enzyme cible [1] et une approche aléatoire basée sur le criblage de chimiothèques [2] (voir figure).

• *Approche rationnelle ou « drug design »* : le docking moléculaire de l'inhibiteur SGI-1027 dans la structure cristalline d'une méthyltransférase nous a montré quelles parties de la molécule interagissent avec la poche catalytique de l'enzyme et nous a guidé pour concevoir



a) Approche rationnelle à partir du docking du SGI-1027 dans la poche catalytique de l'enzyme. La cytosine est en vert, le cofacteur AdoMet en jaune et le SGI-1027 en cyan [1]. b) Approche aléatoire : une plaque de criblage est montrée avec les trois composés les plus actifs [2].

vingt-cinq dérivés, dont trois actifs, et établir des relations structure-activité.

• *Approche aléatoire par criblage* : le criblage des 1 120 composés de la chimiothèque du Muséum national d'histoire naturelle a mis en évidence douze nouveaux inhibiteurs de la DNMT3A. En particulier, le naphtoquinone dichlone, qui a une concentration efficace médiane (CE_{50}) de 460 nM et est capable de démétyler et réactiver un gène rapporteur dans les cellules, a été utilisé en tant que pesticide et fongicide, sans que son action génotoxique soit comprise.

Cette étude a des retombées intéressantes en toxicolo-

gie des insecticides, pesticides et fongicides, montrant l'importance d'étudier leurs effets, à court et à long termes, sur les profils épigénétiques de la flore, de la faune et des hommes.

Christina Gros et Frédéric Cantagrel ont également participé à ce travail.

- [1] Rilova E. *et al.*, Design, synthesis and biological evaluation of 4-amino-N-(4-aminophenyl)-benzamides analogues of quinoline-based SGI-1027 as inhibitors of DNA methylation, *ChemMedChem*, **2014**, *9*, p. 590.
- [2] Ceccaldi A. *et al.*, Identification of novel inhibitors of DNA methylation by screening of a chemical library, *ACS Chem. Biol.*, **2013**, *8*, p. 543.

Identification d'un modulateur allostérique extracellulaire des récepteurs des facteurs de croissance des fibroblastes

Chantal Alcouffe et Corentin Herbert

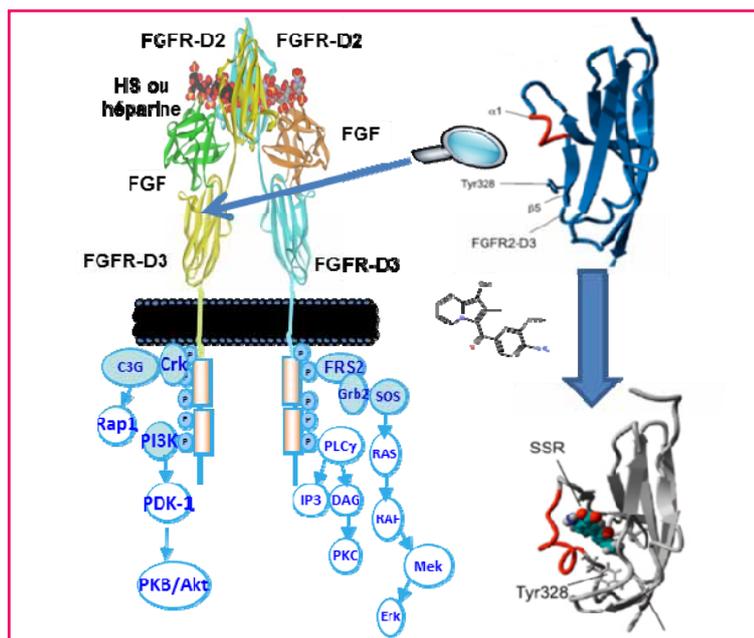
Les facteurs de croissance des fibroblastes (FGF) ainsi que leurs récepteurs associés (FGFR) jouent un rôle clé dans l'angiogenèse, la survie et la prolifération des cellules tumorales.

Nous avons identifié, par criblage à haute capacité puis optimisation, une molécule, SSR128129, capable de se lier au domaine extracellulaire (D1D2D3) du récepteur induisant une modulation de la signalisation intracellulaire des FGFR [1-2]. Ce composé bloque sélectivement l'une des voies de signalisation des FGFR. De plus, SSR128129 inhibe la phosphorylation de ces récepteurs en maintenant une activité résiduelle, essentielle pour l'homéostasie cellulaire (voir figure).

Ces deux phénomènes de sélectivité fonctionnelle et d'effet plafond sont caractéristiques des modulateurs allostériques. Ce mécanisme allostérique mis en évidence *in silico* par dynamique moléculaire montre que SSR128129 induit la conversion d'un feuillet β en hélice α , autorisant l'ouverture d'un site permettant la liaison de la molécule.

Des études de spectroscopie IRTF associée à de la mutagenèse dirigée, ainsi que des études de RMN et de cristallisation ont validé expérimentalement cette hypothèse. Cette modulation allostérique, plus spécifique et induisant potentiellement moins d'effets secondaires qu'un inhibiteur orthostérique ciblant la tyrosine kinase intracellulaire, ouvre la voie à de nouvelles opportunités thérapeutiques dans le traitement du cancer.

Gilbert Lassalle et Françoise Bono ont également participé à ce travail.



L'inhibiteur allostérique SSR128129 se lie spécifiquement à un domaine extracellulaire des récepteurs à activité tyrosine kinase des facteurs de croissance des fibroblastes (FGFR). Au niveau moléculaire, la fixation de l'inhibiteur induit le changement d'une conformation en feuillet à une conformation en hélice, créant ainsi une poche de fixation qui donne lieu à un complexe de conformation très stable.

- [1] Herbert C. *et al.*, Molecular mechanism of SSR128129E, an extracellularly acting, small-molecule, allosteric inhibitor of FGF receptor signaling, *Cancer Cell*, **2013**, *23*, p. 489.
- [2] Bono F. *et al.*, Inhibition of tumor angiogenesis and growth by a small-molecule multi-FGF receptor blocker with allosteric properties, *Cancer Cell*, **2013**, *23*, p. 477.

Dérivés de N-acyl-homosérines lactones, inhibiteurs de la formation du biofilm bactérien

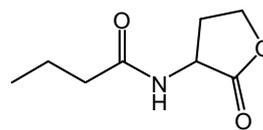
Aurélien Furiq Chusseau et Barbora Lajoie

Pseudomonas aeruginosa, une bactérie opportuniste à Gram négatif, peut être à l'origine de différentes infections chez les personnes souffrant de déficiences immunitaires ou présentant des pathologies favorisant le développement d'infections (diabète, grands brûlés...), et ce notamment par sa capacité à coloniser les surfaces des muqueuses sous forme de biofilm.

L'échec des thérapeutiques antipyocyaniques classiques a conduit au cours de ces dernières années à développer de nouvelles approches ayant pour cible la formation du biofilm et l'expression des facteurs de virulence. La mise en place d'un biofilm est principalement régulée par des mécanismes de « quorum-sensing » (QS), qui repose sur la synthèse et la

diffusion d'auto-inducteurs du type *N*-acyl-homosérines lactones (HSL) [1]. Dans ce contexte, la recherche de molécules inhibitrices du QS apparaît comme une voie innovante dans le traitement des infections.

Des molécules originales, analogues de C4-HSL (voir figure), ont été obtenues en remplaçant la chaîne aliphatique ou le cycle de la lactone par des groupements modulant les effets électroniques ou l'encombrement stérique des molécules. Parmi celles-ci, un composé (*N*-pyrimidyl-butamide) a montré une inhibition dose-dépendante significative de la formation du biofilm (90 % à 50 μ M sur un biofilm de 24 h) [2]. Ce composé ne possède pas d'activité antibactérienne sur cellules planctoniques et n'est pas cytotoxique envers les cellules pulmonaires MRC-5. L'activité antibiofilm de ce composé est conservée sur un biofilm développé en conditions anaérobie et, de plus, une potentialisation significative de l'effet antibiofilm est observée lors de l'association avec les antibiotiques (ciprofloxacine, tobramycine et colistine).



Molécule C4-HSL.

Les études des relations structure-activité ont conduit à la synthèse de nouveaux analogues afin d'obtenir des inhibiteurs agissant à plusieurs stades de la formation du biofilm. Ce travail est soutenu par l'Association Vaincre la Mucoviscidose.

