

l'actualité chimique

Le journal de la Société Chimique de France

Février-Mars 2015 - N° 393-394

Chimie organique et moléculaire Les défis du XXI^e siècle

**Les antibiotiques :
passé, présent, futur**



Société Chimique de France





Implantée dans l'une des meilleures universités scientifiques françaises et forte de ses 90 titulaires et contractuels, l'unité BioCIS (UMR CNRS 8076) possède une expertise de recherche dans le domaine de l'innovation thérapeutique. Ses axes de recherche reposent sur un savoir-faire internationalement reconnu en chimie des substances naturelles, pharmacochimie et méthodologie de synthèse, dans un contexte de chimie éco-respectueuse.

Laboratoire BioCIS - UMR 8076

Dr Bruno FIGADÈRE - Directeur de l'UMR

Faculté de pharmacie

5, rue J.-B. Clément

92290 CHÂTENAY-MALABRY

Tél. : +33 (0)1 46 83 55 90

Fax : +33 (0)1 46 83 53 99

<http://www.biocis.u-psud.fr>

<https://twitter.com/biocis>

DES ÉQUIPES D'ACCUEIL

Unité support pour le Master Chimie Pharmaceutique de l'Université Paris-Sud
Plus de 30 doctorants, stagiaires de masters ou licences accueillis chaque année

DES SERVICES D'ANALYSE

Appareils de RMN, CLHP couplées UV, DEDL, SM, SMHR, SM-SMHR
Chromatographie préparative (CLHP, CPC)

Modélisation moléculaire

Chimiothèque

Chimie non conventionnelle

(ultra-haute pression, micro-ondes)

DES COLLABORATIONS

NATIONALES ET INTERNATIONALES

Institut Galien, ICSN, ESPCI, ECOFOG

Institut Pasteur, Univ. Paris 5,

Univ. Rennes, Univ. Strasbourg ...

États-Unis, Côte d'Ivoire, Inde

Italie, Allemagne, Espagne, Brésil ...

Création d'un laboratoire

international (LIA) avec la

Chinoise University

of Hong Kong (CUHK)

MEMBRE DE L'IFR 141-IPSIT

ET DU LABEX LERMIT

Accès à des plateformes

technologiques

Imagerie cellulaire

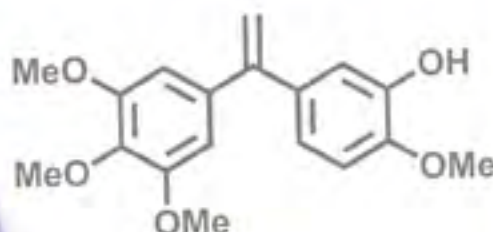
Transcriptomique - Protéomique

Spectrométrie de masse

Criblage moléculaire ...

Pharmacognosie Chimie des substances naturelles

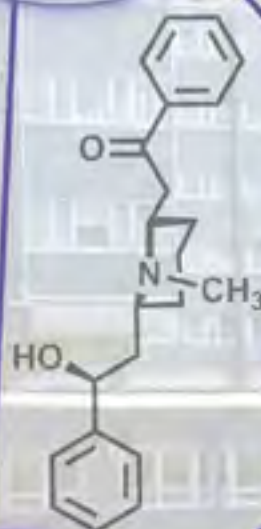
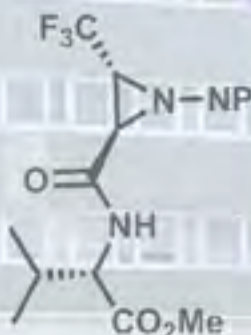
Substances naturelles
d'origine végétale,
d'invertébrés marins,
d'insectes
...



DES THÉMATIQUES DE RECHERCHE EN POINTE

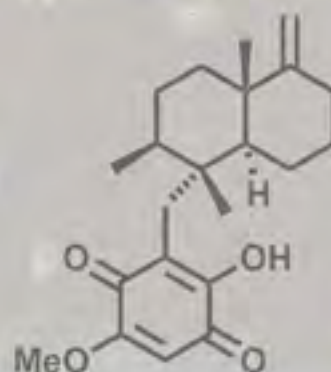
Pharmacochimie

Anti-infectieux
Antiparasitaires
Antitumoraux
Agents anti-MDR
Neuroprotecteurs
...



Chimie Méthodologie de synthèse

Synthèse asymétrique
Stratégies biomimétiques
Chimie organométallique
Chimie du fluor
Chimie «économique»
...



Financements : Ligue contre le cancer, ANR, Medicen, AP-HP, Industries ...

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 Fajerweg, 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. Colomban, 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. 5

© SCF 2015 - Tous droits réservés

Dépôt légal : février 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 : 32 € (port inclus)



La résistance aux antibiotiques, fléau mondial : la chimie au cœur des solutions

La plus grande révolution du XX^e siècle a peut-être été la découverte et la commercialisation des antibiotiques qui ont permis de sauver des millions de personnes, en éradiquant (presque) des maladies comme la tuberculose, la septicémie, etc. Mais leur utilisation anarchique en santé humaine, et surtout comme facteur de croissance dans les élevages, conduit à une situation dangereuse pour l'humanité même. Le phénomène est répandu sur tous les continents et les infections bactériennes, dont les infections nosocomiales, sont en passe de devenir des maladies orphelines⁽¹⁾, faute de nouveaux médicaments efficaces.

Liée à leur capacité très darwinienne d'échanger leurs gènes (une inoffensive *Escherichia coli* devient facilement une tueuse), la résistance des bactéries aux antibiotiques est décrite par l'OMS comme « une menace grave d'ampleur mondiale » ; « *Le monde s'achemine vers une ère postantibiotiques, où des infections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies pourraient à nouveau tuer* » et il y a un danger particulier pour les nouveaux-nés, les personnes âgées ou immunodépressives (cancer, transplantation, etc.)⁽²⁾. Du fait de cette résistance, y compris aux antibiotiques dits « de dernier recours », la contagion devient difficilement contrôlable par suite de l'incapacité à circonscrire les réservoirs infectieux.

Les besoins étant considérables et l'urgence extrême, de nombreux États dressent de véritables plans de bataille et prennent des mesures incitatives pour aider à l'émergence de nouvelles molécules et de nouveaux tests diagnostiques. Après un décret en septembre dernier du Président des États-Unis, un plan sur cinq ans vient d'être publié en février : le coût annuel direct de la biorésistance a été estimé à 20 milliards de dollars (près de 16 milliards d'euros), et à une perte de productivité de 35 milliards de dollars ; un prix de 20 millions de dollars est créé pour la mise au point de tests diagnostiques rapides ciblant les superbactéries. Au Royaume-Uni, le Premier Ministre n'a pas craint de déclarer : « [...] nous ferons face à un scénario où les antibiotiques

n'auront plus d'effet, nous renvoyant au Moyen Âge de la médecine. » Une « task force », financée par une Fondation spécialisée dans la santé, recherche de nouveaux « business models ».

En France – où une explosion inquiétante du nombre d'infections à superbactéries résistantes est relevée par l'Institut de veille sanitaire –, un groupe de travail rendra ses conclusions en juin prochain. Les quatre Académies nationales (agriculture, médecine, pharmacie et vétérinaire) rappellent la nécessité d'une approche écosystémique environnementale dans les trois piliers que forment la recherche, l'enseignement et les politiques de santé publique. L'appui d'accords internationaux est requis au-delà des réseaux de surveillance et d'échanges d'informations, auxquels participent 114 États : harmonisation des normes sanitaires, introduction de règles restrictives quant à la présence d'antibiotiques dans les denrées alimentaires notamment, et surveillance et contrôle des porteurs de bactéries multirésistantes (BMR), voire totorésistantes⁽³⁾ (BTR).

Dans tous les pays, l'accumulation de gènes de résistance dans une même bactérie (jusqu'à huit et plus classes d'antibiotiques) a été démontrée. Et plusieurs exemples confirment la coexistence de gènes de résistance avec des gènes de virulence.

Après des décennies durant lesquelles les industries pharmaceutiques ont hésité à investir dans un domaine dit « sans marché », c'est-à-dire dont le marché mondial (environ 32 milliards d'euros) devrait rester stable alors que celui des maladies dites de civilisation est en croissance continue (par exemple le marché des antidiabétiques devrait doubler d'ici 2020 !), on note un regain d'intérêt de quelques grands et moins grands industriels. Une première approche cible les aspects économiques et la recherche de nouveaux business models, comme la création de fonds auxquels les États participeraient. En Europe, l'Innovative Medicines Initiative (IMI) finance à hauteur de 224 millions d'euros le programme « New drugs for bad bugs ». L'analogie avec la lutte



ÎLOT DE RÉSISTANCE AUX ANTI-BIOTIQUES...



Cled'12.

contre le sida, qui a nécessité de révolutionner le modèle économique habituel, est flagrante.

La recherche publique, notamment française, qui a lancé un cri d'alerte, se mobilise, explorant de nouvelles voies, de nouvelles cibles, de nouveaux modes de délivrance comme les nanomédicaments – toutes réalités et perspectives décrites par Claude Monneret dans son « À propos » p. 9 – et démontre aussi que devant la menace, la chimie est là, et que c'est sur elle, dans ses multiples formes, que comptent maintenant les États et leurs populations.

Coordonné brillamment par Anny Jutand et Jean-Marc Paris – qu'ils soient vivement remerciés, ainsi que Jean-Pierre Foulon pour sa relecture critique des articles, et tout particulièrement leurs auteurs –, ce numéro spécial, souhaité par la

Division Chimie organique de la Société Chimique de France et la Rédaction de *L'Actualité Chimique*, apporte un nouveau regard sur la chimie organique et moléculaire du XXI^e siècle. La chimie démontre ici qu'elle est au cœur des solutions de demain...

Rose Agnès Jacquesy

Rédactrice en chef

(1) Les *maladies orphelines* désignent celles pour lesquelles on ne dispose d'aucun traitement efficace – à ne pas confondre avec les maladies rares (qui peuvent être également orphelines).

(2) www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr

(3) *Totorésistantes* : résistantes à tous les antibiotiques disponibles.

Pour en savoir plus : Andremont A., Muller S., Préface de Kouchner B., *Antibiotiques. Le naufrage. Notre santé en danger*, Bayard, 2014.



Yves Chauvin (1930-2015)

C'est avec beaucoup d'émotion que nous avons appris la disparition d'Yves Chauvin le 27 janvier à Tours.

Né en Belgique au bord de la Lys de parents tourangeaux, d'une modestie et d'une sincérité désarmantes, d'une curiosité insatiable, son chemin pour Stockholm, où il reçut en 2005 le prix Nobel de chimie partagé avec Robert H. Grubbs et Richard R. Schrock « for the development of the metathesis method in organic synthesis », est tout à fait atypique*.

Diplômé de l'ESCIL en 1954, les événements de l'époque l'empêchent de faire une thèse. Il entre en 1958 à la Société Progil – qui devint Rhône-Poulenc, puis Rhodia, puis Solvay – et la quitte en 1960 pour l'Institut Français du Pétrole (IFP) à Rueil-Malmaison où il restera jusqu'à sa retraite en 1995, retraite qu'il partagea entre Tours et son alma mater, devenue depuis CPE Lyon.

Yves Chauvin fut un ingénieur de recherche au sens noble du terme, alliant originalité, curiosité et opiniâtreté – ne courait-il pas le cross du *Figaro* ? À l'IFP, devenue IFPEN, règnent alors le raffinage et la catalyse hétérogène...

Originalité : il aborde la catalyse moléculaire employant les composés des métaux de transition et met successivement au point des catalyseurs pour la dimérisation d'alcènes : ainsi naissent les procédés Dimersol (dimérisation du propène et des butènes) et Alphabutol (dimérisation de l'éthylène), qui se concrétisent en une soixantaine d'unités industrielles produisant plus de 4,5 millions de tonnes d'oligomères employés en raffinage et chimie.

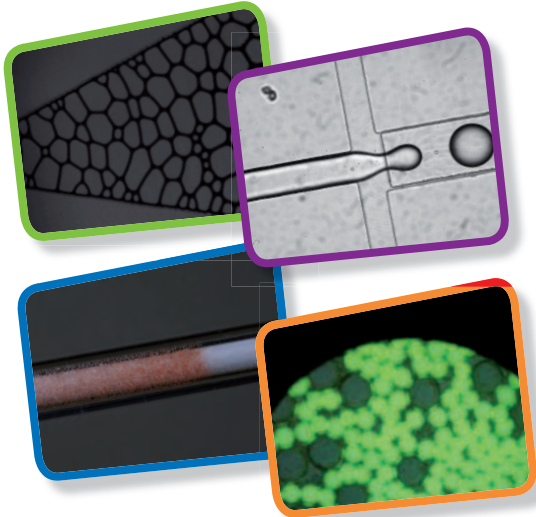
Curiosité : dans les années 1960 apparaît une réaction pour le moins étrange qui met en œuvre des catalyseurs hétérogènes comme homogènes : la métathèse des alcènes, conduisant à la redistribution des groupes alkylidènes constitutifs de ces alcènes. En 1971, dans un travail séminal publié dans *Die Makromolekular Chemie*, Yves Chauvin montre que cette réaction met en œuvre des métalcarbènes, décrits depuis peu par E.O. Fischer.

Opiniâtreté : il a fallu attendre quelques années pour que cette publication soit reconnue comme le point de départ du développement de cet outil de synthèse, tant pour la chimie organique que la préparation de nouveaux polymères, conduisant à de nouvelles molécules actives, de nouveaux matériaux, etc. Mais Yves Chauvin cherchait toujours à améliorer les procédés qu'il avait mis au point. Il fut parmi les premiers à introduire en catalyse biphase les liquides ioniques avec la mise au point du procédé Difasol qui augmente l'activité catalytique tout en réduisant la taille des unités : une nouvelle aventure, toujours en cours avec celle qui lui a succédé et qui est l'actuelle présidente de la division Catalyse de la SCF, Héléne Olivier-Bourbigou.

* Voir www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/chauvin-facts.html, l'article publié à cette occasion dans nos colonnes en novembre 2005 (*L'Act. Chim.*, 2005, 290-291, p. 8) et l'article « La métathèse : de Chauvin à la chimie verte » rédigé par Didier Astruc en mars 2004 (273, p. 3).

Call for papers

www.rs-microfluidics2015.com



You are involved in biology, chemistry, earth sciences, physics disciplines, in peculiar if dealing with energy, transport and environment: then join us!

Main sessions include:

- basic science with microfluidics
- analysis and micro-measurement
- new development for microfluidic devices
- toward industrial applications

Submit your abstracts by mail
to microfluidics2015@ifpen.fr

before 30 March 2015!



EVAPORATEUR ROTATIF RC 900

Salon Forum Labo & Biotech

LABORATOIRE

ERGONOMIE ET SECURITÉ.

Pour une évaporation plus simple,
plus efficace et plus sûre :

- Pilotage par télécommande sans fil
- Fixation rapide du ballon en un clip
- Réglage de l'inclinaison du ballon par un bouton pratique
- Large ouverture de nettoyage du condenseur
- Protection des personnes par écran polycarbonate

La combinaison du RC 900 avec le groupe de pompage SC 920 et le chiller C 900 constitue un système homogène, efficace et ergonomique dont vous apprécierez les qualités au quotidien.