- [1] Ruimy R., Andremont A., Quorum-sensing chez *Pseudomonas aeruginosa* : mécanisme moléculaire, impact clinique, et inhibition, *Réanimation*, **2004**, 13, p. 176.
- [2] Khalilzadeh P., Lajoie B., El Hage S., Baziard G., Berge M., Roques C., Growth inhibition of adherent *Pseudomonas aeruginosa* by an *N*-butanoyl-L-homoserine lactone analog, *Can. J. Microb.*, **2010**, 56, p. 317.

Détection de compléments alimentaires adultérés par résonance magnétique nucléaire

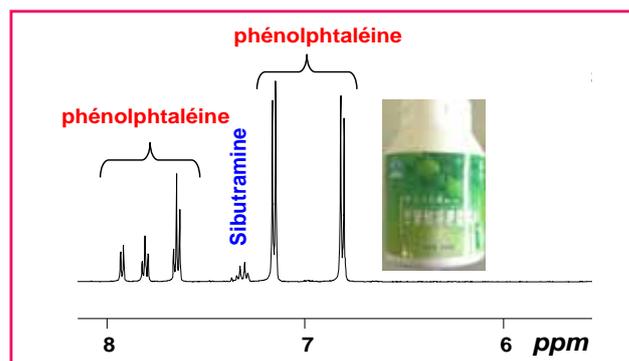
Véronique Gilard et Myriam Malet-Martino

La consommation de compléments alimentaires est en constante augmentation dans l'ensemble des pays industrialisés et la falsification de certains d'entre eux par l'ajout de médicaments ou de substances potentiellement toxiques est un phénomène alarmant couramment observé.

Notre objectif est de démontrer la pertinence d'utiliser la résonance magnétique nucléaire – RMN du proton, RMN DOSY (« diffusion ordered spectroscopy »), ainsi que les techniques de RMN ^{13}C et bidimensionnelles classiquement utilisées pour la détermination structurale – pour détecter les adultérants et les caractériser.

Nous avons par exemple montré que sur 128 compléments alimentaires amaigrissants analysés, 53 % étaient adultérés principalement par des médicaments retirés du marché comme la sibutramine ou la phénolphtaléine [1] (voir figure). Sur 175 compléments alimentaires pour l'amélioration des fonctions érectiles analysés, 68 % étaient adultérés par des médicaments comme le sildénafil (Viagra[®]), le tadalafil (Cialis[®]) ou le vardénafil (Levitra[®]), mais aussi par des analogues dont la structure est très proche de celle des molécules précédentes mais qui n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché [2].

Les fabricants cherchent ainsi à échapper aux contrôles analytiques ciblés au mépris des risques pour les consommateurs.



Spectre RMN ^1H d'un complément alimentaire démontrant la présence de sibutramine et de la phénolphtaléine.

Robert Martino, Stéphane Balayssac, Rabab Hachem, Aurélie Tinaugus et Julie Vaysse ont également participé à ce travail.

- [1] Vaysse J., Balayssac S., Gilard V., Desoubdanne D., Malet-Martino M., Martino R., Analysis of adulterated herbal medicines and dietary supplements marketed for weight loss by DOSY 1H-NMR, *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.*, **2010**, 27, p. 903.
- [2] Balayssac S., Gilard V., Zedde C., Martino R., Malet-Martino M., Analysis of herbal dietary supplements for sexual performance enhancement: first characterization of propoxyphenyl-thiohydroxyhomosildenafil and identification of sildenafil, thiosildenafil, phentolamine and tetrahydropalmitate as adulterants, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2012**, 63, p. 135.

Architectures hétérobimétalliques : des outils prometteurs pour l'imagerie bimodale

Eric Benoist et Béatrice Mestre-Voegtli

L'imagerie médicale duale, qui permet d'envisager des diagnostics plus précis et plus précoces, repose sur l'utilisation de traceurs bimodaux aptes à donner simultanément des informations complémentaires au moyen de deux techniques d'imagerie différentes.

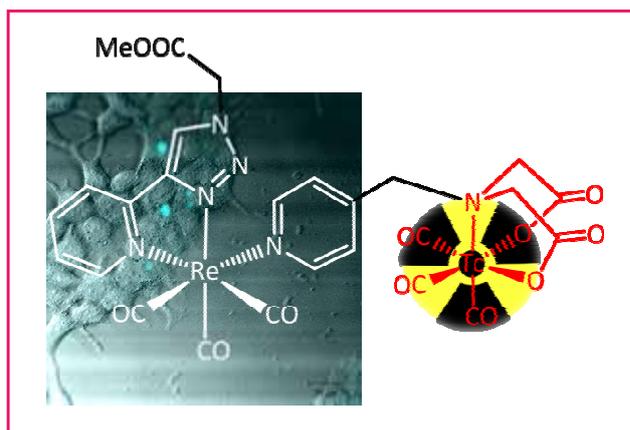
Dans ce cadre, le développement de complexes hétéro-dinucléaires représente une approche prometteuse car ces sondes duales de petites tailles permettent d'envisager toutes les combinaisons d'imagerie possibles (IRM/optique, IRM/nucléaire et nucléaire/optique). À titre d'exemples,

nous avons développé différents systèmes [1-2], dont les premiers complexes hétérodinucléaires potentiellement utilisables pour une imagerie duale nucléaire (émission γ du radioisotope technétium-99 m)/optique (fluorescence du complexe tricarbonylrhénium) (voir figure).

Alison François, Alexandre Boulay, Nadine Leygue, Chantal Galaup et Claude Picard ont également participé à ce travail.

- [1] Boulay A., Artigau M., Coulais Y., Picard C., Mestre-Voegtli B., Benoist E., First dinuclear Re/Tc complex as a potential bimodal optical/SPECT molecular imaging agent, *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, p. 6206.
 [2] Boulay A., Laine S., Leygue N., Benoist E., Laurent S., Vander Elst L., Muller R.N., Mestre-Voegtli B., Picard C., Synthesis and properties of a functionalized heterobimetallic Re(I)-Gd(III) complex as a potential dual-contrast agent for molecular imaging, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, p. 5395.

Une bibliographie supplémentaire est disponible en annexe (fichier pdf téléchargeable librement à partir de la page liée à cet article sur le site www.lactualitechimique.org).



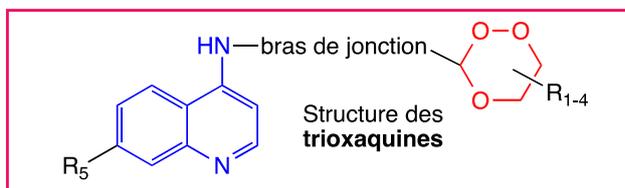
Premier complexe Re/Tc pour l'imagerie bimodale optique-nucléaire.

L'hème : une cible pour la chimiothérapie des parasites hématophages

Bernard Meunier et Anne Robert

Le paludisme et la schistosomiase (ou bilharziose) sont des maladies parasitaires responsables d'une mortalité et d'une morbidité importante [1-2]. Les organismes pathogènes responsables (*Plasmodium* et *Schistosoma*) ont une caractéristique commune : ils parasitent le système sanguin de l'homme et, n'ayant pas de synthèse de novo d'acides aminés, ils « découpent » l'hémoglobine de leur hôte en acides aminés qui sont ensuite utilisés pour la synthèse de leurs propres protéines.

Cette digestion de l'hémoglobine conduit à la libération d'hème-fer(II) hors d'un environnement protéique, complexe toxique du fait de sa capacité à réduire le dioxygène. Pour éviter d'être empoisonnés par le déchet qu'ils ont généré, ces parasites transforment l'hème en un polymère microcristallin où le fer, oxydé en fer(III), n'est plus toxique. Les trioxaquinés (voir figure) sont des molécules comportant deux pharmacophores capables d'interagir avec l'hème par deux mécanismes différents, inhibant ainsi le processus de polymérisation/détoxification du parasite. Le fragment 4-aminoquinoléine interagit avec l'hème par empilement ; le trioxane, après activation réductrice, alkyle le cycle porphyrinique. Leur mode d'action dual en fait une sorte de « fusil à deux coups » efficace. La trioxaquine PA1103 est curative chez des souris infectées par un *Plasmodium* chimiorésistant ; la



Structure des trioxaquinés.

trioxaquine PA1647 réduit efficacement la parasitémie chez les souris infectées par *Schistosoma* et présente une synergie notable avec le praziquantel, seul médicament actuellement disponible pour traiter la schistosomiase.

Les variations structurales sur ces molécules hybrides, dont l'activité duale a été démontrée, permettent de rendre ces molécules actives sur différents parasites hématophages.

- [1] Meunier B., Robert A., Heme as trigger and target for trioxane-containing antimalarial drugs, *Acc. Chem. Res.*, **2010**, *43*, p. 1444.
 [2] Thétiot-Laurent S.A.-L., Boissier J., Robert A., Meunier B., *Schistosomiasis* chemotherapy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 7936.

Cuivre, stress oxydant et maladie d'Alzheimer

Peter Fallor et Fabrice Collin

La formation de plaques amyloïdes dans le cerveau est l'une des spécificités liées au développement de la maladie d'Alzheimer. Ces plaques sont constituées d'agrégats d'un peptide appelé amyloïde- β ($A\beta$) et contiennent de fortes concentrations en ions métalliques (Cu, Zn et Fe). En particulier, les complexes $A\beta$ -Cu sont capables de catalyser la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) telles que le peroxyde d'hydrogène ou le radical hydroxyle, qui contribuent à la dégradation des lipides et protéines

neuronaux et du peptide $A\beta$ lui-même, puisqu'il est retrouvé oxydé dans les plaques amyloïdes *in vivo* [1].

Les deux états redox du cuivre, Cu^I et Cu^{II} , sont impliqués dans le processus catalytique de production d'espèces réactives de l'oxygène. Les sites de coordination du Cu^{II} et du Cu^I sont situés dans la partie N-terminale du peptide et impliquent respectivement l'Asp1, les His6, 13 et 14 dans une géométrie plan carrée, et les His13 et 14 dans une géométrie linéaire. Étant donné la différence structurale entre

ces deux sphères de coordination, le processus redox ne peut s'effectuer directement mais procède *via* un complexe dans une géométrie intermédiaire en équilibre avec les espèces présentes au repos. Dans ce complexe, le cuivre est lié aux trois résidus Asp1, His13 et His14, comme cela a été montré très récemment pour la première fois par spectrométrie de masse [2], la décoordination de l'His6 étant nécessaire à l'amorçage du cycle redox. Ce complexe intermédiaire représente donc une nouvelle cible thérapeutique.

- [1] Chassaing S., Collin F., Dorlet P., Gout J., Hureau C., Faller P., Copper and heme-mediated Abeta toxicity: redox chemistry, Abeta oxidations and anti-ROS compounds, *Curr. Top. Med. Chem.*, **2012**, 12, p. 2573.
 [2] Cassagnes L.-E., Hervé V., Nepveu F., Hureau C., Faller P., Collin F., The catalytically active Cu-amyloid-beta state: coordination site responsible for reactive oxygen species production, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, p. 11110.

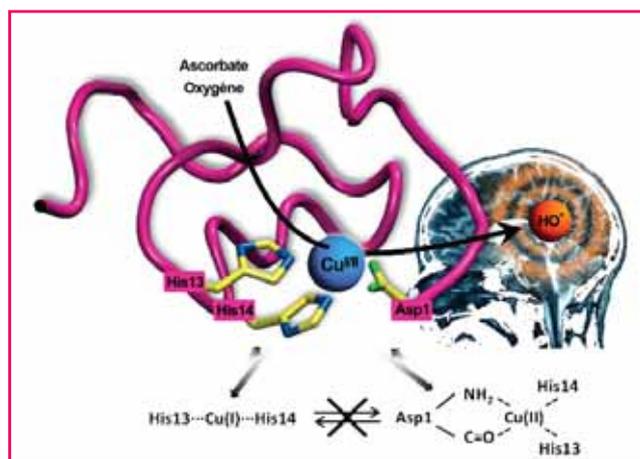


Schéma de la coordination du cuivre dans l'espèce active pour la production de ERO.



P.B. Arimondo



C. Alcouffe



C. Herbert



A. Furiga
Chusseau



B. Lajoie



V. Gilard



M. Malet-Martino



E. Benoist



B. Mestre-Voegtli



B. Meunier



A. Robert



P. Faller



F. Collin



C. Hureau



Y. Génisson

Paola B. Arimondo est directrice de recherche CNRS, USR CNRS-Pierre Fabre 3388, ETaC^(a).

Chantal Alcouffe est responsable de laboratoire, et **Corentin Herbert**, directeur de recherche, chez Sanofi^(b).

Aurélie Furiga Chusseau est postdoctorante et **Barbora Lajoie**, enseignant-chercheur, au Laboratoire de Génie Chimique, Université Paul Sabatier Toulouse 3^(c).

Véronique Gilard est professeur et **Myriam Malet-Martino**, professeur émérite, Laboratoire SPCMIB, Université Paul Sabatier^(d).

Éric Benoist est professeur et **Béatrice Mestre-Voegtli**, maître de conférences, Laboratoire SPCMIB, Université Paul Sabatier^(e).

Bernard Meunier est directeur de recherche émérite et président de l'Académie des sciences, **Anne Robert**, directrice de recherche CNRS, **Peter Faller**, professeur à l'Université de Toulouse, et **Christelle Hureau** (*auteur correspondant*), chargée de recherche, au Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC)^(f).

Fabrice Collin est maître de conférences à l'Université de Toulouse et à l'IRD^(g).

Yves Génisson (*auteur correspondant*) est directeur de recherche CNRS au Laboratoire SPCMIB (UMR CNRS 5068)^(h).

(a) Pharmacochimie de la régulation épigénétique du cancer - ETaC USR 3388 CNRS/Pierre Fabre Centre de R & D, BP 13562, 3 avenue Hubert Curien, F-31035 Toulouse Cedex 01.

(b) Unité de recherche et développement E2C (Early to candidate Department), Sanofi R & D, 195 route d'Espagne, F-31036 Toulouse Cedex.

(c) Laboratoire de Génie Chimique, UMR CNRS 5503, Université Paul Sabatier, Faculté des Sciences pharmaceutiques, 35 chemin des Maraîchers, F-31062 Toulouse Cedex 9.

(d) Groupe de RMN biomédicale, Laboratoire SPCMIB, UMR CNRS/UPS 5068, Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, F-31062 Toulouse Cedex 09.

(e) Laboratoire SPCMIB-UMR CNRS 5068, Groupe SOMAB, Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, F-31062 Toulouse Cedex 09.

(f) LCC, CNRS UPR 8241, 205 route de Narbonne, F-31077 Toulouse Cedex 04 ; Université de Toulouse, UPS, INPT, F-31077 Toulouse. Courriel : christelle.hureau@lcc-toulouse.fr

(g) Université de Toulouse, UPS, UMR 152 PHARMA-DEV, Université Toulouse 3, F-31062 Toulouse Cedex 09 ; Institut de Recherche pour le Développement (IRD), UMR 152 PHARMA-DEV, F-31062 Toulouse Cedex 09.

(h) Laboratoire SPCMIB-UMR CNRS 5068, groupe SANTé, Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, F-31062 Toulouse Cedex 09. Courriel : genisson@chimie.ups-tlse.fr

Chimie et environnement

Frédéric Guillen (*coord.*), Laurence Maurice, Laure Laffont, Christine Ducamp, Felipe Ramon Portugal, Ménana Haddou, Florence Benoit-Marquié, Isabelle Favier, Faouzi Chahdoura, Sébastien Bontemps, Sylviane Sabo-Etienne, Nicolas Galy et Jean-Christophe Plaquevent

Mots-clés Chimie environnementale, chimie durable, méthylmercure, communication chimique, photocatalyse, glycérol, dioxyde de carbone, liquide ionique.

Keywords Environmental chemistry, sustainable chemistry, methylmercury, chemical communication, photocatalysis, glycerol, carbon dioxide, ionic liquid.

La thématique « chimie et environnement » recouvre les deux champs d'étude interdépendants mais distincts que sont la chimie *de* l'environnement, ou chimie environnementale, qui s'attache à la compréhension, à l'échelle moléculaire, du fonctionnement et de l'évolution des systèmes naturels, et la chimie *pour* l'environnement, ou chimie durable, qui s'attache à l'étude et au développement d'une chimie plus respectueuse de l'environnement.

La prise en compte des concepts de la chimie durable est désormais incontournable pour l'industrie chimique : afin de relever ce défi, un « Cluster Chimie Verte »* a été créé en janvier 2014 pour promouvoir la chimie verte et l'ancrer

durablement dans le territoire Midi-Pyrénées en regroupant une quarantaine d'entreprises de la région, parmi lesquelles Air Liquide, Arkema, BASF Agricultural Specialties et BASF Health and Care Products France, Herakles (groupe Safran) ou Pierre Fabre Médicaments.

Parallèlement à cet intérêt industriel, de nombreux laboratoires académiques de la région consacrent tout ou partie de leurs activités à des recherches en chimie environnementale ou en chimie durable ; les contributions réunies ici présentent un tour d'horizon de quelques-uns de ces axes de recherche.