Pour toutes questions et requêtes pour vos applications Gaz ou Liquides, contactez-nous !

www.knf.fr • lab@knf.fr • 03 89 70 35 00



Éditorial	1
La résistance aux antibiotiques, fléau mondial : la chimie au cœur des solutions, par R.A. Jacquesy	1
Clin d'œil étymologique	6
À propos de terpènes, par P. Avenas	6
Chroniques	7
Ah, un bon feu de bois dans la cheminée !, par J.-C. Bernier	7
À propos de	9
Les antibiotiques, une impasse thérapeutique ?, par C. Monneret	9
Parcours de chimistes	12
Étienne-Émile Baulieu, chimiste, médecin, chercheur (et trouveur !) : une vie de passions, par R.A. Jacquesy	12



Chimie organique et moléculaire : les défis du XXI^e siècle

15-101

Coordinateurs : Anny Jutand et Jean-Marc Paris

Couverture :

Cristallisation d'une chalcone et de ses produits de dégradations. Image réalisée dans le cadre de recherches sur la synthèse de nouveaux composés cytotoxiques (UMR 5255 - Institut des Sciences Moléculaires).
© Photothèque CNRS/PINAUD Noël. Conception graphique Mag Design - www.magdesign.info

Chimie organique et moléculaire : les défis du XXI ^e siècle – Avant-propos, par A. Jutand et J.-M. Paris	15
Évolutions récentes de la chimie organique, par I.E. Marko	16
L'origine de la vie : quel apport de la chimie ?, par G. Danger et R. Pascal	17
Couplage chimique de biomolécules <i>in cellulo</i> et <i>in vivo</i> , par F. Clerc , A. Commerçon et B. Vauzeilles	24
Chiralité et synthèse asymétrique en chimie thérapeutique, par H.B. Kagan et M. Tabart	31
Synthèse totale de molécules complexes : évolution et nouveaux concepts, par G. Massiot et J. Cossy	39
Une quête de nouvelles réactions pour la synthèse organique, par B. Quiclet-Sire et S.Z. Zard	48
Le fluor en chimie organique : une montée en puissance, par T. Billard , E. Magnier et J.-P. Vors	56
Couplages mixtes catalysés par le fer, le cobalt et le chrome, par S. Fernandez , A.K. Steib , O.M. Kuzmina et P. Knochel	62
Deux évolutions récentes dans les réactions de couplage catalytiques, par M. Taillefer et O. Baudoin	65
La catalyse duale synergique : vers de nouvelles réactivités/sélectivités en synthèse organique, par M.R. Vitale , D. Lesuisse , V. Michelet et V. Ratovelomanana-Vidal	74
Nanotubes de carbone et catalyse hétérogène, par E. Gravel , D. Bernard , I.N.N. Namboothiri et E. Doris	82
Les copolymères à blocs : exemples d'applications dans les domaines de l'énergie et de la santé, par S. Maria et D. Gigmes	89
Chemistry in a changing world, par S.V. Ley , R.M. Myers et D.E. Fitzpatrick	96

Recherche et développement	102
Cellulose : de nouvelles perspectives pour un matériau millénaire, par M. Rei Vilar, A.M. Ferrara, A.M. Botelho do Rego et S. Boufi	102
Prix de la division Catalyse	
Unraveling the importance of zeolite crystal morphology, par B. Louis, C. Carvalho Rocha, A. Balanqueux, M. Boltz, P. Losch, C. Bernardon, V. Bénéteau, P. Pale et M.M. Pereira	108
Prix de la division Chimie analytique	
Illustration de la complémentarité de la résonance magnétique nucléaire et de la spectrométrie de masse : exemple de la caractérisation structurale de polymères synthétiques complexes, par C. Barrère-Mangote	113
En bref	118
Livres et médias	121
Agenda	124
Actualités de la SCF	125
Un point sur	127
Vers une réduction de l'inventaire des déchets nucléaires, par B. Boullis	127



Index des annonceurs

Air Liquide	p. 101	IFP Énergies nouvelles	p. 3
BioCIS	2 ^e de couv.	Institut CBI	p. 14
Chromacim	p. 73	KNF	p. 3
EDIF	p. 88	LabEx Chimie CHARM ₃ AT	4 ^e de couv.
EDP Sciences	p. 95, 112	Lhoist	p. 14
ICSN	p. 30	Shimadzu	p. 23

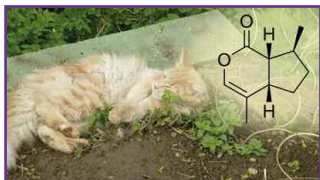


Régie publicitaire : **EDIF**, Le Clemenceau,
102 avenue Georges Clemenceau, 94700 Maisons-Alfort
Tél. : 01 43 53 64 00 - Fax : 01 43 53 48 00 - edition@edif.fr - <http://www.edif.fr>



À propos de terpènes

À propos de la menthe à chat, qui attire les félins, on peut lire : « La népétalactone déclenche des phéromones sexuelles dans son cerveau, c'est l'effet de ce *terpène*. » Serait-ce dans un traité de chimie ? Pas du tout : c'est dans le roman d'Éric-Emmanuel Schmitt, *L'Élixir d'amour* (2014), récemment adapté au théâtre, où l'emploi du mot *terpène* peut surprendre un spectateur qui n'est pas fêru de chimie.



Dans *népétalactone*, on reconnaît le nom latin de la menthe à chat, *nepeta*.

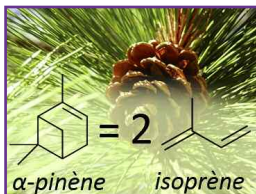
Pour le chimiste en tout cas, un *terpène* est défini par l'IUPAC comme un hydrocarbure d'origine naturelle, formellement dérivé d'unités isoprène (C_5H_8 ou $[CH_2=C(CH_3)CH=CH_2]$; voir la *figure* plus loin). D'origine naturelle ou non, les molécules possédant un tel squelette carboné et avec diverses variations possibles sont appelées *isoprénoïdes* (*terpénoïdes* dans le cas particulier des dérivés oxygénés). Mais dans l'usage courant, on confond souvent *isoprénoïde*, *terpénoïde* et *terpène*. Même si, *stricto sensu*, la népétalactone est un terpénoïde, on n'en voudra pas à l'auteur qui la qualifie de *terpène*.

Ce nom *terpène* pourrait indiquer une structure *ternaire*, un peu comme un *terpolymère* est constitué de trois monomères différents, mais cette idée ne tient pas car le nombre d'unités isoprène dans les terpènes n'est absolument pas fixé à 3. Au contraire, un terpène est construit avec deux isoprènes si c'est un monoterpène ($C_{10}H_{16}$), trois isoprènes si c'est un sesquiterpène ($C_{15}H_{24}$), où *sesqui* = un et demi, quatre isoprènes si c'est un diterpène ($C_{20}H_{32}$), etc., jusqu'aux polyterpènes, tels que le polyisoprène du caoutchouc naturel. C'est à partir de ce dernier polymère que l'isoprène a été isolé en 1860 (et nommé en anglais *isoprene*, un nom donné sans explication et resté énigmatique depuis lors).

Sans rapport donc avec le chiffre 3, l'étymologie du nom des terpènes réside en fait dans leur origine naturelle : ils sont extraits principalement de diverses résines végétales, les *térébenthines*.

Un nom d'origine allemande...

Le nom *terpène* est en effet l'adaptation en français (attestée en 1866) de l'allemand *Terpen*, dérivé de l'allemand *Terpentin*, « térébenthine », et proposé en 1863 par le chimiste allemand Kekulé pour désigner les monoterpènes en $C_{10}H_{16}$ tirés de l'essence de térébenthine. Les noms *Terpen*, *terpene*, *terpene* en anglais, *terpeno* en espagnol... ont pris ensuite le sens actuel, qui est plus large. Le nom *térébenthine* fait penser aux conifères, car c'est ainsi que l'on nomme historiquement la résine des pins, épicéas et autres résineux. L'essence de térébenthine est de composition variable selon les espèces végétales, mais comporte toujours du pinène, en proportion particulièrement importante dans la résine de pin (d'où *pinène*, du latin *pinus*, « pin »).



L'essence de térébenthine issue des conifères contient un monoterpène appelé α -pinène. Photo : Wikimedia – Kekka – CC-BY-2.0.

Un nom d'origine allemande qui remonte au grec

La térébenthine est connue depuis l'Antiquité. On l'extrayait certes des conifères, mais aussi d'une autre source très importante, un arbuste méditerranéen que le philosophe et naturaliste grec Théophraste nommait *terminthos*, devenu en grec tardif *terebinthos*, peut-être sous l'influence du grec *erebinthos*, « pois chiche ».

Cet arbuste est un pistachier, nommé en latin *terebinthus*, puis en français *pistachier térébinthe* : il produit de petites pistaches, qui peut-être ont été confondues avec des pois chiches, et surtout une résine abondante, nommée *terebinthiné* en grec, puis, par le latin, *térébenthine* en français, *Terpentin* en allemand, *turpentine* en anglais..., pour désigner la résine de cet arbuste et plus généralement de tous les résineux, dont les conifères.

Les dérivés de la térébenthine... et de son nom

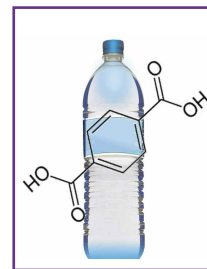
Depuis toujours, on a distillé la térébenthine pour obtenir divers dérivés plus ou moins volatils, nommés par exemple *térébène*, *térébenthène*... dans les publications françaises des environs de 1840. Puis en 1846, le chimiste français Cailliot, en oxydant l'essence de térébenthine par l'acide nitrique, obtenait trois nouveaux acides organiques qu'il qualifiait de *téréphtalique*, *térébenzique* et *téréchrysique*, ce qui revenait à considérer l'élément *téré-* comme un préfixe. Kekulé lui-même, tout en créant le nom collectif *Terpen*, désignait des terpènes particuliers sous des noms comme *Tereben*, *Terebenten*... Cependant, alors que le nom *Terpen* a été adopté dans toutes les langues, la plupart des noms dérivés de *téré(bent)-* ont été abandonnés et remplacés par des noms spécifiques, comme *pinène*, *limonène*, etc.

Il y a tout de même une exception notable avec le nom de l'acide *téréphtalique*, acide qui a pris une importance industrielle considérable pour la synthèse des polyesters les plus utilisés dans les fibres textiles et les matières thermoplastiques. On aurait très bien pu qualifier cet acide de *paraphtalique*, avec le préfixe classique de la série *ortho-*, *méta-*, *para-*, mais l'usage a privilégié *téréphtalique*, qui rappelle le lien historique entre cet acide et la térébenthine.

Épilogue

On emploie donc couramment en chimie deux noms qui renvoient à la *térébenthine* : acide *téréphtalique* et *terpène*. Avec du recul, on peut se dire que le nom *térébène* aurait été plus naturel que *terpène* en français, mais ce nom *terpène* a le mérite de rappeler les travaux de Kekulé publiés en allemand.

Enfin, l'acide téréphtalique sert à fabriquer le *polyéthylène téréphtalate*, le polyester plus couramment désigné par le sigle *PET*, où le *T* est donc l'initiale du nom *terminthos*, que Théophraste donnait à un pistachier résineux au III^e siècle avant J.-C. Un raccourci un peu rapide à travers 2 300 ans d'histoire.



Du pistachier Térébinthe... à la bouteille en PET, en passant par l'acide téréphtalique. Pistacia terebinthus : Wikimedia – greffer.net – CC-BY-SA-2.5.



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

Courriel : pier.avenas@orange.fr

Ah, un bon feu de bois dans la cheminée !

Pauvres Parisiens et Franciliens... Ont-ils définitivement échappé à la condamnation de leurs cheminées en 2015 et pourront-ils encore contempler, allongés sur une peau de bête, les flammes dansantes de leur foyer ouvert ? Remplaceront-ils grilles et chenets par une rampe imitation bois avec des LED clignotant (quelle horreur !) ? Le bois-énergie est-il donc si mal vu dans la capitale, alors que prôné par les écologistes ? Un peu de chimie pour nous éclairer.

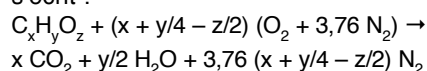
Le bois

Le bois fait partie de la biomasse renouvelable et représente au plan mondial 7 % de la contribution à l'énergie. En France, le gisement est de l'ordre de 71 Mm³, dont 46 Mm³ sont exploitables comme combustible. Du point de vue chimique, il est composé de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et d'un peu d'azote. On y trouve 50 % de cellulose, 15 à 20 % d'hémicellulose et 20 à 30 % de lignine. S'y ajoutent moins de 1 % d'éléments minéraux, 0,02 % de soufre, 0,002 % de chlore et les métaux (Cu, Zn, Mn) y sont de l'ordre de 100 ppm. La formule moyenne est : 49,5 C, 6,1 H, 44 O et 0,2 N. Le bois contient de l'eau, libre dans le bois vert (60 %), liée dans le bois séché un à deux ans à l'air (10 à 20 %), le taux moyen du bois sec étant de l'ordre de 15 %. Comme sa vaporisation est endothermique, elle a une valeur calorifique négative et retarde ou dégrade la combustion.

La combustion du bois

On distingue trois phases :

- 1) l'allumage, avec la vaporisation de l'eau entre 100 et 150 °C ;
- 2) la pyrolyse, entre 200 et 600 °C : CO₂, H₂O s'échappent ainsi que les gaz combustibles ; CO, H₂ et les hydrocarbures brûlent avec une belle flamme jaune ; mais s'échappent aussi les COVNM (composés organiques volatils non méthaniques) et les gaz condensables qui vont donner le jus pyroligneux. Cette combustion porte la température à 800 °C pour la phase 3 ;
- 3) le résidu charbonneux rougeoit intensément et s'oxyde en dégageant CO et CO₂. À la fin, il reste les cendres (1 %), composées d'oxydes métalliques et de minéraux. La réaction complète idéale en présence d'air s'écrit :



© Rodrusoleg - Fotolia.com

On définit un pouvoir comburivore, qui est le volume d'air théorique nécessaire à la combustion ($V_a = 4,57 \text{ m}^3/\text{kg}$ de bois), et un pouvoir fumigène, V_f , qui correspond au volume de fumée sèche ou humide (dans les faits humide). Comme on opère toujours avec un excès d'air (25 à 100 %), la fourchette est : $6,5 \text{ m}^3 < V_f < 9,5 \text{ m}^3/\text{kg}$. La composition théorique des fumées est : CO₂, 9,6 % ; H₂O vapeur, 6 % ; O₂, 9,9 % et N₂, 74,5 %. Comme il y a de l'azote intrinsèque dans la composition du bois et que l'azote s'oxyde à haute température, on décèle toujours N₂O ou NOx.

Pouvoir calorifique et efficacité énergétique

Vous avez évidemment la sensation de bien-être en vous réchauffant devant un bon feu de bois ; cette sensation est précisée en laboratoire par la mesure du pouvoir calorifique PCS, ou ici PCI (sans la chaleur latente de la condensation de la vapeur d'eau). Le PCI du bois sec est de l'ordre de 5,2 kWh/kg. L'humidité fait baisser le pouvoir calorifique de 20 % en moyenne. Le *tableau I-a* donne quelques comparaisons. On y voit que le bois a un pouvoir calorifique massique plus faible que les combustibles fossiles, mais c'est une ressource renouvelable. Encore faut-il que les installations permettent un rendement correct : une première phase rapide et un bon brassage entre les gaz émis et l'oxygène pour brûler sans trop de contact avec les parois froides ; de plus, les fumées chaudes doivent

avoir un chemin suffisamment long pour abandonner leurs calories à des échangeurs et à la pièce à chauffer. Il y a évidemment de fortes différences d'efficacité énergétique entre une cheminée ouverte, un poêle à bûches et une chaudière à granulés (*tableau I-b*). D'où l'intérêt d'exploiter au mieux la biomasse et pour les industriels et le chauffage collectif, l'intérêt à se tourner vers les chaudières performantes à plaquettes ou à granulés. Car l'intérêt n'est pas seulement d'utiliser une ressource renouvelable, il est aussi financier. Avec un prix moyen de la stère de bois de chauffage à 70 € qui permet d'obtenir par combustion environ $4\,000 \times 0,8 = 3\,200 \text{ kWh}$ théorique, le kWh revient à 2 cc € au lieu de 12 à 14 cc € pour le kWh électrique. À moduler cependant : pour le foyer ouvert, le rendement à 10 % met le prix du kWh à 20 cc €, mais pour un insert moderne à foyer fermé, le rendement de 50 % ramène ce prix à 4 cc €, ce qui reste très intéressant.