Frédéric Guillen

*www.clusterchimieverte.fr

Traçage des sources de mercure dans le bassin amazonien

Laurence Maurice et Laure Laffont

Le mercure (Hg), et plus particulièrement le méthylmercure, est neurotoxique. Le méthylmercure se forme dans le système aquatique, à partir de Hg inorganique, principalement par voie bactérienne, et sa concentration augmente le long de la chaîne trophique : les espèces en fin de chaîne, les prédateurs, dont l'Homme, peuvent présenter des concentrations très élevées en méthylmercure dans leur organisme.

L'un des enjeux actuels de la recherche sur le mercure est de connaître son cycle biogéochimique et de tracer ses sources dans l'environnement, en particulier de quantifier la part des apports d'origines naturelle et anthropique. Pour répondre à cette question, l'étude du fractionnement des isotopes stables de Hg est un outil performant, développé récemment.

Dans notre équipe, nous nous intéressons au traçage des sources de Hg dans le bassin amazonien où l'orpaillage constitue l'une des principales sources anthropogéniques de cet élément, entraînant des risques sanitaires graves pour les populations amérindiennes. Nous étudions ainsi les sources de mercure, mais aussi son transfert dans l'environnement et la chaîne trophique aquatique, jusqu'aux populations

humaines riveraines des rivières orpaillées. Notre équipe est la première au monde à s'être intéressée au fractionnement isotopique de Hg dans les cheveux [1-2]. Ce travail interdisciplinaire mêle des enjeux sociétaux, politiques et environnementaux et a fait l'objet de plusieurs programmes de recherche (EC2CO-RIMES en Bolivie et actuellement l'ANR CESA RIMNES (2012-2014) avec des applications en Guyane française et en Chine).

Ces travaux ont été effectués en collaboration avec Jeroen Sonke et Sylvaine Goix (Laboratoire GET, Toulouse), Régine Maury-Brachet, Alexia Legeay et Patrice Gonzalez (Laboratoire EPOC, Arcachon), et le Parc amazonien de Guyane.

- [1] Laffont L., Sonke J.E., Maurice L., Hintelmann H., Pouilly M., Sanchez Y., Perez T., Behra P., Anomalous mercury isotopic compositions of fish and human hair in the Bolivian Amazon, *Environ. Sci. Technol.*, **2009**, *43*, p. 8985.
- [2] Laffont L., Sonke J.E., Maurice L., Monrroy S.L., Chincheros J., Amouroux D., Behra P., Hg speciation and stable isotope signatures in human hair as a tracer for dietary and occupational exposure to mercury, *Environ. Sci. Technol.*, **2011**, *45*, p. 9910.

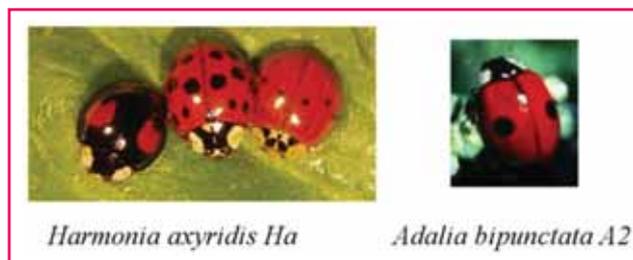
L'armement chimique des insectes

Christine Ducamp et Felipe Ramon Portugal

L'un des objectifs de nos recherches en chimie analytique est d'identifier les molécules intervenant dans la communication chimique de certains modèles biologiques étudiés comme les coccinelles.

La communication chimique par contact est due à des composés comme les hydrocarbures, des alcools, des cétones, des acides gras... Par exemple, les larves de coccinelles laissent en marchant une trace à la surface des plantes et la composition chimique de ces traces de différentes espèces de coccinelles contient plus de 80 % d'hydrocarbures cuticulaires. L'identification par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) permet de déterminer des alcanes linéaires (nC12 à nC37), mais aussi des alcanes ramifiés avec des « séries » (comme 13-MeC23, 13-MeC25, 13-MeC27, 13-MeC29). Des alcènes (C21 :1, C23 :1...) sont présents chez les espèces *Harmonia* (*Ha* et *H4*) et absents chez *Adalia* (*A2* et *A10*). La composition chimique de ces traces est mise en regard avec les distances phylogénétiques [1].

La communication chimique peut également être effectuée sans contact physique par le biais de molécules volatiles, comme dans le cas de la production de trois alkylméthoxy-pyrazines dans des propositions bien précises



par la coccinelle *Adalia bipunctata* qui déclenche leur agrégation [2]. L'utilisation de la micro-extraction sur phase solide (SPME) permet l'adsorption des molécules volatiles sur des fibres puis l'injection directe dans la GC-MS sans passer par les étapes d'extraction et de purification. Ces travaux ont été menés en collaboration avec Gilles Espinasse (EDB, UMR 5174 (ENFA), Toulouse).

- [1] Magro A., Ducamp C., Ramon-Portugal F., Lecompte E., Crouau-Roy B., Dixon A.-F.-G., Hemptinne J.-L., Oviposition deterring infochemicals in ladybirds: the role of phylogeny, *Evolutionary Ecology*, **2010**, *24*, p. 251.
- [2] Susset E.C., Ramon-Portugal F., Hemptinne J.-L., Dewhurst S.Y., Birkett M.A., Magro A., The role of semiochemicals in short-range location of aggregation sites in *Adalia bipunctata* (Coleoptera, Coccinellidae), *J. Chem. Ecol.*, **2013**, *39*, p. 591.

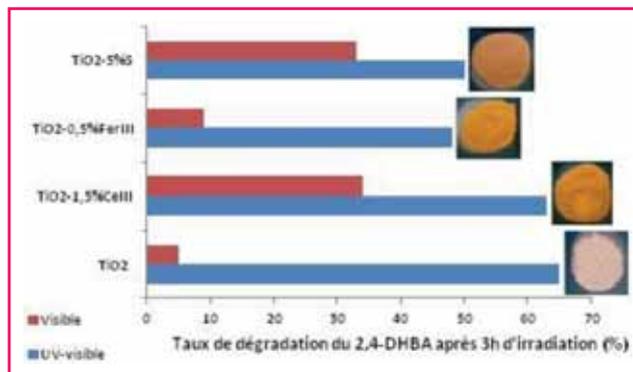
La photocatalyse solaire

Ménana Haddou et Florence Benoit-Marqué

La photocatalyse, qui utilise le semi-conducteur TiO_2 , a montré son efficacité pour l'oxydation de polluants organiques grâce à la formation de paires électron-trou sous irradiation UV (bande interdite : 3,2 eV).

Pour obtenir un procédé solaire, il faut élargir la bande d'absorption du TiO_2 vers le visible. Pour ce faire, nous avons incorporé lors de la synthèse du photocatalyseur par sol-gel différents types de dopants [1] : un élément non métallique (S), un métal de transition (FeIII) et un élément du groupe des terres rares (CeIII). Plusieurs pourcentages molaires par rapport au titane ont été testés. L'analyse par diffraction des rayons X des poudres obtenues (après traitement thermique) montre que seul le TiO_2 est cristallisé sous la forme anatase, la plus active photochimiquement. Les surfaces spécifiques des poudres dopées sont toutes supérieures ou égales (entre 66 et 108 m^2/g) à celle du TiO_2 non dopé (67 m^2/g). Les spectres UV-visible par réflexion diffuse des différentes poudres colorées montrent une nette augmentation de l'absorption dans le visible, sans différence notable entre les trois dopages.

Leurs propriétés photocatalytiques ont été mesurées en suivant le taux de dégradation d'un polluant modèle, l'acide 2,4-dihydroxybenzoïque. L'irradiation est réalisée avec une lampe au xénon, des filtres coupant le spectre respectivement à 320 et 420 nm ont été utilisés afin de mesurer l'efficacité des TiO_2 dopés soit sous irradiation UV-visible, soit seulement en lumière visible. En effet, le but est de vérifier que l'efficacité gagnée dans le visible ne s'accompagne pas d'une perte dans l'UV. Les meilleurs taux de dégradation du polluant modèle obtenus pour chaque type de TiO_2 sont représentés sur la figure. Sans surprise, le



Taux de dégradation par photocatalyse ([photocatalyseur] = 1,5 g L⁻¹) du 2,4-DHBA (V = 4 mL ; C₀ = 400 mg L⁻¹) après 3 heures d'irradiation (cuve en pyrex, lampe au xénon XBO, Osram, 125 W).

TiO_2 non dopé présente une très faible activité dans le visible. Le dopage par le fer III conduit à une activité dans le visible un peu supérieure à celle du TiO_2 non dopé (9 % vs 5 %), mais surtout à une baisse d'activité dans l'UV (48 % vs 64). Le dopage par le soufre ou le cérium III conduit à une forte augmentation de l'activité photocatalytique dans le visible (34 et 33 %), mais seul le cérium conserve l'activité dans l'UV.

Par conséquent, le dopage par le cérium III-1,5 % est donc très favorable pour la photocatalyse solaire. Ce résultat a été vérifié avec un photocatalyseur dopé au Ce III supporté sur acier [2] irradié en lumière solaire qui a aussi montré une activité photocatalytique supérieure de 20 % à celle du TiO_2 non dopé. Ce travail prometteur est actuellement poursuivi

en collaboration avec le laboratoire PROMES de Perpignan afin d'effectuer des expériences avec des simulateurs solaires.

Ces travaux ont été effectués en collaboration avec Marie-Thérèse Maurette (Laboratoire IMRCP) et Florence Ansart (CIRIMAT).

[1] a) Bailleux C., Benoit-Marqué F., New photocatalytic reactors containing

titanium dioxide on support silica for the treatment of the air and water, European Patent N° 1132133 A1, **2001** ; b) Haddou M., Dégradation de dérivés de l'acide benzoïque par les procédés d'oxydation avancés en phase homogène et hétérogène : procédés Fenton, photo-Fenton et photocatalyse, Thèse de l'Université de Toulouse, **2010**.

[2] Bamoulid L., Benoit-Marqué F., Aries L., Guenbour A., Ben Bachir A., Maurette M.T., Ansart F., El Hajjaji S., Investigations on composition and morphology of electrochemical conversion layer/titanium dioxide deposit on stainless steel, *Appl. Surf. Sci.*, 2006, 201, p. 2791.

Les nanocatalyseurs et le glycérol : une alliance durable

Isabelle Favier et Faouzi Chahdoura

Notre équipe, intéressée par le développement de procédés respectueux de l'environnement, a montré l'apport du glycérol en tant que milieu pour la catalyse, en particulier avec des nanoparticules métalliques (MNP) comme précurseurs catalytiques [1-2].

Le glycérol est un solvant de choix grâce à ses propriétés physico-chimiques : point de fusion élevé, tension de vapeur négligeable, capacité à dissoudre de nombreux réactifs, peu miscible avec les solvants organiques. Il a en outre une faible toxicité et est peu onéreux. Contrairement à l'approche polyol où le solvant agit comme réducteur, le glycérol favorise dans notre utilisation la stabilisation des MNP formées.

Ces solutions catalytiques colloïdales sont particulièrement performantes pour des processus multi-étapes « one-pot », menant à la synthèse de molécules polyfonctionnelles. Aussi, elles immobilisent efficacement le catalyseur, d'où l'obtention de produits à teneur en métal insignifiante. Dans le cas de nanoparticules de palladium, leur double comportement catalytique (homogène/hétérogène) permet de réaliser des processus séquentiels, tels que le couplage C-C suivi d'hydrogénation, utilisant un seul catalyseur, et sans isoler les produits intermédiaires, conduisant à des produits d'intérêt comme des arômes alimentaires (voir figure). Quant aux nanoparticules de Cu_2O , elles catalysent des processus



Processus one-pot catalysés par des nanoparticules de palladium dans le glycérol.

tandem impliquant à la fois la formation de liaisons C-N ou C-S et des cycloadditions de Huisgen.

[1] Chahdoura F., Pradel C., Gómez M., Palladium nanoparticles in glycerol: a versatile catalytic system for C-X bond formation and hydrogenation processes, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, p. 3648.

[2] Favier I., Chahdoura F., Teuma E., Gómez M., Nano-catalyseurs métalliques dans le glycérol et applications en synthèse organique, UPS/CNRS, Brevet français n° 1000175671 (21/12/2012). Demande internationale : PCT/FR 2013/053215 (20/12/2013).

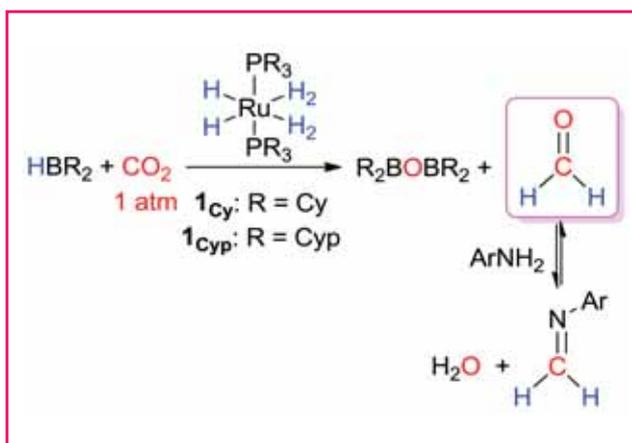
Catalyse de réduction du dioxyde de carbone en formaldéhyde

Sébastien Bontemps et Sylviane Sabo-Etienne

L'utilisation du CO_2 comme source de carbone est un enjeu fondamental à l'heure actuelle en remplacement des ressources fossiles, et la catalyse homogène a permis de synthétiser HCOOH , CO et CH_3OH dans des conditions douces. Le formaldéhyde (CH_2O) constituait la dernière brique élémentaire C1 de réduction du CO_2 n'ayant jamais été identifiée dans ces conditions.

En étudiant dans le détail le résultat de la réduction du dioxyde de carbone par un borane (HBR_2) avec un complexe de ruthénium polyhydrure ($\mathbf{1}_{\text{Cy}}$) comme précurseur catalytique, nous avons pu démontrer que du formaldéhyde était généré transitoirement et que le composé boré servait de réducteur en piégeant l'oxygène [1]. En faisant varier le catalyseur – $\mathbf{1}_{\text{Cyp}}$ utilisé dans les mêmes conditions –, du formaldéhyde libre est formé ainsi que d'autres produits de réduction. L'addition d'une amine (ArNH_2) dès le début de la réaction a permis d'obtenir un système parfaitement sélectif et de caractériser l'imine ($\text{ArN}=\text{CH}_2$) issue de la condensation de l'amine avec le formaldéhyde. Cette

réaction réversible permet de récupérer une solution de formaldéhyde après un traitement aqueux (voir figure) [2].



Cette découverte constitue une avancée fondamentale permettant de valider les mécanismes impliquant le formaldéhyde comme intermédiaire réactionnel et ouvre de nouveaux champs d'utilisation du CO₂, puisque plus de 20 millions de tonnes de formaldéhyde sont utilisés chaque année dans le monde par l'industrie chimique.

- [1] Bontemps S., Sabo-Etienne S., Trapping formaldehyde in the homogeneous catalytic reduction of carbon dioxide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, p. 10253 (sélectionné comme « hot article »).
- [2] Bontemps S., Vendier L., Sabo-Etienne S., Ruthenium-catalyzed reduction of carbon dioxide to formaldehyde, *J. Amer. Chem. Soc.*, **2014**, 136, p. 4419.

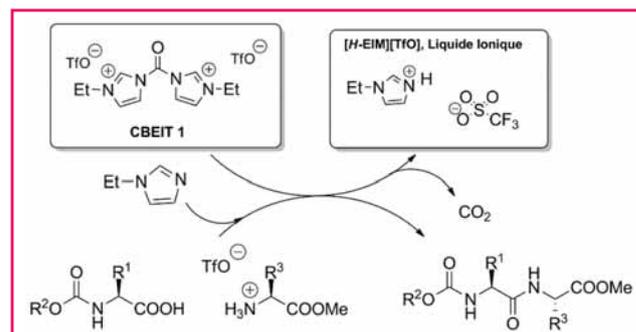
Vers une chimie organique sans rejets à l'aide des liquides ioniques : exemple de la synthèse peptidique

Nicolas Galy et Jean-Christophe Plaquevent

Les liquides ioniques, sels fondus à température ambiante, sont désormais considérés comme d'utiles alternatives aux solvants organiques. Non volatils, généralement ininflammables, aisés à conditionner et à recycler, ils présentent l'avantage de dissoudre la plupart des molécules organiques dont les peptides et les protéines.

Dans ce contexte, nous développons une nouvelle approche de couplage peptidique [1], où l'agent de couplage est simultanément le précurseur d'un liquide ionique ; celui-ci joue alors le rôle du solvant de la réaction au fur et à mesure de sa libération. Ce nouvel agent de couplage, le CBEIT (1), s'intègre dans une stratégie de synthèse à forte économie d'atome, laquelle inclut les étapes indispensables de protection des aminoacides. Les seuls sous-produits générés sont le dioxyde de carbone et le triflate d'éthylimidazolium [H-EIM][TfO], liquide ionique qui sert alors de solvant.