Pollution de l'atmosphère

La combustion complète idéale ne dégage que CO₂ + H₂O + O₂ + N₂ ; elle délivre donc les bonnes molécules nécessaires et réemployées à la production des plantes et de la biomasse par photosynthèse.

Des études ont été faites sur les émissions de gaz à effet de serre en prenant en compte l'analyse du cycle de vie du bois et les émissions dues au bûcheronnage, au débardage et au transport. En quantité de CO₂, on arrive à 80 kg

a		b	
Combustible	PCI en kWh/kg	Installation de chauffage au bois	Rendement en %
Bois brut en bûches	4	Cheminée foyer ouvert	10 à 20
Charbon (coke)	8	Insert foyer fermé	30 à 70
Fioul domestique	12	Poêle à bûches	40 à 70
Gaz naturel	17	Chaudière à bûches	55 à 75
		Chaudière à granulés	75 à 90

Tableau I.

	% énergie nationale	SO ₂	NO _x	CO	COVNM	HAP	Dioxine	PM 2,5*	PM 10*
Bois énergie	5,6	1,6	3,6	36	21	70	20	40	60
Fioul	4	10	12	1,2	2,7	5	2	7	12
Charbon	3,4	37	4	3		1	3	2,3	2,2
Gaz naturel	21	1,4	8	1,1	1,3	0		0,4	0,8
Transport routier	26	0,3	53	13	10	17		17	16,5

Tableau II - Pourcentage des polluants dégagés par diverses sources en regard de leur importance nationale.

*PM 2,5 : particules fines (« particulate matter ») dont le diamètre est inférieur à 2,5 µm ; PM 10 : particules moyennes.

CO₂/MWh utiles pour le foyer ouvert, 40 kg CO₂/MWh pour le poêle à bûches, ce qui est très inférieur aux autres combustibles – 220 kg CO₂ pour le gaz et 460 kg CO₂ pour le fioul, qui montre l'incontestable avantage du bois-énergie, même en utilisation domestique.

La combustion incomplète, et c'est souvent le cas dans les foyers domestiques avec du bois plus ou moins sec, dégage du CO imbrûlé, CH₄, des COVNM, des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), N₂O et des particules fines et ultrafines composées de suies, de HAP et de composés organiques. Parmi ces derniers, le lévoglucosan, issu de la décomposition de la cellulose et de l'hémicellulose, et des métoxyphénols issus de la pyrolyse de la lignine.

Les résultats des études 2009 de l'ADEME et 2008 de l'INERIS sur la contribution nationale en pourcentage des polluants par le bois-énergie dans l'atmosphère, comparées à d'autres sources, sont donnés dans le tableau II.

On observe donc une forte disproportion entre l'importance plutôt secondaire en France métropolitaine du combustible bois dans le secteur de l'énergie (moins de 6 %) et ses fortes contributions aux émissions de polluants CO, COVNM, HAP, mais surtout de particules fines et ultrafines où l'on dépasse largement celles du transport routier, et c'est surtout le fait du chauffage domestique résidentiel qui fournit 70 % de cette pollution [1].

Ce tableau montre bien les choix cornéliens à faire lors de la « transition énergétique » pour les divers sources et systèmes de chauffage. Le gain en termes de gaz à effet de serre et ressources renouvelables est tout à fait favorable au bois. Hélas pour le particulier, la combustion incomplète contribue à la pollution de l'air. C'est pourquoi, depuis 2011, les inserts et chaudières à bois reçoivent un label vert délivré par l'ADEME qui garantit un fonctionnement efficace et plus propre. Chers collègues parisiens qui avez risqué ou qui risquent encore des règlements fluctuants [2], allez-vous boucher les cheminées (tant pis pour le Père Noël) et sacrifier aussi votre

bonne vieille diesel sur l'autel de la chasse aux particules ?

Nous sommes ici au cœur de l'hystérie contradictoire franco-européenne de la transition énergétique. J'aimerais sauver la planète en limitant les gaz à effet de serre, en me chauffant avec un combustible écologique (le bois), mais on me donne mauvaise conscience, car je disperse des polluants particuliers. Que choisir entre Ségolène et Anne, entre ma cheminée cocooning aux bûches rougeoyantes et la dégradation des chiffres d'Airparif ? Ah, le chemin vers la transition énergétique n'est pas, ni pour nous, ni pour nos gouvernants, un long fleuve tranquille !



Jean-Claude Bernier,
Décembre 2014

[1] CITEPA, format SECTEN, Ministère de l'Écologie, avril 2014.

[2] Arrêté interpréfectoral, Plan de protection de l'atmosphère, Paris, mars 2013.

Retrouvez-nous en ligne !

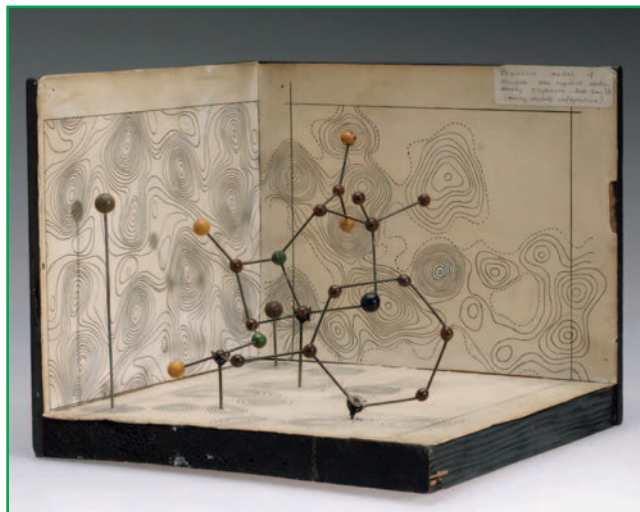
l'actualité chimique
LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE

lactualitechimique.org

Archives, actus, photothèque...

Les antibiotiques, une impasse thérapeutique ?

Claude Monneret



Modèle moléculaire de la pénicilline par Dorothy Hodgkin, 1945, Science Museum, Londres. © CC BY-SA 2.0.

Comme l'a souligné Agnès Jacquesy dans son éditorial (p. 1), la situation vis-à-vis des maladies bactériennes est devenue préoccupante et ce, pour deux raisons : la rareté de nouvelles molécules et l'antibiorésistance.

L'une des premières raisons du déclin de la découverte d'antibiotiques est le retrait du domaine des grands groupes pharmaceutiques depuis quelques années. En 1999, Roche fut l'un des premiers à se retirer, puis Bristol-Myers Squibb, Lilly, Abbott et Bayer ne tardèrent pas à en faire autant. Plus près de nous, dans le cadre d'un plan de restructuration, Pfizer fermait son centre de recherche de Sandwich en 2011. Toutefois, avec la menace grandissante des phénomènes de résistance, en dehors des actions des pouvoirs publics (*vide infra*), un virage serait en train d'être pris [1]. Ainsi Roche a conclu un accord avec la compagnie suisse Polyphor pour co-développer un antibiotique macrocyclique et peptidomimétique, le POL 7080, tandis que de leur côté AstraZeneca et Sanofi investissent de nouveau dans ce champ de ruines, en partenariat avec, respectivement, FOB Synthesis en Géorgie (États-Unis) et Fraunhofer-Gesellschaft à Munich (Allemagne). En décembre 2014, Merck s'est

investi à son tour en achetant Cubist Pharmaceuticals, un spécialiste américain des antibiotiques, pour 9,5 milliards de dollars. De cette façon, Merck a inclus dans son portefeuille et son pipeline des composés comme la daptomycine (Cubicin[®]) et le Zerbaxa[™], un antibiotique actif sur les germes Gram négatif. Le Zerbaxa[™] est un composé constitué d'une moitié céphalosporine, le ceftolozane, et d'une autre moitié tazobactame, un inhibiteur de β -lactamase [2].

Comme on le voit sur la *figure 1*, peu de nouvelles molécules sont venues enrichir la panoplie de médicaments en ce domaine après la découverte de la pénicilline. Depuis l'année 2000, soit en quatorze ans, seules huit molécules ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) (voir *tableau*), dont le linézolide, un antibiotique de synthèse de la famille des oxazolidinones, la daptomycine, un lipopeptide cyclique naturel, tous deux actifs seulement sur les germes Gram positif. Plus prometteur, est apparue en 2010 aux États-Unis la ceftaroline (*figure 2*) de Takeda, un antibiotique de la famille des céphalosporines de 5^e génération qui, au départ, s'est montré remarquable pour son activité contre le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et les bactéries Gram positif, tout en ayant une activité à large spectre contre les bactéries Gram négatif. Malheureusement, on sait aujourd'hui que le staphylocoque doré est devenu très rapidement résistant à la ceftaroline par mutations. Il s'agit précisément d'une mutation de cette protéine SARM qui prévient la première étape de l'interaction de la ceftaroline, nécessaire à un changement conformationnel crucial de la protéine de façon à rendre le site actif de la protéine accessible à une seconde molécule [3].

L'une des autres raisons de la diminution drastique du nombre de nouvelles molécules d'intérêt est d'ordre scientifique. En effet, malgré la découverte durant ces vingt dernières années de composés doués d'activité antibiotique, peu appartiennent à de nouvelles classes chimiques (voir *tableau*) ou ont les propriétés requises soit pour devenir des médicaments, soit pour contourner les problèmes de résistance.

Pour découvrir de nouveaux produits susceptibles de sortir des sentiers battus, plusieurs pistes sont à l'étude, principalement dans le milieu universitaire. L'une de ces pistes consiste à explorer le microbiote. C'est ainsi que vient d'être isolé [4], à partir d'une bactérie commensale du vagin des femmes (*Lactobacillus*

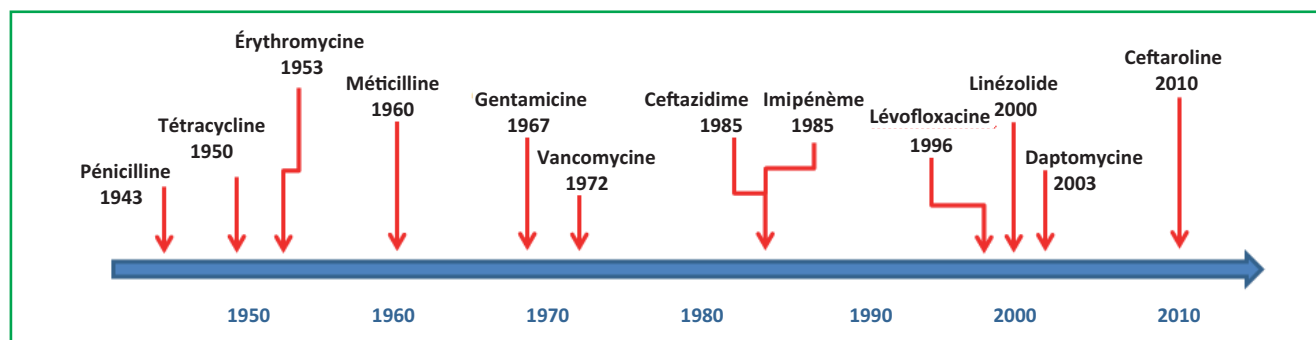


Figure 1 - Principaux antibiotiques mis sur le marché depuis la découverte de la pénicilline.

Tableau - Les principaux antibiotiques mis sur le marché depuis 2000.

Nom générique	Spécialité®	1 ^{ère} AMM	Laboratoire	Classe chimique
Linézolide	Zyvoxid	2000	Pfizer	Oxazolidinone
Méropénème	Méronem	2002	AstraZeneca	Carbapénèmes
Ertapénème	Invanz	2004	Merck	Carbapénèmes
Tigécycline	Tygacil	2006	Wyeth	Glycylglycine
Daptomycine	Cubicin	2007	Eli Lilly puis Cubist	Lipopeptide
Doripénème	Doribax	2009	Janssen-Cilag	Carbapénèmes
Ceftaroline	Teflaro	2010	Takeda	Céphalosporine
Fidaxomicine	Dificlir	2012	Astellas Pharma	Lactone macrocyclique

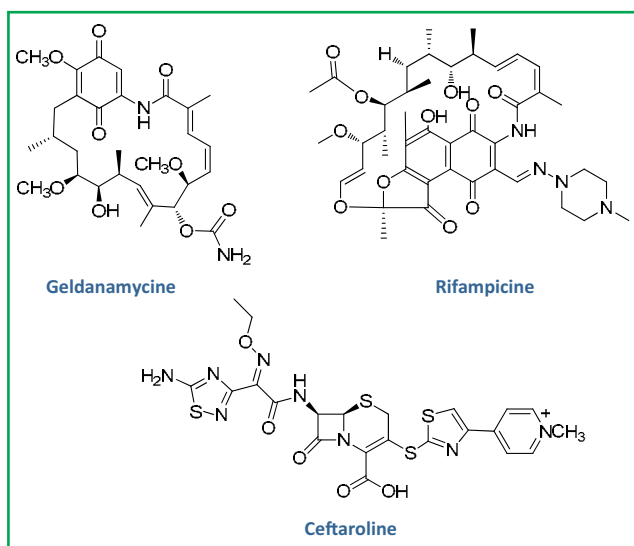


Figure 2.

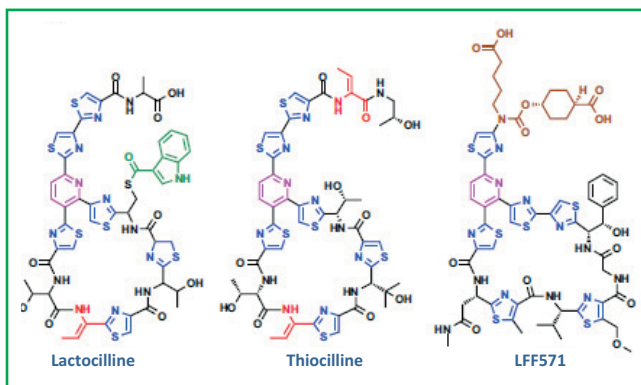


Figure 3.

gasser), un antibiotique thiopeptidique, la lactocilline, proche de la thiocilline préparée par biologie synthétique et du LLF 571 développé par Novartis pour lutter contre les infections dues à *Clostridium difficile* [5] (figure 3).

La biologie synthétique pourrait être une autre approche pour réactiver ce domaine. C'est ainsi qu'en 2002, des chercheurs de Cambridge ont publié la séquence génomique d'une bactérie source d'antibiotiques, *Streptomyces coelicolor* [6]. Ils ont mis en évidence non seulement les programmes génétiques responsables de la biosynthèse des produits naturels connus, mais également un grand nombre de groupes de gènes de biosynthèse, qui seraient susceptibles de produire de nouveaux antibiotiques. Un autre exemple est celui développé par l'équipe de Gerard Wright, qui utilise la résistance aux antibiotiques pour enrichir la collection de bactéries, source d'antibiotiques glycopeptidiques de la

famille des vancomycine et teicoplanine [7-8]. Grâce à cette stratégie, Wright *et coll.* ont isolé un nouveau glycopeptide, la pekiskomycine, de structure générale différente des vancomycine et teicoplanine. De façon similaire, ils ont identifié une nouvelle source de geldanamycine par le biais d'un criblage de résistance à la rifampicine, un antibiotique antituberculeux (figure 2).