La performance synthétique globale est identique à celle réalisée en conditions classiques. Les futurs travaux porteront sur une variante sans protection préalable



des aminoacides précurseurs, afin d'améliorer encore l'économie d'atomes de la réaction et de diminuer le nombre d'étapes nécessaires à la synthèse de polypeptides.

- [1] Galy N., Mazières M.-R., Plaquevent J.-C., Toward waste free peptide synthesis using ionic reagents and ionic liquids, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, p. 2703.



F. Guillen



L. Maurice



L. Laffont



C. Ducamp



F. Ramon Portugal



M. Haddou



F. Benoit-Marqué



I. Favier



F. Chahdoura



S. Bontemps



S. Sabo-Etienne



N. Galy



J.-C. Plaquevent

Frédéric Guillen (auteur correspondant) est professeur au Laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique (SPCMIB), Université Toulouse 3 - Paul Sabatier, Toulouse^(a).

Laurence Maurice est directrice de recherche IRD et **Laure Laffont**, ingénieur d'étude, au Laboratoire Géosciences Environnement Toulouse (GET) UMR 5563 CNRS/UR 234 IRD, Université Toulouse 3 - Paul Sabatier, Toulouse^(b).

Christine Ducamp est maître de conférences et

Felipe Ramon Portugal, ingénieur de recherche, au Laboratoire Évolution et Diversité Biologique (EDB), UMR 5174, ENFA/Université Toulouse 3 - Paul Sabatier, Toulouse^(c).

Ménana Haddou a été doctorante et **Florence Benoit-Marqué** est maître de conférences au Laboratoire des Interactions Moléculaires et de la Réactivité Chimique et Photochimique (IMRCP), Université Toulouse 3 - Paul Sabatier, Toulouse^(d).

Isabelle Favier est ingénieur d'étude CNRS et **Faouzi Chahdoura** a été doctorant au Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée (LHFA), Université Toulouse 3 - Paul Sabatier, Toulouse^(e).

Sébastien Bontemps est chargé de recherche au CNRS et **Sylviane Sabo-Etienne**, directrice de recherche au CNRS, au Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC), Toulouse^(f).

Nicolas Galy a été attaché temporaire d'enseignement et de recherche et **Jean-Christophe Plaquevent** est directeur de recherche CNRS au Laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique (SPCMIB), Université Toulouse 3 - Paul Sabatier, Toulouse^(a).

(a) SPCMB, UMR CNRS 5068, Université Toulouse 3 - Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, F-31062 Toulouse Cedex 09.

Courriel : guillen@chimie.ups-tlse.fr

(b) Géosciences Environnement Toulouse, 14 avenue Edouard Belin, F-31400 Toulouse.

(c) EDB, UMR CNRS 5174 (ENFA), Université Toulouse 3 - Paul Sabatier, bât. 4R1, 118 route de Narbonne, F-31062 Toulouse Cedex.

(d) IMRCP, Université Toulouse 3 - Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, F-31062 Toulouse Cedex 9.

(e) LHFA, UMR CNRS 5069, Université Toulouse 3 - Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, F-31062 Toulouse Cedex 9.

(f) Laboratoire de Chimie de Coordination, 205 route de Narbonne, F-31077 Toulouse Cedex 4.

Matériaux pour l'aéronautique et l'espace

Fabien Blas, Lisa Pin, Christophe Casademont, Laurent Arurault, Hélène Cerda, Candida Magalhaes, Alicia Weibel, Christophe Laurent, Lydie Valade, Stéphanie Remaury et Bénédicte Garreau-de Bonneval (coord.)

Mots-clés Anodisation, barrière thermique, espace, matériaux, nanotubes de carbone, lubrification, revêtements noirs, sol-gel.

La Région Midi-Pyrénées est réputée pour ses activités reconnues par un pôle de compétitivité mondial « Aéronautique, espace et systèmes embarqués » – Aerospace Valley¹ –, qui associe entreprises, centres de recherche et organismes de formation. L'Institut de recherche technologique Antoine de Saint Exupéry² apporte ses compétences par le développement de technologies de rupture matures, en phase avec les besoins de l'industrie. En 2005, une Fondation de Recherche pour l'Aéronautique et l'Espace (FRAE³) a été créée pour soutenir des programmes de recherche en partenariat public-privé ; parmi les industriels à l'initiative de cette fondation : Airbus Group (ex EADS), Airbus Defense and Space, Thales, ou encore Latécoère.

La région est riche de ses universités, de ses écoles d'ingénieurs et centres de formation dans ce domaine d'intérêt (UPS, ISAE, INSA, INPT, ENAC...) et l'Université

Paul Sabatier (UPS) héberge une formation spécialisée de niveau master, MSAS (« matériaux et structures pour l'aéronautique et le spatial »), en liaison avec les différents partenaires précités et également avec le CNES et l'ONERA, présents à Toulouse.

Les matériaux, d'une grande diversité, utilisés à tous les niveaux pour les avions, hélicoptères, drones, lanceurs, satellites ou ballons sondes, doivent répondre à des critères contraignants : posséder des caractéristiques précises pour ne pas être dégradés dans l'espace (propriétés optiques, thermo-optiques, mécaniques et électriques) et respecter l'environnement (nocivité des débris spatiaux, cimetière spatial, satellites nucléaires...).

Bénédicte Garreau-de Bonneval

¹www.aerospace-valley.com

²www.irt-saintexupery.com/irt-2

³www.fnrae.org

Élaboration et renforcement de barrières thermiques de nouvelle génération par voie sol-gel

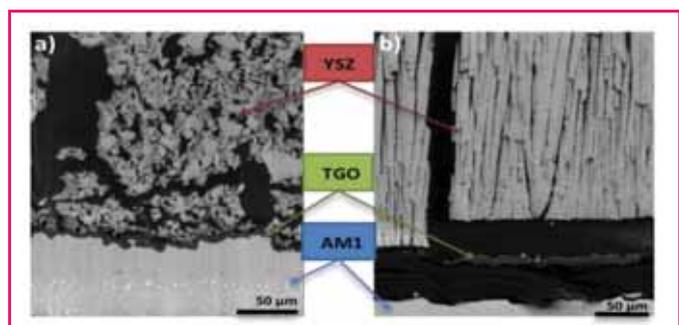
Fabien Blas et Lisa Pin

Les températures atteintes dans les turboréacteurs sont supérieures aux températures d'endommagement des matériaux utilisés tels que les superalliages base nickel par exemple. Pour protéger ces superalliages en température et augmenter leur durée de vie, la notion de « barrière thermique » a évolué grâce à de nouvelles approches.

Dans cette étude, une alternative aux procédés industriels classiques est proposée : la voie sol-gel, méthode par chimie douce développée au CIRIMAT, qui a montré un réel potentiel dans l'obtention de barrières thermiques fonctionnalisées à morphologie et composition contrôlées.

L'élaboration des barrières consiste à coupler les techniques du trempage retrait à vitesse contrôlée à la pulvérisation [1]. La première technique permet d'obtenir le revêtement fonctionnel, la deuxième de renforcer le réseau de microfissures obtenu après traitement thermique. Les conditions d'utilisation les plus représentatives sont l'oxydation cyclique (cycle 1 h à 1100 °C ; 5 min de refroidissement).

Ces tests, réalisés à l'Institut Clément Ader (ICA), ont montré que les barrières thermiques issues de la voie sol-gel ont une durée de vie semblable (1 480 cycles) à celles issues du procédé industriel EBPVD (« electron beam physical vapor deposition ») [2]. Le mode d'endommagement des



Micrographies en coupe après 1 480 cycles ; échantillon élaboré par a) voie sol-gel, b) EBPVD.

barrières est néanmoins différent suivant le procédé utilisé. L'avantage du procédé sol-gel est que l'écaillage s'effectue par zones localisées alors que dans le cas du procédé par EBPVD, l'endommagement est soudain et complet (voir figure). Grâce à ces nouvelles techniques, une pièce partiellement endommagée pourra être réparée, ce qui n'était pas le cas actuellement.

Ces travaux ont été encadrés par Florence Ansart, Sandrine Duluard et Jean-Pierre Bonino au CIRIMAT, ainsi que par Philippe Lours et Vanessa Vidal à l'ICA.

- [1] Pin L. *et al.*, Reinforced sol-gel thermal barrier coatings and their cyclic oxidation life, *J. Eur. Ceram. Soc.*, **2013**, 33, p. 269.
- [2] Pin L. *et al.*, Optimized sol-gel thermal barrier coatings for long-term cyclic oxidation life, *J. Eur. Ceram. Soc.*, **2014**, 34, p. 961.

Élaboration de nouveaux revêtements anodiques pour applications thermo-optiques dans le domaine spatial

Christophe Casademont et Laurent Arurault

Dans le domaine spatial, la température interne des satellites est régulée grâce notamment à des revêtements aux propriétés thermo-optiques – absorptivité solaire (α_s) et émissivité (ϵ) – contrôlées. Une des approches actuelles consiste à élaborer des revêtements anodiques noirs, ayant de hautes propriétés thermo-optiques ($\geq 0,9$) et un rapport α_s/ϵ proche de 1. Toutefois, ces revêtements présentent parfois des problèmes en environnement spatial [1-2], ce qui a motivé la recherche de revêtements alternatifs.

C'est ainsi que des films anodiques ont été élaborés, dans diverses conditions opératoires, sur substrats d'aluminium (AA1050 ou 7175), puis fonctionnalisés par coloration électrochimique et/ou chimique. La microstructure et la composition chimique de ces revêtements ont été étudiées par MEB-FEG (microscope électronique à balayage équipé d'un canon à effet de champ) et EDX (« energy dispersive

X-ray »), tandis que leurs propriétés thermo-optiques et leur comportement en environnement spatial ont été évalués, notamment en appliquant des cycles thermiques et des irradiations sous ultraviolets*. Les résultats obtenus sont très prometteurs.

*Avec la contribution de Julien Eck et Denis Lavielle de la société TRAD (www.trad.fr) et le soutien financier de la DIRECCTE Midi-Pyrénées (www.midi-pyrenees.directe.gouv.fr) dans le cadre du projet DOSIMAT.

- [1] Goueffon Y., Arurault L., Mabru C., Tonon C., Guigue P., Black anodic coatings for space applications: study of the process parameters, characteristics and mechanical properties, *J. Mater. Process. Technol.*, **2009**, 209, p. 5151.
- [2] Goueffon Y., Arurault L., Fontorbes S., Tonon C., Mabru C., Guigue P., Chemical characteristics, mechanical and thermo-optical properties of black anodic films prepared on 7175 aluminium alloy for space applications, *Mater. Chem. Phys.*, **2010**, 120, p. 636.

Le projet « SOL-GREEN » : élaboration de revêtements par voie sol-gel pour la protection anticorrosion d'alliages d'aluminium utilisés dans l'industrie aéronautique

Hélène Cerda et Candida Magalhaes

Le projet SOL-GREEN consiste à proposer une alternative aux systèmes de traitement de surface anticorrosion des alliages d'aluminium formulés à partir de précurseurs chimiques contenant du chrome hexavalent, composé classé CMR*. Il s'agit d'une véritable rupture technologique : l'élaboration de revêtements hybrides anticorrosion par voie sol-gel.

De tels revêtements ont ainsi été élaborés sur alliage d'aluminium 2024 T3 par trempage-retrait (« dip coating ») d'un sol composé d'un organoalcoxy silane, d'un alcoxyde métallique et d'un inhibiteur de corrosion. Des dépôts d'épaisseur maîtrisée, homogènes, adhérents et présentant de très bonnes propriétés anticorrosion ont été obtenus par cette méthode [1]. La structure chimique de l'hybride a été étudiée par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire. Les caractérisations mécaniques et électrochimiques de ces dépôts ont permis d'établir des corrélations entre les propriétés anticorrosion et mécaniques des

revêtements et leur structure chimique. Il a été montré d'autre part que l'ajout dans le sol de nanoparticules modifiées permettrait de disposer au sein même des revêtements de nanoréservoirs d'inhibiteur de corrosion [2].

Il est à noter que des travaux sur les mêmes thématiques ont été menés avec succès sur d'autres types d'alliages tels que l'acier inoxydable X13VD (thèse de Jean-Baptiste Cambon) ou l'alliage de magnésium Elektron 21 (thèse de Noé Verner Murillo).

*Classement CMR : identification des dangers cancérigène, mutagène ou toxique.

- [1] Esteban J., Développement par procédé sol-gel de revêtements anticorrosion d'alliages d'aluminium à usage aéronautique : de l'effet barrière à l'auto-cicatrisation, Thèse de l'Université de Toulouse, **2011**.
- [2] Jaubert O., Revêtements hybrides multifonctionnels élaborés par voie sol-gel pour la protection d'alliages d'aluminium pour l'aéronautique (AA2024-T3), Thèse de l'Université de Toulouse, **2012**.

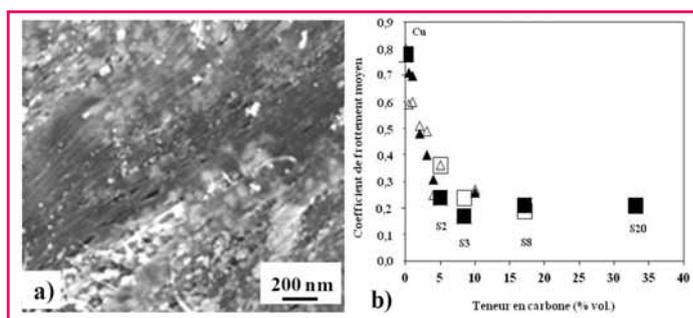
Matériaux composites nanotube de carbone-cuivre autolubrifiants

Alicia Weibel et Christophe Laurent

L'usure et la fiabilité des pièces sous l'effet de frottements et de mouvements – grande amplitude ou vibrations – concernent particulièrement les engins motorisés et les outils d'usinage. Leur impact économique dans les transports et la production d'énergie est considérable. La lubrification par un fluide est une solution onéreuse, parfois impossible à mettre en œuvre, d'où l'intérêt des matériaux autolubrifiants.

Des composites nanotube de carbone-cuivre* (figure a) ont été préparés par une méthode incluant lyophilisation puis consolidation par « spark plasma sintering ». Par rapport au cuivre pur, le coefficient de frottement est divisé par 3-4 (figure b) et le taux d'usure par 10-20. Le nombre moyen de parois (2, 3, 8, 20) des nanotubes de carbone a une influence sur les mécanismes de lubrification [1].

*Cet article est basé sur la thèse de doctorat de Christophe Guiderdoni (Université Toulouse 3 Paul-Sabatier, 2011, CIRIMAT), financée par la Fédération de Recherche pour l'Aéronautique et l'Espace. Ont notamment contribué au travail les auteurs de la



a) Image de MEB-FEG de la surface d'un composite nanotube de carbone-cuivre ; b) coefficient de frottement moyen en fonction de la teneur en carbone.

référence [1], tous membres du CIRIMAT sauf Ekaterina Pavlenko, Pascal Puech et Wolfgang Basca (CEMES).

- [1] Guiderdoni C., Pavlenko E., Turq V., Weibel A., Puech P., Estournès C., Peigney A., Basca W., Laurent C., The preparation of Cu-matrix composites containing carbon nanotubes with a different number of walls and their hardness, friction and wear properties, *Carbon*, **2013**, 58, p. 185.

La chimie et le développement de projets dans le domaine du spatial

Lydie Valade et Stéphanie Remaury

Le Centre national d'études spatiales (CNES) mène des études avec les laboratoires de chimie du site toulousain (LCC, CIRIMAT, LHFA) dans des domaines comme les matériaux d'assemblages et les nanomatériaux afin d'améliorer les performances d'engins spatiaux ou d'équipements embarqués. Ces études, classiquement conduites en partenariat avec d'autres organismes et un industriel du spatial (TAS, ONERA, MAP⁽¹⁾), sont facilitées par les échanges au sein de la CCT Matériaux⁽²⁾. Nous citerons trois résultats marquants issus de ces collaborations.

Dans le domaine de la microélectronique hyperfréquence nouvelle génération, un matériau à forte conductivité thermique, susceptible de remplacer les brasures actuelles à base d'or/étain, a été obtenu à partir d'oxalate d'argent par une méthode originale de création transitoire de nanoparticules d'argent au sein même de la brasure, évitant ainsi leur manipulation [1]. Des nanoparticules du conducteur moléculaire tétrathiafulvalène-tétracyanoquinodiméthane (TTF-

TCNQ) ont été isolées en dispersions colloïdales et leur incorporation dans des matrices polymères est à l'étude. Leurs propriétés permettent d'envisager le remplacement de revêtements de blindage dans le domaine de l'absorption électromagnétique [2]. La compréhension des mécanismes de dégradation par les UV et les particules de l'environnement spatial dans les résines silicones, utilisées par exemple pour le collage des cellules solaires, ouvre des perspectives nouvelles pour la mise en œuvre pratique de solutions de stabilisation de ces résines [3].