Avec la même idée – élargir le champ d'investigation des produits naturels antimicrobiens –, des chercheurs américains de l'Université de Boston ont développé une technologie très innovante pour cultiver des micro-organismes du sol, considérés jusqu'ici non cultivables. Cette technologie repose sur l'utilisation d'une chambre de diffusion placée dans l'environnement naturel du microbe, le sol, et au sein de laquelle la bactérie est ensemencée [9]. Une version miniaturisée, portant le nom de « iChip », permet ainsi l'isolement et la culture de nouveaux microbes, en une seule étape. Un premier antibiotique portant le nom de teixobactine (figure 4) vient ainsi d'être isolé de *Eleiftheria terrae* au sein de la firme NovoBiotic Pharmaceuticals qui exploite le procédé [10]. Ce composé est intéressant à plus d'un titre : il s'agit d'un nouvel antibiotique actif au niveau de la paroi cellulaire des bactéries par un mécanisme différent de celui de la vancomycine et de son analogue semi-synthétique, la dalbavancine ; il est très actif vis-à-vis des bactéries Gram positif type SARM, entérobactéries et *Clostridium difficile*. Chez la souris, on retrouve cette forte activité sur les infections générales et graves (sepsis) dues au staphylocoque doré et résistantes à la méticilline, et sur les infections pulmonaires dues au *Streptomyces pneumoniae*.

Les nouvelles entités chimiques pourraient également venir d'une meilleure connaissance du mécanisme d'action ou de l'origine des toxicités secondaires des médicaments déjà sur le marché.

En ce qui concerne la diminution des résistances, ou leur apparition plus tardive, en dehors des méthodes de bon sens comme éviter l'utilisation abusive des antibiotiques, plusieurs approches ont été récemment proposées [11-12] :

- la recherche d'inhibiteurs multi-cibles plutôt que de préconiser les associations de plusieurs antibiotiques ;
- inhiber plusieurs cibles appartenant au même schéma métabolique pour en attendre une synergie ;
- découvrir des inhibiteurs multi-cibles en utilisant du criblage virtuel séquentiel ;
- réexaminer des médicaments existants en les combinant avec des thérapeutiques multi-cibles ;
- enfin, inhiber la formation de facteurs de virulence et booster le système immunitaire.

Sans éliminer complètement l'apparition de résistance, ces approches seraient, selon les auteurs, susceptibles de diminuer les effets des mutations, et pourraient même dans quelques cas restaurer la sensibilité aux antibiotiques.

Selon Brigitte Gicquel, responsable de l'unité de génétique mycobactérienne à l'Institut Pasteur à Paris, l'utilisation de nanoparticules pour délivrer des antibiotiques devrait permettre de les administrer à des doses inférieures ou d'utiliser des antibiotiques

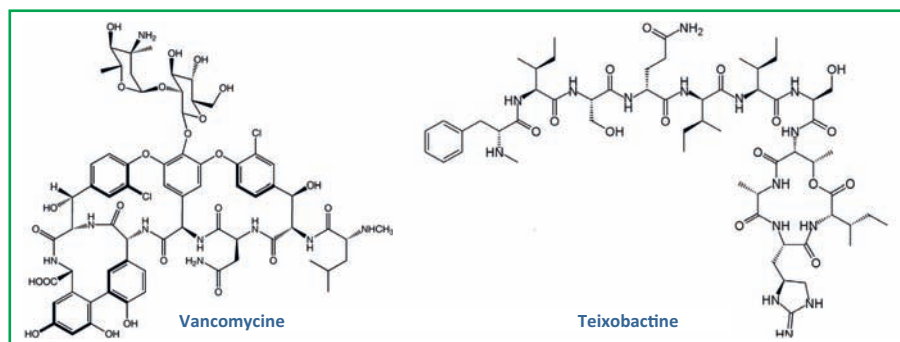


Figure 4.

Complément à l'article paru le mois dernier

Comme cela a été rappelé dans l'article « Le cuivre contre les infections nosocomiales », 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.

Mis au point par la société Méto & Co installée à Balaruc-les-Bains dans l'Hérault, un mélange de particules de cuivre et de résine serait aussi antibactérien que le cuivre seul ou en alliage. D'où l'idée d'une solution alternative aux équipements en cuivre massif, beaucoup moins coûteuse et moins susceptible d'être la proie des voleurs de métaux.

L'alliage proposé, baptisée MetalSkin Medical®, est durable, résistant aux chocs et à l'abrasion grâce à sa résine de haute qualité. Le métal sous forme de granulats micronisés est associé à un liant polymère et à un catalyseur. L'interaction chimique génère le matériau composite.

Il est appliqué au moyen d'une pulvérisation à froid comme une peinture sur tout type de formes (poignée, interrupteur, robinet...).

• Source : *L'Usine nouvelle*, 18 déc. 2014, 3404-3404, p. 14.

aujourd'hui délaissés, car mal tolérés [13]. À cet égard, le programme NAREB (« Nanotherapeutics for Antibiotic Resistant Emerging Bacterial pathogens ») a été lancé fin février 2014 sur le campus de l'Institut Pasteur. Il réunit quinze partenaires européens. BIOASTER, en collaboration avec des partenaires venant d'Espagne, Belgique, Allemagne et Norvège, est en charge des études de biodistribution et d'efficacité *in vivo* de nanomédicaments ciblant les infections dues aux staphylocoques résistant à la méticilline (SARM). Ce projet est financé par la Commission européenne au sein de son 7^e Programme-cadre pour la recherche.

Parallèlement à ce programme, se développent sur tous les fronts des projets visant à lutter contre ces problèmes d'antibiorésistance, que le professeur Patrice Courvalin considère comme pathologie émergente, ajoutant que ces résistances risquent d'annuler les progrès des vingt ou trente dernières années dans de nombreux domaines médicaux. Ainsi l'Europe a déclaré la guerre à l'antibiorésistance avec le programme ND4BB, « New drugs for bad bugs », développé à l'initiative de l'IMI (Innovative Medicinal Initiative) [14]. Le consortium COMBACTE, qui pilote ce projet d'une durée de sept ans, comprend trente-deux partenaires académiques en Europe, trois partenaires EFPIA (Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques) et quatre coordonnateurs dont AstraZeneca et GlaxoSmithKline. L'un de ses objectifs est de créer un réseau autonome pour le développement de molécules antibactériennes, de favoriser le développement de réseaux de recherche et de laboratoires, d'« aligner » de façon optimale les essais cliniques et les sites investigateurs participant, et enfin d'obtenir des données cliniques et épidémiologiques solides. Augmenter l'efficacité du développement de molécules antibactériennes et mener des essais cliniques avec des méthodologies et un design de pointe constituent un second objectif.

Le programme CHARLI est lui destiné à évaluer chez les nouveau-nés et l'enfant l'incidence et les conséquences économiques et médicales des infections sévères dues à des bactéries résistantes aux antibiotiques. Une cohorte internationale s'est ainsi constituée entre des pays du sud comme Madagascar et le Sénégal, comprenant les Instituts Pasteur présents dans ces pays et des pédiatres de l'hôpital Necker-Enfants malades de Paris [15].

Deux autres initiatives françaises en ce domaine : un communiqué de presse de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, qui prodigue des conseils pour une

utilisation raisonnée des divers antibiotiques sur le marché, faisant le tri entre antibiotiques ayant un profil inquiétant en termes de risques de résistance, ceux à dispensation contrôlée et enfin ceux dont les indications et le positionnement devraient être actualisés [16] ; la mise en place d'une veille interacadémique (Académies d'agriculture, de médecine, de pharmacie et vétérinaire) permanente, en date de novembre 2014. Tout en rappelant leurs recommandations [17], ces académies plaident pour qu'une approche coordonnée et globale s'installe, aussi bien chez les professionnels de santé, les chercheurs et les pouvoirs publics que chez les patients et les éleveurs de bétail, pour un meilleur usage de cette classe de médicaments.

Références

- [1] An antibiotic comeback?, *Nature Reviews Drug Discovery*, **2014**, 13, p. 165.
- [2] Zhanell J.J. *et al.*, Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant Gram-negative bacilli, *Drugs*, **2014**, 74, p. 31.
- [3] Fishovitz J. *et al.*, Disruption of an allosteric response as an unprecedented mechanism of resistance to antibiotics, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, p. 9814.
- [4] Donia M.S. *et al.*, A systematic analysis of biosynthetic gene clusters in the human microbiome reveals a common family of antibiotics, *Cell*, **2014**, 158, p. 1402.
- [5] Laura C. Wieland Brown *et al.*, Thirteen posttranslational modifications convert a 14-residue peptide into the antibiotic thiocillin, *PNAS*, **2009**, 106, p. 2540.
- [6] Bentley S.D. *et al.*, Complete genome sequence of the model actinomycete *Streptomyces coelicolor* A3(2), *Nature*, **2002**, 417, p. 141.
- [7] Wright G., Synthetic biology reviews antibiotics, *Nature*, **2014**, 509, p. 813.
- [8] Thaker M.N. *et al.*, Identifying producers of antibacterial compounds by screening for antibiotic resistance, *Nature Biotechnology*, **2014**, 31, p. 922.
- [9] Kaerberlein T. *et al.*, Isolating "uncultivable" microorganisms in pure culture in a simulated natural environment, *Science*, **2002**, 296, p. 1127.
- [10] Ling L.L., *et al.*, A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance, *Nature*, **2015**, 517, p. 455.
- [11] Oldfield E., Feng X., Resistance-resistant antibiotics, *Trend Pharmacol. Sci.*, **2014**, 35, p. 664.
- [12] Books B.D., Brooks A.E., Therapeutic strategies to combat antibiotic resistance, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2014**, 78C, p. 14.
- [13] Gicquel B., L'espoir des nanomédicaments et la quête de nouveaux antibiotiques, *Lettre de l'Institut Pasteur*, **2014**, 85, p. 3.
- [14] Rex J.H., ND4BB: addressing the antimicrobial resistance crisis, *Nature Reviews Microbiology*, **2014**, 12, p. 231.
- [15] www.charliproject.org
- [16] Communiqué de presse du 18/11/2012 de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française à l'occasion de la Journée européenne de sensibilisation au juste usage des antibiotiques, www.infectiologie.com/site/medias/positions/2012-com_presse-contrôle-antibiotiques.pdf
- [17] « Résistance aux antibiotiques : une impasse thérapeutique ? Implications nationales et internationales », Communiqué du 18/11/2014, www.acadpharm.org/include/html_acc.php?lang=fr&id_doc=1525&rub=19&zn=30.



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

Étienne-Émile Baulieu, chimiste, médecin, chercheur (et trouveur !)

Une vie de passions

Rose Agnès Jacquesy

Dans le livre *Libre chercheur de conversation avec la journaliste Caroline Fourest* publié en 2013 [1], vous décrivez vos premières années : fils d'un grand médecin alsacien (Léon Blum), scolarité brillante, vous avez dû poursuivre dès 14 ans (1940-41) vos études au lycée de Grenoble où, très vite, vous avez fréquenté le FPJ (Front Patriotique de la Jeunesse, d'obédience communiste-trotskyiste). Impliqué dans la résistance sous le nom d'Étienne Baulieu, vous avez appris à n'être impressionné ni par les insultes ni par les menaces, et encore moins par les pressions. Un dur apprentissage qui a nourri votre indépendance d'esprit et vous a été bien utile par la suite. Dès le début de vos études de médecine, vous n'avez jamais douté de l'importance de connaître les mécanismes chimiques du vivant, donc commencé à la Sorbonne un certificat de chimie générale dans le cadre d'une Licence de sciences et suivi les cours de médecine à l'École pratique de la faculté. Interne puis médecin hospitalier, vous avez poursuivi votre formation, à la fois clinique et de recherche, par un stage en Angleterre, puis êtes entré, à 23 ans, dans le laboratoire du Pr M.-F. Jayle, biochimiste, découvreur de l'haptoglobine – une protéine impliquée dans les phénomènes inflammatoires – et passionné par les hormones sexuelles. Afin de trouver de l'argent pour ses travaux, Jayle avait monté un laboratoire à l'École de puériculture pour y pratiquer des dosages hormonaux dans l'urine et le sang, et acquérir ainsi une connaissance sans égale des maladies endocriniennes. En parallèle, au cours des années 1950, confronté au drame des avortements clandestins, vous avez mesuré l'importance des hormones sexuelles dans la régulation de la grossesse.

On sait maintenant que les mêmes hormones stéroïdes, déterminant les caractères sexuels secondaires comme les poils, la voix, etc., existent aussi bien chez les femmes que chez les hommes, mais à des concentrations et selon des rapports différents. Ainsi, la testostérone, hormone éminemment « masculine », est présente chez les femmes, au moins jusqu'à la ménopause. Elle a la capacité de se transformer *in vivo* en un peu d'œstrogènes, dont la concentration chez un homme âgé devient plus élevée que chez une femme du même âge ! Précisons que manger du bœuf, du veau ou du poulet « aux hormones » n'aura aucune incidence sur le métabolisme endocrinien, car les stéroïdes y sont en quantité insignifiante dans une alimentation normale, et sont d'ailleurs fortement dégradés à la chaleur de la cuisson ! Et n'oublions pas que les phyto-œstrogènes (qui sont capables de stimuler les récepteurs des œstrogènes humains) se retrouvent tout à fait naturellement chez les herbivores, en plus de leurs hormones propres de mammifères...

Une rencontre essentielle a été celle du Dr Étienne Baulieu et de l'Américain Seymour Lieberman, chimiste de formation, spécialiste des hormones stéroïdes, qui l'a accueilli temporairement dans son laboratoire à New York. Très tôt impliqué dans la biologie humaine, Lieberman introduisit l'utilisation du marquage radioactif en endocrinologie. La mentalité américaine engendrerait-elle à la fois une compétition féroce, mais aussi moins de jalousie destructrice des travaux et des réputations ? Avec le soutien de Lieberman, Étienne Baulieu

rencontrera Grégory Pincus, le père de la pilule contraceptive, et le jeune Carl Djerassi qui recherchait un analogue de la progestérone facile à utiliser, c'est-à-dire suffisamment stable pour être administré par voie orale. La synthèse et la commercialisation de la pilule contraceptive est acceptée aux États-Unis en 1960, après un parcours du combattant. Il avait fallu en camoufler l'objectif réel et faire passer la pilule pour une thérapeutique médicale des troubles hormonaux ordinaires. Quelques années plus tard, en 1966, un Comité de Sages a été réuni en France pour statuer sur la pilule. Constitué de douze médecins connus et reconnus, tous de sexe masculin et mandarins (conservateurs par définition ?), et d'un treizième, le encore jeune Étienne Baulieu, ayant seul une compétence dans le domaine, et qui a finalement « enlevé le morceau », permis ainsi la loi Neuwirth et la légalisation en France de la contraception orale fin 1967.

De la légalisation de la contraception à celle de l'avortement (le premier contact de Baulieu avec la souffrance des femmes), il y eut un long combat conceptuel et opérationnel aboutissant à la pilule abortive dénommée RU 486 (ou mifépristone), mise au point en 1982. La progestérone est impliquée dans le phénomène cellulaire de la fécondation et surtout dans l'implantation de l'ovule fécondé. Bloquer le récepteur de la progestérone dans l'utérus (découverte d'Étienne Baulieu et Edwin Milgrom) revient à bloquer l'activité de l'hormone et ainsi la grossesse : la molécule de RU 486 est donc un antirécepteur et peut être considérée comme une antihormone. Pilule abortive au début de la grossesse, elle facilite les accouchements tardifs et pénibles en fin de grossesse. Le RU 486 joue également un rôle dans le métabolisme du cortisol, une autre hormone naturelle, vitale pour le nouveau-né car elle évite les effets négatifs du stress de la naissance. Bien que le

produit soit un classique chez les femmes, le brevet du RU 486 est au nom des excellents chimistes de synthèse de Roussel-Uclaf (devenu Hoechst) comme Georges Teutsch, mais pas de Baulieu, qui n'y était que conseiller. La note scientifique correspondante a été à l'origine d'un « buzz médiatique » lors de sa présentation orale à l'Institut en avril 1982, puis de sa publication aux *Comptes Rendus* en mai. Étienne Baulieu venait juste d'être élu à l'Académie des sciences, élection qu'aurait pu empêcher la violence des réactions qui ont suivi de la part d'associations antiavortement et de personnalités capables de comparer la pilule au Zyklon B, d'assimiler l'IVG et l'Holocauste, et Baulieu au sinistre docteur Mengele... À tel point qu'en 1988, la compagnie allemande Hoechst, importante actionnaire de Roussel-Uclaf, avait prévu d'arrêter la commercialisation du composé. À cette même époque, aux États-Unis, les « pro-life » allaient jusqu'au terrorisme, en déposant des bombes par exemple... Films, images tendancieuses, contre-vérités, tout était bon pour diaboliser le composé. C'est ainsi que l'origine du décès d'une femme par infarctus du myocarde en 1991 fut attribué au RU 486 et à Étienne Baulieu alors qu'il était dû à la prostaglandine associée pour plus d'efficacité. De tous ces grands scientifiques chimistes et/ou médecins qui ont œuvré par des découvertes majeures à la responsabilisation de la femme (Pincus, Lieberman, Djerassi* et Baulieu), aucun n'a été récompensé



© Institut Baulieu.

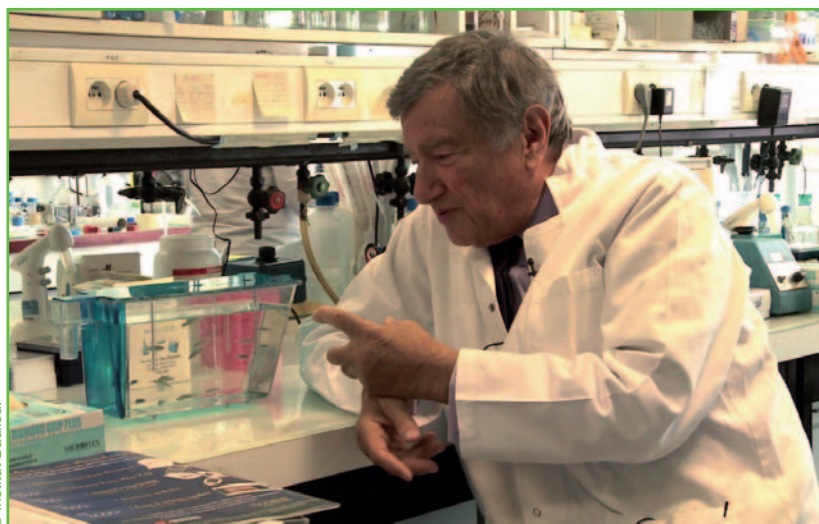
par un prix Nobel, et aucune association féministe ne semble avoir milité pour qu'on donne leur nom à une institution, voire un simple amphithéâtre...

Petit retour en arrière : c'est en découvrant à la fin des années 1950 sous quelle forme chimique les glandes surrénales humaines sécrétaient une autre hormone importante, la DHEA (déhydroépiandrostérone), qu'Étienne Baulieu a ouvert une nouvelle voie dans la recherche clinique et scientifique. Ce composé lipidique ne peut être extrait que par un solvant hydrophobe. Il n'était pas détecté directement dans les tissus dans lesquels on le cherchait et c'est pourtant sous cette forme hydrophile que Baulieu découvrit la synthèse et la sécrétion de la DHEA à partir des glandes surrénales : un autre exemple de la limite des modèles animaux de laboratoires, puisque ce chemin métabolique est spécifique à l'espèce humaine.

Pourquoi étudier la DHEA ? Ce serait l'hormone de la jeunesse (sic !) puisque sa concentration dans le sang est la plus élevée vers vingt ans puis décroît progressivement et fortement à partir de la cinquantaine. Dans les années 1980, c'est-à-dire vingt ans après, Baulieu découvre, d'abord chez le rat, que la DHEA est aussi un « neurostéroïde », une pré-hormone cérébrale. Elle est synthétisée dans le cerveau à partir du cholestérol abondant dans le système nerveux. On ne sait toujours pas à quoi elle sert exactement ! Mais elle a suscité d'une certaine manière, et bien plus tard, l'intérêt de Baulieu pour les maladies neurodégénératives. Le stéroïde le plus abondant dans le cerveau est la prégnénolone, précurseur de la DHEA. Connue depuis 1930, cette « mère » de tous les stéroïdes semblait n'avoir aucun rôle biologique propre. Ce n'est que récemment qu'on a montré qu'elle avait un rôle protecteur dans le cerveau, notamment contre les effets du cannabis et certains états dépressifs. Son rôle dans les phénomènes de mémorisation et les troubles de la concentration sont reconnus. Elle augmente le relargage de l'acétylcholine, un neurotransmetteur essentiel, et a une action sur les microtubules faits de dimères de tubuline, sortes de pipelines pour le transport de divers éléments. Ces structures se polymérisent et se dépolymérisent en permanence sous l'effet d'une protéine dite Tau (« tubulin associated unit »), indispensable à la stabilité du cytosquelette des axones.

Les démences séniles, dont la maladie d'Alzheimer est la plus importante et la plus fréquente, s'accompagnent d'altération de cette protéine, d'où leur nom de tauopathies. Étienne Baulieu a découvert l'activité régulatrice d'une protéine de la classe des immunophilines, FKBP52, très abondante dans le cerveau (les immunophilines sont des protéines intracellulaires possédant des propriétés immunomodulatrices) [2]. La protéine FKBP52 interagit avec Tau ; elle est susceptible d'en contrôler l'abondance et la pathologie. Le développement de cette ligne de recherche ouvre des perspectives nouvelles et la possibilité d'accéder à des composés utilisables sous forme de pilule pour modifier l'activité de FKBP52, dont la concentration décroît considérablement au cours des tauopathies. D'autre part, Baulieu a publié en 2012 l'action de la 3 β -méthoxy-prégnénolone (MAP4343), qui agit sur une autre protéine associée aux microtubules de cellules cérébrales altérées au cours des états dépressifs, ouvrant la voie à une approche thérapeutique innovante [3]. La mesure de marqueurs chimiques (des protéines) dans le liquide céphalorachidien pourrait permettre une détection précoce des états pathologiques, avec, pour cet irréductible optimiste, l'espoir de ralentir l'évolution de la maladie, voire la stabiliser et à terme – pourquoi pas ? –, découvrir une thérapeutique curative.

L'apport de sa formation de chimiste (sa mère ne voulait pas qu'il devienne médecin) a été multiple. D'une part satisfaire une curiosité qui ne l'a pas quittée en ne se contentant pas de ce qu'on lui enseignait en sciences médicales à l'époque, en recherchant le pourquoi et le comment des progrès médicaux. Comprendre la médecine et comprendre comment le vivant utilise la chimie l'a conduit naturellement à choisir d'étudier les stéroïdes qu'on commençait à bien connaître et sur lesquels on pouvait justement faire



© Institut Baulieu.

de la chimie, mieux que sur les protéines, monde encore mal connu à cette époque**.

Un des problèmes auxquels il a été confronté, et à plusieurs reprises, est celui que nous pouvons tous rencontrer si notre liberté de penser, de changer de domaine d'activité, voire de métier, nous pousse à prendre des risques, c'est-à-dire à emprunter des voies nouvelles. Et cela sans craindre de bousculer des positions acquises et de s'investir sur des sujets que certains peuvent considérer comme leur territoire réservé. Pénétrer un milieu structuré, y passer pour un dilettante, un amateur (celui qui aime, sans avoir les connaissances), est une épreuve qu'il est nécessaire d'affronter pour être reconnu et devenir « un pair ». Avoir des idées originales ne suffit pas. Il faut faire l'effort de comprendre et respecter ce que les autres savent et peuvent faire avec vous, et pas seulement pour vous.

Une médecine personnalisée, la thérapie génique, il y croit. La créativité, une forme d'épicurisme, il y croit toujours. Quant à l'avenir de la chimie et de l'industrie pharmaceutique, bien sûr qu'il y croit.

Le professeur Étienne Baulieu, prix Lasker (le plus prestigieux prix américain de biomédecine), Grand prix scientifique de la Fondation médicale, et de quelques autres prix prestigieux, est professeur au Collège de France, membre de l'Académie des sciences (dont il fut président en 2003 et 2004) et de l'Académie de médecine, et aussi Grand Officier de la Légion d'Honneur.

Au centre de ce parcours scientifique décidé sans peur (la création d'un Institut [4] et d'une start-up à plus de 70 ans), on trouve certaines constantes : la stimulation intellectuelle par l'échec, la persévérance, la curiosité, et le sens de l'inhabituel. Mais aussi, une foi en l'homme, une profonde implication dans des actions humanitaires, voire humanistes, et toujours la découverte, dans la science comme dans l'art, dans la musique comme la littérature, dans la peinture comme la sculpture, puisque c'est Tinguely qui a dessiné son épée d'académicien !

Cet article est basé sur un entretien entre Étienne Baulieu et Agnès Jacquesy fin novembre 2014.

- * Au moment du bouclage, nous avons appris la disparition de Carl Djerassi (29 octobre 1923-30 janvier 2015), l'un des pères de la pilule contraceptive.
- ** Une telle double formation existe désormais dans quelques établissements (ENS Lyon, ENSIC, Mines...).
- [1] Étienne-Émile Baulieu avec Caroline Fourest, *Libre chercheur – Hormones, DHEA, RU486, Alzheimer... Les réponses d'un grand savant français*, 2013, Flammarion.
- [2] Chambraud B., Sardin E., Giustiniani J., Dounane O., Schumacher M., Goedert M., Baulieu E.-E., A role for FKBP52 in Tau protein function, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107, p. 2658.
- [3] Bianchi M., Baulieu E.E., 3 β -Methoxy-pregnenolone (MAP4343) as an innovative therapeutic approach for depressive disorders, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, 109, p. 1713.
- [4] www.institut-baulieu.org



Internships Engineers

THE CORPORATE RESEARCH CENTER OF LHOIST, one of the leaders in the production of lime and dolomite for the industry, based in Nivelles (Belgium), is made up of approximately 42 people, structured primarily by industrial application, each type of application, typically representative of an industry served by the group. R&D Engineers work in close interaction with their equivalent in Product Development. The Corporate Research Center includes a Laboratory / Technical Assistance team and a Documentation, Patents & Licensing team, both providing support across all applications / industries. In addition, the Nivelles center interacts closely with smaller research units, one based in Germany, the others in the US and Brazil.

Over the last few years a series of improvement initiatives have been defined and implemented in order to evolve towards a more modern, innovative and entrepreneurial R&D organization.

We are looking at offering internship opportunities to scientific students especially coming from abroad so as to enhance multicultural exchanges.

Interested? All cvs should be addressed to marie-france.weichselbaum@lhoist.com
You will find more information on the group on www.lhoist.com



Institut Chimie-Biologie-Innovation (CBI)



L'institut CBI est une nouvelle UMR associant 4 équipes : laboratoire de chimie organique (LCO); laboratoire de chimie analytique, bioanalytique et Miniaturisation (LSABM); laboratoire de colloïdes et matériaux divisés (LCMD) et laboratoire de Biochimie (LBC), qui sont toutes des équipes de chimie expérimentale et dont l'objectif est la création scientifique et l'innovation technologique aux frontières de la chimie et de la biologie. Le LCO amène une compétence en synthèse organique, le LSABM en chimie analytique, le LCMD en physico-chimie et le LBC en biochimie.

Directeur :
Jérôme Bibette
01 40 79 52 19
directeur-cbi@espci.fr
<http://www.espci.fr/fr/recherche/laboratoires/institut-chimie-biologie-innovation-cbi/>

Chimie organique et moléculaire : les défis du XXI^e siècle

Avant-propos

Anny Jutand et Jean-Marc Paris, *coordinateurs du numéro*

Si à la fin du siècle dernier, la chimie organique a parfois été considérée comme une science mature se contentant de peaufiner ses connaissances, il n'en est plus de même aujourd'hui. Cette discipline relève en effet sans cesse de nouveaux défis dont les applications finales appartiennent à des domaines pour lesquels l'implication de la chimie organique n'était à l'origine pas évidente (OLED pour les écrans d'ordinateurs ou de téléphones, biomédicaments par exemple).

Ainsi la chimie organique est une science créative et en constante évolution, qui s'adapte et interagit rapidement avec les autres sciences, telles que les sciences de la vie, la physique, la catalyse... Quelle serait la situation de la pharmacie ou de l'agrochimie sans ses apports récents ?

Elle répond aussi aux problèmes sociétaux en développant des procédés respectueux de l'environnement par l'utilisation de réactions plus sélectives générant donc moins de déchets, par la mise en œuvre de la catalyse qui conduit à une moindre consommation d'énergie, ainsi que par l'utilisation de nouveaux solvants moins toxiques.

C'est dans le but de montrer les avancées récentes et les perspectives de la chimie organique que la division Chimie organique de la Société Chimique de France et *L'Actualité Chimique* ont décidé d'éditer ce numéro spécial, qui fait suite à celui publié en avril-mai 2003 sous la coordination des professeurs Jacques Goré et Max Malacria.

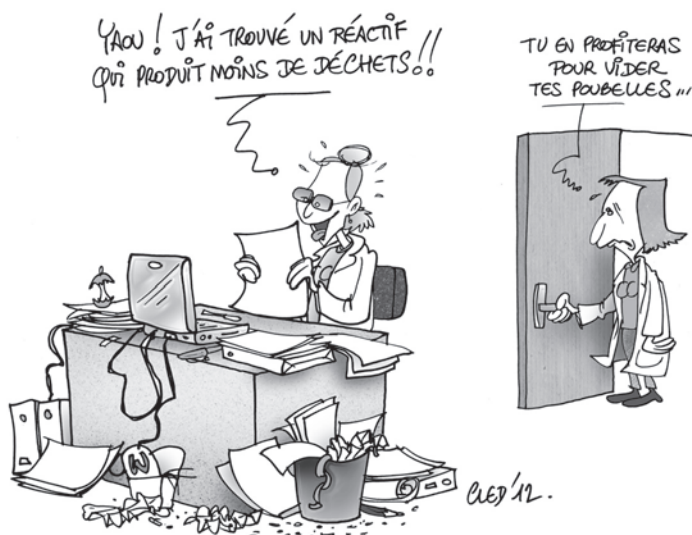
Cette science étant impliquée dans un grand nombre d'applications différentes, il n'a évidemment pas été possible d'aborder tous les domaines concernés dans un seul numéro ; un choix de douze axes les plus variés possibles a donc été effectué. Dans la moitié des articles, la rédaction a été réalisée en associant auteurs académiques et industriels. Ce numéro balaie un éventail assez large allant de sujets fondamentaux et presque philosophiques, comme la chimie

prébiotique, à des sujets proches des applications tels que les polymères ou les biomédicaments. Plusieurs articles sont dédiés à la catalyse, dont l'importance a été mentionnée ci-dessus. La description de méthodes modernes dans les domaines des organofluorés, des produits chiraux, de la

synthèse totale ou des réactions radicalaires permet de mesurer les avancements accomplis ces dernières années. Deux technologies émergentes sont abordées : les nanostructures, qui vont avoir des applications en tant qu'objets mais aussi en catalyse, et la microfluidique, qui permet d'envisager les procédés des synthèses industrielles avec un œil nouveau grâce à un contrôle très précis des conditions réactionnelles.