- (1) MAP Innovative coatings, Pamiers (France), www.map-coatings.com.
 (2) CCT : Communauté de compétences techniques du CNES (cct.cnes.fr).
 [1] Kiryukhina K., Le Trong H., Tailhades P., Lacaze J., Baco V., Gougeon M., Courtade F., Dareys S., Vendier O., Raynaud L., Silver oxalate-based solders: new materials for high thermal conductivity microjoining, *Scripta Materialia*, **2013**, 68, p. 623.
 [2] de Caro D., Souque M., Faulmann C., Coppel Y., Valade L., Fraxedas J., Vendier O., Courtade F., Colloidal solutions of organic conductive nanoparticles, *Langmuir*, **2013**, 29, p. 8983.
 [3] Jochem H., Rejsek-Riba V., Maerten E., Remaury S., Sole S., Sierra G., Baceiredo A., Guillaumon O., Effects of 400 keV electrons flux on two space grade silicone rubbers, *Mater. Chem. Phys.*, **2013**, 141, p. 189.

Une bibliographie supplémentaire est disponible en annexe (fichier pdf téléchargeable librement à partir de la page liée à cet article sur le site www.lactualitechimique.org).



F. Blas



C. Casademont



L. Arurault



A. Weibel



C. Laurent



H. Cerda



C. Magalhaes



L. Valade



B. Garreau-de Bonneval



S. Remaury

Fabien Blas et Lisa Pin sont doctorants au CIRIMAT et à l'Institut C. Ader^{a-b}.

Christophe Casademont est post-doctorant, Laurent Arurault, Alicia Weibel et Christophe Laurent, enseignants-chercheurs, Hélène Cerda et Candida Magalhaes, doctorantes, au Centre inter-universitaire de recherche et d'ingénierie des matériaux (CIRIMAT)^a.

Lydie Valade est directrice de recherche CNRS et Bénédicte Garreau-de Bonneval (auteur correspondant), enseignant-chercheur, au Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC)^c.

Stéphanie Remaury est docteur-ingénieur au CNES^d.

^a CIRIMAT, UMR CNRS 5085, Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, F-31062 Toulouse Cedex.

^b Institut C. Ader, Université de Toulouse, Mines Albi – Campus Jarlard, F-81013 Albi Cedex.

^c CNRS-LCC, 205 route de Narbonne, F-31077 Toulouse Cedex 4.

Courriel : benedicte.debonneval@lcc-toulouse.fr

^d CNES-CST, 18 avenue Édouard Belin, F-31401 Toulouse Cedex 9.



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

Abonnement 2015 (numéros spéciaux inclus)

Cochez la case qui correspond à l'abonnement auquel vous voulez souscrire :

	Abonnement papier + électronique*		Abonnement électronique seul*	Abonnement multiple**
	France	Étranger	France / Étranger	France / Étranger
Particuliers	<input type="checkbox"/> 102 €	<input type="checkbox"/> 107 €	<input type="checkbox"/> 55 €	(pour les lycées et les institutions) <input type="checkbox"/> 410 € <input type="checkbox"/> 410 €
Lycées	<input type="checkbox"/> 115 €	<input type="checkbox"/> 135 €	<input type="checkbox"/> 70 €	
Institutions	<input type="checkbox"/> 202 €	<input type="checkbox"/> 215 €	<input type="checkbox"/> 155 €	

* Courriel obligatoire ** Adresse IP obligatoire (cet abonnement correspond à un abonnement papier + dix abonnements électroniques + l'accès aux archives de la revue)

Complétez votre collection

Les sommaires de tous les numéros peuvent être consultés sur notre site www.lactualitechimique.org

Numéros spéciaux également disponibles en **version électronique** sur le site à un tarif préférentiel

- La chimie et la ville de demain. Colloque Recherche de la Fédération Gay-Lussac (nov. 2014) : 24 €
- 2014, Année internationale de la cristallographie (juil.-août-sept.-oct. 2014) : 32 €
- Modéliser et simuler la chimie (fév.-mars 2014) : 32 €
- La chimie mène l'enquête, saison 2 (oct.-nov. 2013) : 32 €
- Biotechnologies et chimie : nouveaux développements (juin-juil.-août 2013) : 32 €
- CO₂, où en sommes-nous ? (fév.-mars 2013) : 32 €
- Toxicologie environnementale et humaine (oct.-nov. 2012) : 32 €
- Danses avec les spins. La résonance magnétique nucléaire en chimie (juin-juil.-août 2012) : 32 €
- Fibres et textiles chimiques : matériaux du XXI^e siècle (fév.-mars 2012) : 32 €
- Le rayonnement synchrotron, une lumière pour comprendre la chimie (oct.-nov. 2011) : 32 €
- Chimie et société : construire un dialogue (sept. 2011) : 24 €
- La chimie prépare notre avenir, vol. 2 (juin-juil.-août 2011) : 32 €
- La chimie prépare notre avenir, vol. 1 (janv.-fév. 2011) : 32 €
- La chimie mène l'enquête (juin-juil.-août 2010) : 15 €
- Chimie et développement durable. L'engagement des écoles de la Fédération Gay-Lussac (fév.-mars 2010) : 15 €
- Electrochimie & Art, Environnement, Santé, Nanosciences... (fév.-mars 2009) : 15 €
- Les cosmétiques. La science au service de la beauté (oct.-nov. 2008) : 15 €
- Chimie et patrimoine culturel, vol. II (avril 2008) : 15 €
- La photochimie pour transformer la matière (mars 2008) : 15 €
- Chimie et patrimoine culturel, vol. I (oct.-nov. 2007) : 15 €
- La photochimie pour mieux vivre (mai-juin 2007) : 15 €
- Fluor et produits fluorés à l'aube du XXI^e siècle (oct.-nov. 2006) : 15 €
- Les matériaux carbonés (mars-avril 2006) : 15 €

Retrouvez tous les numéros thématiques sur www.lactualitechimique.org

Achat à l'unité hors numéros spéciaux

11 € pour les numéros avant 2012 ; 20 € à partir de 2012
(à partir de 2005, ces numéros sont également disponibles en version électronique sur le site)

Numéro(s) souhaité(s) :

Hors-séries "L'Actualité Chimique - Livres", co-édités et diffusés par EDP Sciences

- Chimie et expertise : sécurité des biens et des personnes (janv. 2015) : 25 €
- Chimie et technologies de l'information (sept. 2014) : 25 €
- Chimie et transports (janvier 2014) : 24 €
- Chimie et enjeux énergétiques (sept. 2013) : 24 €
- La chimie et la nature (oct. 2012) : 24 €
- La chimie et l'habitat (oct. 2011) : 24 €
- La chimie et le sport (janv. 2011) : 24 €
- La chimie et l'alimentation (oct. 2010) : 24 €
- La chimie et l'art (juin 2010) : 24 €
- La chimie et la santé (janv. 2010) : 19 €
- La chimie et la mer (sept. 2009) : 24 €
- Radiation chemistry (mai 2008) : 59 €

**À commander
chez votre libraire
ou directement sur
aboutique.edpsciences.fr**

Bon de commande

Nom Prénom
 Adresse (pour les particuliers, préciser l'adresse personnelle)
 Code Postal Ville Pays.....
 Tél Fax Courriel
 Adresse IP (pour l'abonnement multiple)

Montant total de la commande (frais de port inclus) :

Mode de règlement

- sur facturation (joindre obligatoirement le bon de commande)
- par chèque bancaire ou postal libellé à l'ordre de la SCF souhaite recevoir une facture acquittée
- par virement bancaire ou postal

France Société Générale Paris Seine Amont, 03081/00037265820/87 CCP Paris 30041 Compte 070786U020/90
 Étranger IBAN FR7630003030810003726582087 Swift.Sogefrpp

par carte bancaire (Visa, Eurocard Mastercard) Validité /

Cryptogramme visuel (les trois derniers chiffres du numéro imprimé au dos)

L'Actualité Chimique

SCF, Service Abonnement, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris. Tél. : 01 40 46 71 66 - Fax : 01 40 46 71 61.
adhesion@societechimiquedefrance.fr - www.lactualitechimique.org

#MakeThingsBetter
fr.total.com

ENGAGÉ POUR UNE ÉNERGIE MEILLEURE

7,1 milliards de dollars investis en R&D en 5 ans notamment pour développer des produits plus performants et plus respectueux de la planète



TOTAL
COMMITTED TO BETTER ENERGY

COMMITTED TO BETTER ENERGY = Engagé pour une énergie meilleure
L'énergie est notre avenir, économisons-la !