Un grand remerciement à tous les auteurs qui ont pris le temps d'écrire

ces articles malgré une charge de travail importante, et un merci particulier à Jean-Pierre Foulon qui, par sa relecture de toutes les contributions, a aidé les auteurs dans leur rédaction finale.



A. Jutand

Anny Jutand

est directrice de recherche émérite au CNRS, ENS Paris*.

Jean-Marc Paris

est consultant auprès de sociétés chimiques et pharmaceutiques et professeur en chimie médicinale et biotechnologies appliquées à la chimie**.



J.-M. Paris

* École Nationale Supérieure, Département de Chimie, 24 rue Lhomond, F-75231 Paris Cedex 5.

Courriel : anny.jutand@ens.fr

** Courriel : jeanmarc.paris48@gmail.com

Évolutions récentes de la chimie organique

Istvan E. Marko

La chimie organique est une science particulièrement jeune comparée aux sciences physiques (astronomie, mathématiques...). Elle n'a pas encore célébré son 200^e anniversaire et pourtant, son impact est colossal, tant sur notre existence que sur les autres sciences. Que serait notre société sans l'apport de la chimie organique ?

L'essor continu de cette science a résulté d'une compréhension plus intime de nombreux processus chimiques, dans l'établissement de règles générales de réactivité et de sélectivité, ainsi que dans une capacité de prédiction des transformations chimiques de plus en plus fiable, même si de nombreuses zones d'ombres subsistent encore – et c'est tant mieux pour la recherche !

Initialement dédiée à la préparation de composés organiques « simples », la chimie organique s'est rapidement associée à la chimie des métaux, donnant ainsi naissance aux domaines de la chimie organométallique et de la catalyse. Un bouleversement énorme de nos connaissances et de notre façon de pratiquer notre science en résulta. Qui ne connaît aujourd'hui les grandes réactions organométalliques utilisées tant dans l'industrie que dans les laboratoires académiques ? Quelle synthèse totale moderne n'utilise pas l'une ou l'autre de ces transformations catalysées par des complexes métalliques qui, en sus, nous apportent un contrôle quasi parfait de la stéréochimie relative et absolue des produits obtenus ? Après l'avènement des nombreuses réactions catalytiques de couplage, la métathèse des alcènes et des alcynes a modifié notre manière de construire des insaturations, conduisant à une simplification dans la préparation de nombreux composés. Par ailleurs, les nouvelles réactions d'activation de liaisons C-H et C-C, autrefois considérées comme étant inertes, ouvrent d'innombrables perspectives.

Cependant, les métaux ont aussi leurs limites et celles-ci ont conduit au renouveau de l'organocatalyse, un domaine oublié pendant plusieurs décennies et qui, aujourd'hui, est en pleine expansion. De petites molécules aminées chirales et des acides chiraux judicieusement élaborés catalysent une multitude de transformations, conduisant à des adduits possédant une haute pureté optique. L'application de l'organocatalyse à la synthèse rapide et énantiosélective de nombreux produits naturels, dont les stéroïdes et la strychnine pour n'en citer que deux exemples, est en pleine expansion. Parmi les découvertes récentes dans ce domaine, l'utilisation d'acides et de bases de Lewis « frustrées » se démarque de par son originalité et ses potentielles applications futures. Qui aurait pensé il y a quelques années encore que l'hydrogénation d'une insaturation puisse se faire avec de l'hydrogène moléculaire en l'absence d'un métal de transition ? Quelles transformations inédites pourront-elles être réalisées par ces entités dites « frustrées » ? Le domaine est vaste et son exploration n'en est qu'à ses débuts.

Le développement de nouvelles méthodes de synthèse de plus en plus efficaces, allié à une meilleure connaissance des mécanismes réactionnels (études cinétiques et thermodynamiques supportées par des approches de chimie théorique, telle que la DFT (« density functional theory ») reste encore et toujours une nécessité absolue en chimie organique. L'accent est mis de plus en plus sur l'efficacité, la suppression des groupes protecteurs, la minimisation des processus d'oxydation/réduction et la construction de plusieurs liaisons C-C et/ou cycles en une seule opération. Les réactions

« tandems » ou « dominos », les polycyclisations cationiques, radicalaires et anioniques fleurissent dans la littérature. De nouvelles combinaisons impliquant des catalyseurs organométalliques conduisent à des structures complexes, souvent présentes dans divers produits naturels ou principes actifs, avec de hauts rendements et des énantiosélectivités élevées.

Les chimistes se préoccupent aussi de l'aspect écologique de ces transformations et de nombreux travaux sont consacrés à l'utilisation de solvants non toxiques ou, mieux, à l'étude de transformations effectuées en absence de solvant. Dans ce cadre, plusieurs réactions hautement énantiosélectives ont été récemment décrites en phase pure ou presque, avec des résultats remarquables.

La compréhension des mécanismes intimes des processus biologiques complexes associés à la vie continue de fasciner les chimistes. De nouvelles sondes sont constamment créées qui permettent de visualiser de manière de plus en plus fine les subtiles transformations s'opérant dans les cellules. Ces observations bousculent bien souvent les théories communément admises dans ce domaine. Elles servent aussi souvent de tremplin pour la découverte de nouvelles méthodes de synthèse – comment ne pas citer ici la célèbre « click chemistry » ? – et contribuent à la conception de médicaments originaux et plus sélectifs.

La recherche dans le domaine des nouveaux matériaux organiques ou composites avance à grands pas et les progrès sont remarquables. Toutefois, et c'est tant mieux pour notre science, le chemin est encore long avant d'obtenir les composés convoités, aux propriétés quasi parfaites, alliant stabilité prolongée, efficacité accrue, résistance élevée, réactivité instantanée... Dans ce contexte, la découverte du graphène et de ses propriétés inattendues a ouvert un nouveau champ d'investigation des plus fertiles et dont les retombées promettent d'être spectaculaires.

Quant à la synthèse totale, elle reste d'une nécessité absolue. C'est l'étalon ultime de l'efficacité d'une nouvelle méthodologie et le domaine formateur par excellence pour les chimistes. Si les transformations récentes permettent d'assembler des molécules de plus en plus complexes, nous sommes encore loin du but final qu'est la synthèse idéale. Efficacité, concision, économie d'atomes, suppression des réactions secondaires, élimination des groupes protecteurs, limitation des processus redox, sont autant de défis qui attendent les chimistes de demain.

La chimie organique a donc devant elle de bien beaux jours.



Istvan E. Marko

est professeur et directeur du Laboratoire de Chimie organique et médicinale, Université catholique de Louvain*.

* Université catholique de Louvain, Bât. Lavoisier, Place Louis Pasteur 1, bte L4.01.02, B-1348 Louvain-la-Neuve (Belgique).
Courriel : istvan.marko@uclouvain.be

L'origine de la vie : quel apport de la chimie ?

Grégoire Danger et Robert Pascal

Résumé	De nombreuses exoplanètes ayant des tailles se rapprochant de celle de la Terre et remplissant un critère arbitraire d'habitabilité sont découvertes jour après jour. La question de la probabilité de l'émergence de la vie devient alors plus tangible et suscite un large intérêt dans le public. Cette question soulève celle de la place de la biologie en regard de la physique et de la chimie. La chimie est bien placée pour résoudre ces questions, mais cela nécessite à la fois de se situer dans un cadre interdisciplinaire et d'utiliser une approche particulière de chimie des systèmes dans laquelle les questions cinétiques sont essentielles. Des progrès ont été faits tant sur le plan de l'approche théorique de ces questions que sur le plan expérimental, dont cet article essaie de faire la synthèse en prenant le parti d'une approche dynamique.
Mots-clés	Chimie prébiotique, origine de la vie, chimie des systèmes, stabilité cinétique dynamique, autocatalyse, réplication.
Abstract	The origin of life: what contribution of chemistry? Numerous exoplanets are presently discovered with sizes more and more similar to that of the Earth and comply with an arbitrary habitability criterion. The question of the probability of the emergence of life thus becomes more tangible and raises a wide public interest. This issue questions the place of biology with respect to physics and chemistry. Chemistry is well positioned to address these questions but this can only be done within interdisciplinary views and using a systems chemistry approach in which kinetic issues are crucial. Progress had been made both from a theoretical view and through experimental investigations during the past years. A synthesis of these new views is proposed here through a dynamical approach.
Keywords	Prebiotic chemistry, origin of life, systems chemistry, dynamic kinetic stability, autocatalysis, replication.

La matière organique et la vie

Au XIX^e siècle, les expériences de Pasteur ont étayé l'idée que la vie se transmet uniquement d'être vivant à être vivant, enlevant tout crédit à la théorie de la génération spontanée. Pour les partisans de la théorie vitaliste, la matière inerte différait de la matière vivante, cette dernière étant associée à une force vitale. Rien d'étonnant alors que la vie puisse apparaître spontanément. Pourtant, en 1828, Wöhler synthétisa l'urée, montrant qu'à partir de composés inorganiques il était possible de former une molécule produite par le vivant. Aujourd'hui, aucune structure de molécule naturelle ne paraît inaccessible à la synthèse organique. Même s'il ne s'est pas exprimé publiquement à ce sujet, considérant cette question comme hors de portée de la science de la fin du XIX^e siècle, Darwin émit l'idée, cohérente avec sa théorie, que les êtres vivants pourraient provenir de l'évolution de systèmes chimiques dans un environnement favorable riche en énergie. Ces idées vont être reprises au début du XX^e siècle par Oparin et Haldane. Pour eux, les premiers êtres vivants seraient apparus aux dépens d'une matière organique formée de manière abiotique.

Il faut attendre la seconde moitié du XX^e siècle pour un passage au stade expérimental avec la célèbre expérience de Stanley Miller en 1953. Ce dernier part de l'idée d'une composition très réductrice de l'atmosphère de la Terre primitive (CO₂, CH₄, H₂, NH₃) et soumet un mélange équivalent à des décharges électriques simulant des apports d'énergie liés aux éclairs. En condensant les molécules formées dans la phase gazeuse et en les récupérant dans une phase aqueuse chauffée,

il a identifié la présence de plusieurs acides aminés, briques élémentaires constitutives des protéines. En dépit d'une composition discutable retenue pour l'atmosphère de la Terre primitive, cette expérience a mis en évidence la possibilité de former des briques élémentaires du vivant de manière abiotique.

D'autres environnements ont par la suite montré qu'ils pouvaient aussi être sources de ces briques élémentaires. Certaines météorites, des fragments de comètes et d'astéroïdes, contiennent en effet des acides aminés ou des bases nucléiques issus d'une longue évolution dans l'espace. Ces résultats ne sont étonnants à nos yeux que dans la mesure où la présence d'oxygène dans l'atmosphère terrestre (résultat de la photosynthèse et donc de la vie) rend la matière organique très instable par oxydation. Dans un environnement non oxydant, la matière organique ne possède pas un tel caractère d'instabilité et sa présence n'est alors pas aberrante.

Des lois pour l'auto-organisation du vivant ?

Si la matière organique est abondante dans l'Univers et se retrouve d'ailleurs en majorité dans les nuages interstellaires indépendamment de la présence de vie, la nature des biomolécules n'est pas suffisante pour caractériser le vivant. Comment alors étudier l'origine de la vie ou tenter de reconstituer un être vivant ? Sur quelles bases peut-on séparer la biologie de la physique et de la chimie si les objets d'étude sont faits de la même matière ?

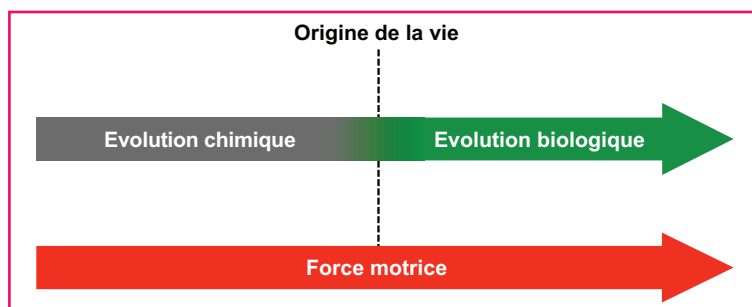


Figure 1 - Un système physique évolue spontanément vers une plus grande stabilité. Les évolutions chimique et biologique peuvent être regroupées en un seul processus si l'on admet l'existence d'une force motrice : l'évolution vers une plus grande *stabilité cinétique dynamique* caractéristique des systèmes capables de se reproduire [3].

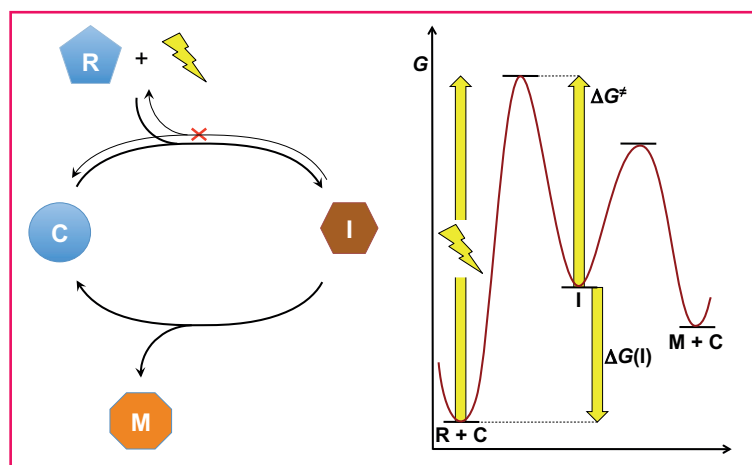


Figure 2 - Pour qu'une boucle réactionnelle (ici une boucle catalytique impliquant un réactif R, le catalyseur C, un intermédiaire I et des métabolites aval comme M) se déroule de manière cinétiquement irréversible et soit parcourue par des flux de réactif à sens unique, il est nécessaire que la réaction retour soit limitée par une barrière cinétique ΔG^\ddagger telle que sa durée soit supérieure à celle du processus global. Une part de l'énergie libre apportée lors de l'activation doit donc être utilisée à la seule fin de rendre le processus cinétiquement non réversible. L'irréversibilité cinétique a donc un coût correspondant à la barrière cinétique de la réaction retour ΔG^\ddagger . Seule une partie du potentiel énergétique, $\Delta G(I)$, est utilisable pour produire un travail chimique. Figure reproduite à partir de [5], licence Creative Commons.

Nous voyons donc bien qu'une réponse à la question de l'origine de la vie au moyen d'une chimie prébiotique s'intéressant seulement aux briques du vivant est intrinsèquement limitée, et sa persistance n'est peut-être liée qu'à la vision vitaliste originelle. La chimie devrait alors en rester là et considérer que la suite du processus relève du pur hasard et de l'approche historique. Certes, l'instabilité des molécules organiques sur des périodes géologiques fait que le détail des étapes du processus restera inaccessible. Cependant, leur déroulement pourrait être le résultat de lois d'auto-organisation permettant tout au moins de comprendre l'émergence du vivant et sa spécificité. Considérer qu'il existe une hiérarchie entre les sciences suppose que les lois de la biologie, incluant donc la nature même de l'état vivant, puissent être décrites en termes de celles de la physique et de la chimie. Au-delà de la formation des briques de la biochimie, il nous faut donc comprendre quels processus ont mené à une auto-organisation aboutissant *in fine* aux organismes vivants. La chimie expérimentale couplée à une approche théorique reliant la chimie à la biochimie tente de trouver les voies qui permettraient de répondre à ces questions. Cet

article se propose de faire une synthèse des travaux novateurs à la fois théoriques et expérimentaux qui ont pu être réalisés récemment dans ce domaine.

Nous voyons donc que la chimie des molécules organiques est banale dans l'Univers. Cela veut dire que les questions de la nature même du vivant et de la transition entre non-vivant et vivant n'ont pas changé de statut depuis le début du XIX^e siècle. Pourtant, ces questions sont à la base de la différence entre chimie et biologie. Qu'est-ce qui fait qu'une entité est vivante plutôt qu'inerte ? Si, comme nous le pensons, cette question n'est pas liée à la nature organique des espèces en jeu, comment peut-on la résoudre ? Les réponses les plus simples à cette question font référence à la capacité d'une entité vivante à se reproduire et à donner lieu à une évolution darwinienne. Mais cette définition n'est pas satisfaisante car elle présuppose que l'existence d'êtres vivants n'a pas de définition univoque dans le cadre des disciplines amont que sont la physique et la chimie. La nature même de la force motrice qui gouverne le vivant, sa stabilité et son évolution, doit pouvoir être comprise en termes physico-chimiques, s'il est possible de rattacher la biologie aux sciences physiques.

Une solution se dessine depuis quelques décennies, partant de travaux pionniers réalisés il y a près d'un demi-siècle par Manfred Eigen ou Tibor Gánti [1-2]. Ils ont été reformulés de manière synthétique par Addy Pross ces dernières années autour d'un concept simple : la vie serait le résultat d'une forme différente de stabilité [3] (figure 1). Entendons-nous bien, il ne s'agit pas de remettre en cause la validité du second principe de la thermodynamique, mais plus simplement de noter que le vivant et son origine ne peuvent être compris que si l'on considère qu'ils résultent d'une *forme de stabilité* qui est différente de la stabilité thermodynamique. D'ailleurs, comment comprendre le maintien avéré de la vie sur Terre pendant plusieurs milliards d'années si elle était dénuée de stabilité ? Tous les chimistes savent que la thermodynamique ne suffit pas à déterminer l'issue des réactions, certaines d'entre elles sont sous contrôle cinétique. Mais il est possible d'aller plus loin en considérant qu'une forme de stabilité originale peut naître de la capacité de systèmes à se reproduire ; Addy Pross

lui a donné le nom de *stabilité cinétique dynamique*. La logique mathématique qui gouverne l'évolution de systèmes capables de se reproduire est de nature malthusienne [4] car elle est basée sur la croissance exponentielle. Si deux entités capables de se reproduire sont en compétition, seule la plus stable perdurera, et si ces entités sont capables de variabilité, l'évolution sera dirigée vers une plus grande *stabilité cinétique dynamique* [3].

Cette forme de stabilité basée sur une logique mathématique ne nécessite aucune autre supposition ; l'évolution a alors une cohérence propre. Le gros avantage de cette formulation est qu'elle ne présuppose rien de la nature biologique ou pas des entités en jeu. Elles peuvent être vivantes ou indifféremment des systèmes chimiques autocatalytiques ou capables de réplication. Par ailleurs, la dynamique de croissance exponentielle de ces systèmes est la condition qui leur confère cette forme de stabilité. Il devient alors possible de définir des règles qui gouvernent leur existence [5-6]. L'une d'entre elles est la distance de l'état d'équilibre chimique qui suppose une notion d'irréversibilité cinétique (figure 2). De cette nécessité naît un lien entre la durée de

génération (durée d'un cycle de reproduction du système), la température absolue et les barrières cinétiques maintenant le système loin de l'état d'équilibre [5-6]. Il apparaît alors qu'un processus d'auto-organisation se déroulant à température ambiante ($T \approx 300$ K) va nécessiter des barrières cinétiques de l'ordre d'une centaine de kJ mol^{-1} , et ainsi reposer sur des structures très solides comme des liaisons covalentes d'énergie bien supérieure à de telles barrières et donc suffisantes pour leur donner naissance [6]. Nous voyons maintenant que la question de l'auto-organisation des systèmes vers le vivant peut être traitée de deux manières différentes :

- la manière classique, s'intéressant uniquement à la formation des briques de base du processus d'auto-organisation ;
- une approche intégrant les contraintes de l'auto-organisation de systèmes capables de se reproduire correspondant à la *chimie des systèmes*.

La seconde approche nécessite à la fois des systèmes capables de se reproduire et un fonctionnement loin de l'équilibre, assurant une croissance exponentielle et concrétisant le lien indispensable entre métabolisme et reproduction [5]. Si des systèmes chimiques capables de se répliquer peuvent exprimer la *stabilité cinétique dynamique*, il devient alors possible de concevoir un scénario d'évolution graduelle à partir du sous-ensemble d'entre eux ayant la capacité à évoluer et à transmettre à leur descendance les variations sélectionnées par une stabilité accrue. La manifestation précoce de cette force motrice faciliterait la transition vers le vivant en rendant inutile une transition hautement improbable se produisant par hasard. Le passage de l'évolution chimique à l'évolution biologique s'opérerait selon ce scénario par une succession de stades correspondant à un accroissement de cette nouvelle forme de stabilité sans discontinuité fondamentale marquant la transition vers le vivant [5] (figure 1). Au-delà, cette dérive vers une plus grande *stabilité cinétique dynamique* se retrouve pour les êtres vivants sous la notion d'*adaptation* [3].

Vers une chimie prébiotique intégrant les contraintes de la chimie des systèmes

Le fait que les systèmes capables d'évoluer vers le vivant soient de préférence basés sur des liaisons covalentes permet de considérer sous un jour nouveau l'importance de la chimie du carbone. Par ses propriétés intrinsèques, cet élément est en effet celui qui donne le plus facilement des liaisons covalentes avec un grand nombre d'autres éléments, et la diversité des structures accessibles par cette chimie est quasiment sans limite. Dans ce contexte, la recherche des capacités de la chimie abiotique du carbone est donc fondée. Mais cette dernière doit intégrer les contraintes que nous venons de développer plus haut, notamment la distance de l'état d'équilibre et la participation de réseaux autocatalytiques de réactions, ou plus généralement de systèmes chimiques capables de se multiplier par réplication ou autocatalyse. Par ailleurs, l'analyse de ces contraintes permet d'identifier les sources d'énergie capables de maintenir l'état d'irréversibilité cinétique comme possédant un *potentiel énergétique équivalent à celui de la lumière visible*, suggérant ainsi un rôle important de la photochimie aux premiers stades [5]. Quoi qu'il en soit, l'existence d'une chimie organique abiotique semble un préalable. Deux sources principales de matière organique peuvent être citées (figure 3). Les sources exogènes regroupent l'ensemble de la matière organique des

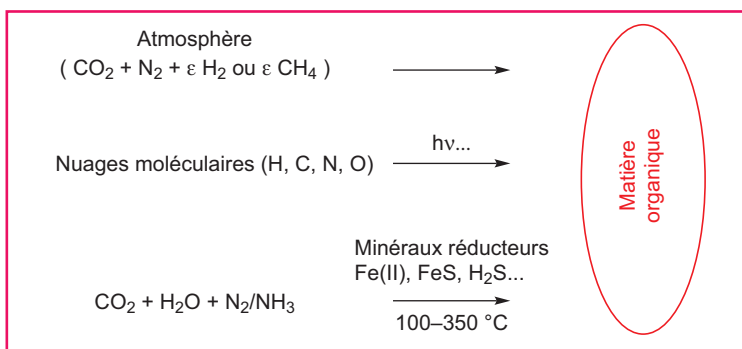


Figure 3 - Les trois voies de production abiotique de matière organique : a) synthèse dans une atmosphère neutre ou légèrement réductrice ; b) formation en milieu interstellaire ; c) formation dans les systèmes hydrothermaux.

objets interplanétaires (comètes, astéroïdes) pouvant arriver sur la Terre primitive lors d'impacts. Les sources endogènes, spécifiques de l'environnement planétaire, consistent sur la Terre primitive en une synthèse dans l'atmosphère et dans le résultat des activités volcaniques et géologiques incluant les systèmes hydrothermaux. Il est encore très difficile de déterminer l'importance relative de ces sources de matière tant leur productivité dépend du contexte.

L'astrochimie présente l'avantage de pouvoir à la fois donner lieu à une détermination *in situ* par des méthodes spectroscopiques, à une analyse d'échantillons provenant du système solaire (météorites), mais aussi à celle de matériaux cométaires obtenus par l'exploration spatiale. Enfin, la chimie du milieu interstellaire peut être simulée grâce à des dispositifs expérimentaux adaptés ou par des approches théoriques. Les analyses d'objets astrophysiques montrent qu'une grande diversité de molécules organiques peut y être rencontrée. Parmi ces objets, les chondrites carbonées⁽¹⁾, dont la plus étudiée est la météorite de Murchison, sont celles qui ont fourni le plus d'informations à l'aide des outils analytiques les plus sensibles [7]. Ainsi, la recherche de molécules spécifiques au sein de la matière organique soluble de ces objets a confirmé la présence de nombreuses molécules d'intérêt pour une chimie prébiotique. On y retrouve en effet des acides aminés, des bases nucléiques ou des acides gras. Par ailleurs, des analyses chirales d'acides aminés ont montré que certains d'entre eux, les acides aminés α,α -dialkylés, pouvaient présenter des excès énantiomériques de configuration L allant jusqu'à 20 %, comme dans le cas de l'isovaline. L'explication de cet écart à l'état racémique pourrait résider dans l'effet de la lumière polarisée circulairement [8]. Ces excès énantiomériques sont en faveur de la même configuration que celle des acides aminés constitutifs des protéines, certains auteurs les considèrent ainsi comme l'indice d'un lien entre les apports exogènes de matière organique et l'émergence de l'homochiralité observée au sein des protéines des organismes vivants. Ces espèces peuvent d'ailleurs jouer le rôle de catalyseurs pour des aldolisations stéréosélectives permettant la formation de tétroses ou de pentoses [9].

En ce qui concerne les sources endogènes, la synthèse d'acides aminés par des processus analogues à l'expérience de Miller a fait l'objet de nouvelles études. Leur objectif était de mieux contrôler les conditions de synthèse, en particulier par le maintien du milieu aqueux à pH modéré en évitant l'acidification entraînée par la formation d'oxydes d'azote [10]. Les expériences réalisées dans ces conditions à partir de mélanges gazeux à base de N_2 et CO_2 et contenant une faible teneur en espèces réductrices (H_2 , CH_4) se révèlent

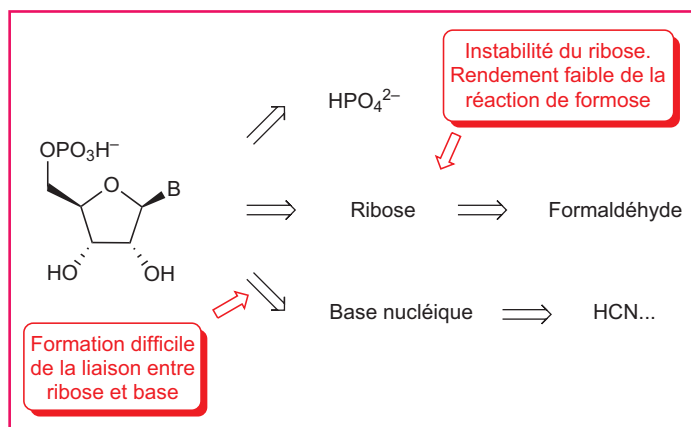


Figure 4 - Analyse rétrosynthétique de la formation des ribonucléotides inspirée par la biochimie. Cette voie se heurte à deux difficultés majeures.

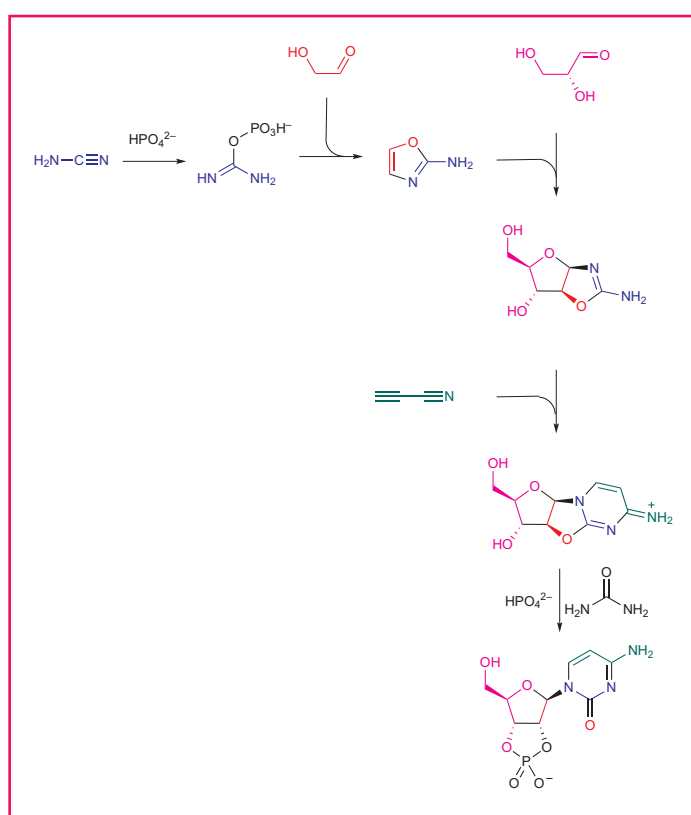


Figure 5 - Synthèse de cytidine monophosphate cyclique basée sur une analyse rétrosynthétique fondée sur la plausibilité prébiotique des réactions et non pas sur les briques biochimiques [12].

beaucoup plus productives que ne l'avaient indiqué des études antérieures [10]. De nombreux travaux ont par ailleurs montré que des espèces organiques (des acides aminés surtout) pouvaient être formées en reproduisant les conditions régnant dans des systèmes hydrothermaux. Mais les concentrations obtenues restent cependant très limitées [11]. Enfin, même si rien n'empêche l'incorporation de l'ensemble des composés organiques présents dans les processus métaboliques, il n'y a pas de raison de séparer l'étape de formation des briques organiques des étapes ultérieures nécessitant les conditions d'irréversibilité, et donc des apports énergétiques de potentiel élevé déjà nécessaires à la formation de ces briques.

Progrès dans les voies abiotiques de formation des nucléotides

La question d'un support d'hérédité est essentielle pour un processus d'évolution biologique. Que l'ARN ait constitué ou pas le premier d'entre eux, la question des voies de synthèse initiales des ribonucléotides est posée. Si l'on approche cette question de manière rétrosynthétique, la biologie nous amène à voir comme précurseurs le ribose, les bases nucléiques et le phosphate (figure 4). Le premier problème est alors la faible sélectivité lors de la formation du ribose par oligomérisation du formaldéhyde *via* la réaction de formose. Le ribose n'est que très minoritaire parmi les sucres formés lors de cette réaction. Une solution pourrait être la stabilisation du ribose par formation d'adduits avec des espèces inorganiques. Mais on est alors limité à des localisations particulières et des environnements de pH élevé. Le second problème, le plus limitant dans cette stratégie, est la difficulté de formation de la liaison entre le ribose et la base nucléique pour constituer le nucléoside.

Une solution radicale est alors de partir d'une analyse rétrosynthétique complètement différente, en considérant la seule plausibilité des réactions impliquées en conditions abiotiques, plutôt que de prendre pour acquise l'implication des intermédiaires biochimiques modernes. C'est cette voie qu'ont suivie avec succès John Sutherland et son équipe pour élaborer une synthèse alternative [12] (figure 5). En utilisant des précurseurs analogues à ceux utilisés pour former le ribose et les bases nucléiques, mais en suivant un enchaînement différent de réactions basé sur des additions/éliminations ou des aldolisations, ils ont pu mettre au point en 2009 une voie menant aux ribonucléotides dérivés des pyrimidines. L'enchaînement réactionnel se déroule dans un tampon phosphate à pH 6,5 à partir de cyanamide, de cyanoacétylène, de glycolaldéhyde et de glyceraldéhyde. Une bonne sélectivité est observée conduisant aux cytidine monophosphate et uridine monophosphate, modérément activés sous forme de phosphodiester cycliques. Ils contournent ainsi la difficulté de couplage entre le sucre et la base nucléique.

Le problème restant est lié à l'implication de chimies peu compatibles entre elles pour la formation des oses (chimie du formaldéhyde) et celle des précurseurs des bases (cyanure, cyanoacétylène, cyanamide, urée). L'alternative qu'ils proposent est basée sur la photochimie des complexes de cyanure cuivreux qui permet la réduction de l'ion cyanure et des nitriles en imines, et donc d'accéder aux oses simples de manière couplée à l'oxydation du cuivre [13-14] (figure 6). Le complexe de Cu(II) régénère ensuite le Cu(I) par une réaction spontanée en présence d'un réducteur (l'ion cyanure converti en cyanogène, ou bien H₂S) et le cycle photoredox se poursuit car l'aldéhyde formé peut alors réagir avec le cyanure donnant une cyanhydrine, elle-même sensible à la réduction, et donner ainsi un homologue supérieur (figure 6a). Cette voie se révèle capable de conduire à un large éventail d'aldéhydes en plus des oses simples précurseurs du ribose et donc des ribonucléotides correspondants. C'est le cas d'autres sucres, mais aussi celui d'aldéhydes divers qui constituent en présence de cyanure et d'ammoniac les précurseurs d'un large jeu d'acides aminés par réaction de Strecker (figure 6c). La formation de la base nucléique et celle du ribose (voire celle des acides aminés) ne nécessitent donc pas des chimies incompatibles se déroulant dans des environnements différents (par exemple une chimie du formaldéhyde menant au ribose en milieu basique, et la chimie de l'ensemble cyanure, cyanoacétylène,

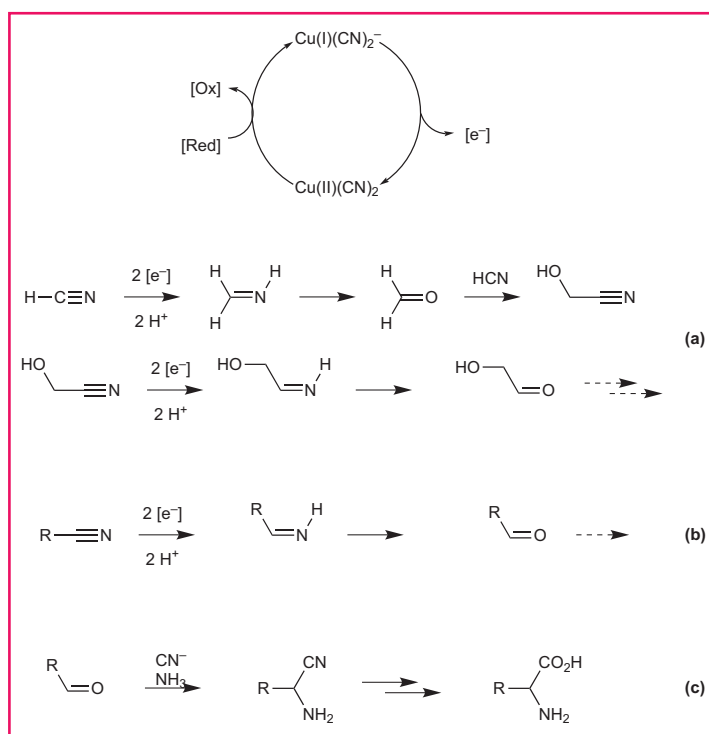


Figure 6 - Cycle photoredox basé sur les complexes du cuivre permettant la formation de carbohydrates et d'aldéhydes [13-14] : (a) formation du formaldéhyde et d'oses simples ; (b) réduction des nitriles en aldéhyde ; et (c) réaction de Strecker des aldéhydes formés.

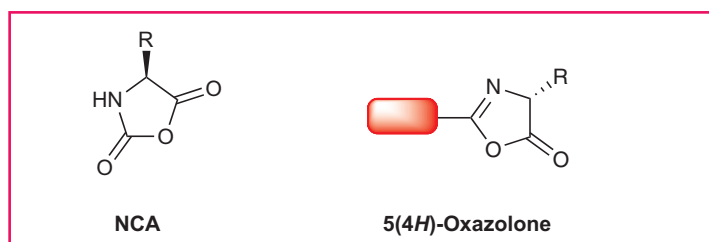


Figure 7 - Intermédiaires cycliques impliqués dans la polymérisation des acides α -aminés en solution aqueuse à pH modéré : *N*-carboxyanhydrides (NCA) et 5(4*H*)-oxazolones.

cyanamide menant aux bases nucléiques et à la phosphorylation en milieu neutre).

Ces travaux sont pleins d'enseignements car ils démontrent qu'une diversité importante de biomolécules peut être obtenue à partir de molécules simples activées (cyanure, cyanamide, cyanoacétylène) en présence de catalyseurs ou de voies favorisées par certaines conditions, constituant ce qu'Eschenmoser a appelé une chimie « non robuste » [15]. Ce type de chimie des systèmes est donc susceptible d'entretenir un ensemble de processus chimiques complexes incluant potentiellement des systèmes capables de se reproduire, soit par réplique de séquences par appariement, soit par autocatalyse. Cette source possible de systèmes envisagés plus haut comme nécessaires à une apparition de la vie selon un processus guidé par la dérive vers une plus grande stabilité cinétique dynamique mérite donc une étude approfondie dans l'avenir.

Vers des cycles métaboliques basés sur les acides aminés et les peptides

Les études récentes sur les processus de formation des ribonucléotides mentionnés plus haut nous enseignent que

ces derniers peuvent avoir été formés dans des conditions permettant également la formation d'acides aminés et de leurs précurseurs. Si l'on ajoute à cela les apports possibles des acides aminés contenus dans les météorites et les micrométéorites, la présence simultanée de nucléotides et d'acides aminés est logique. Il est donc légitime d'envisager une coévolution menant directement au couple acides ribonucléiques/peptides, tout autant que de considérer un stade de l'évolution appelé monde d'ARN, dans lequel ces ARN auraient à la fois constitué des porteurs d'information génétique et joué des rôles fonctionnels de reconnaissance ou de catalyse.

Quoi qu'il en soit, la traduction des séquences d'acides nucléiques en peptides a nécessité, pour se développer, la présence et l'implication de la chimie des acides aminés. Cette dernière mérite donc une étude dans des conditions simulant des environnements comme celui de la Terre primitive. La condensation de deux acides aminés pour former une liaison amide, dite liaison peptidique, n'est généralement pas spontanée. Certaines conditions physico-chimiques permettent de déplacer cet équilibre vers la formation de petits peptides, mais les tailles obtenues sont limitées. Nous allons plutôt ici nous focaliser sur les voies réactionnelles ouvrant sur des possibilités d'irréversibilité et d'émergence de systèmes dynamiques fonctionnant loin de l'équilibre, conformément à l'analyse développée aux paragraphes précédents. Leur mise en place nécessite d'associer un potentiel énergétique à la matière. Cette énergie peut provenir d'une source « physique » (ex. photons) ou d'une source « chimique », c'est-à-dire des molécules présentant une énergie libre élevée. Dans le cadre de la formation de peptides, l'implication d'agents d'activation peut remplir ce rôle. Reste à identifier des agents d'activation ou des conditions capables de mener à la formation de peptides dans des conditions prébiotiques. Des voies sont possibles pour l'activation des acides α -aminés sous forme de *N*-carboxyanhydrides [16-18] (figure 7).

Mais l'idée que des molécules activées apparentées à celles nécessaires à la formation des ribonucléotides pouvaient aussi être responsables de la formation de peptides a également fait son chemin. Le cyanamide répond à cette définition. Il est capable d'activer la fonction carboxyle C-terminale d'un peptide après conversion en son isomère, le carbodiimide. La réaction implique alors un intermédiaire 5(4*H*)-oxazolone (figure 7) formé après cyclisation de l'adduit du carboxylate sur le carbodiimide [19] (figure 8).

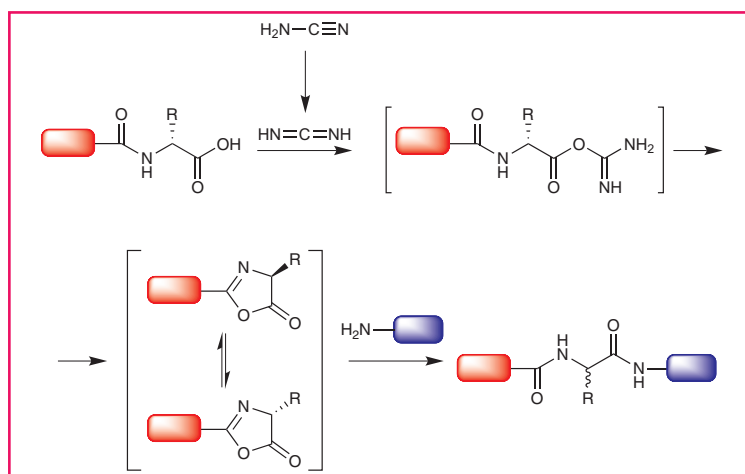


Figure 8 - Voie d'activation C-terminale de peptides par le cyanamide après conversion en carbodiimide.

Ces résultats montrent qu'il est possible d'activer les acides aminés et les peptides pour obtenir une élongation d'oligopeptides par des processus couplés à la libération de l'énergie contenue dans un agent d'activation. Il est intéressant de noter que les processus identifiés ci-dessus impliquent l'un et l'autre des espèces intermédiaires cycliques, le NCA pour l'activation de l'acide aminé libre, la 5(4*H*)-oxazolone pour l'activation de la fonction C-terminale d'un peptide (figure 7). Ces modes d'activation fonctionnant hors équilibre peuvent conduire à des accumulations de peptides en quantités bien supérieures à celles attendues à l'équilibre. Une hydrolyse des peptides formés va cependant se produire à l'échelle de quelques siècles, conduisant ainsi à un cycle de couplage-hydrolyse. Selon leurs propriétés, certaines structures, voire certaines séquences, pourraient s'accumuler si leur activité leur permet de se reproduire. Le couplage entre élongation par activation et hydrolyse prend donc la forme d'un cycle pouvant en sus donner naissance à des systèmes autocatalytiques, si les structures formées sont capables d'exercer une activité favorable sur les étapes amont. Ce pourrait être en particulier le cas par une reproduction de la configuration chirale des résidus voisins autorisée par l'aptitude des 5(4*H*)-oxazolones à épimériser rapidement. Le flux d'énergie nécessaire à l'activation permettrait alors l'élongation et la dégradation des oligopeptides, le tout conférant au système une dynamique, et ainsi une possibilité de sélectivité et d'évolution tant que celui-ci reste loin de l'équilibre, et donc alimenté en énergie.

La compartimentalisation

La démonstration que des acides gras simples dans des conditions de pH déterminées [20] ou des mélanges d'acides gras avec d'autres espèces comme des alcools [20] conduisent à la formation de vésicules ayant une perméabilité importante constitue une étape majeure des recherches à propos de l'origine de la vie. Des vésicules peuvent donc avoir été formées assez simplement sans nécessiter la présence des phospholipides que l'on trouve dans les cellules modernes. Mieux que cela, ces structures peuvent croître et se diviser [21]. La formation de compartiments a donc pu se produire à un stade précoce de l'évolution et jouer un rôle essentiel dans la ségrégation d'espèces chargées comme les acides nucléiques et de polymères au sein de vésicules, créant un lien entre le porteur d'information génétique et son produit de traduction facilitant ainsi la sélection. Mais des travaux récents démontrent que des systèmes incorporant des petits peptides hydrophobes sont également fonctionnels pour la croissance de vésicules [22].

Perspectives

La chimie nous paraît devoir jouer un rôle moteur dans les recherches sur l'origine de la vie. L'approche scientifique proposée est basée sur la dérive de systèmes impliquant autocatalyse ou réplication vers une plus grande *stabilité cinétique dynamique*. Seules la recherche et l'étude de la réactivité des systèmes potentiels permettront d'identifier la plausibilité d'un tel processus par des approches de chimie systémique.

Ce thème est l'un des rares à propos desquels la chimie peut susciter l'adhésion d'un public large vers des questions fondamentales. Les chimistes peuvent en particulier contribuer par ces études à ramener beaucoup d'interrogations peu rationnelles vers des formulations scientifiques et évaluables

La Société Française d'Exobiologie



Société Française d'Exobiologie

L'exobiologie est la science qui étudie les origines et l'évolution précoce de la vie terrestre et s'intéresse à la recherche des formes de vie extraterrestres. Ce vaste domaine de recherche pluridisciplinaire, connu également à l'étranger sous le nom d'astrobiologie, fait appel

aux sciences de l'Univers, aux sciences de la Terre, à la physique, à la chimie et à la biologie, ainsi qu'à des sciences sociales comme la sociologie et l'épistémologie. Cette recherche se double d'une composante socioculturelle importante, tournée vers la société, et comprend l'explication de ces travaux à un public aussi large que possible.

En France, l'exobiologie est une discipline en plein essor, fondée sur les travaux de nombreux chercheurs individuels et de quelques équipes œuvrant essentiellement au sein de laboratoires institutionnels dont ce n'est pas l'activité principale. La coordination des exobiologistes français et de leurs thèmes de recherche s'est faite essentiellement au sein du Groupement de Recherche (GdR) « Exobiologie » du CNRS. À l'expiration de ce GdR en 2008, il est apparu important de créer une structure pérenne sous la forme d'une Société Française d'Exobiologie, dont le but est de promouvoir l'ensemble des activités de cette discipline, de créer une réelle structure fédérative des scientifiques, des instituts de recherche ainsi que des universités, tous engagés dans cette discipline, et d'assurer une ouverture aussi large que possible vers la société.

La Société Française d'Exobiologie a été créée en 2009 avec ces objectifs et rassemble plus d'une centaine de membres. Elle entretient un site Internet* pour diffuser des actualités, des informations (sur les conférences, les enseignements), mettre à disposition des ressources (articles de vulgarisation, enregistrements vidéo) et les faire partager par la communauté et plus généralement le public intéressé. Elle contribue à de nombreuses réunions et écoles thématiques en portant un intérêt tout particulier à la formation des jeunes chercheurs. Elle organise tous les deux ans ses rencontres scientifiques et décerne depuis 2014 deux prix récompensant le meilleur travail effectué dans le domaine soit par un doctorant, soit par un jeune chercheur.

*www.exobiologie.fr

expérimentalement. Le thème de la pluralité possible de la vie ne doit donc pas être considéré comme uniquement un champ de recherche de l'astronomie. La démonstration de la nature scientifique de la recherche d'autres formes du vivant peut aussi progresser par des recherches en laboratoire et ces deux approches peuvent être mutuellement fécondes. Mais pour cela, la discipline doit adopter un corps théorique permettant une approche rationnelle de la question.

Cette approche est par ailleurs susceptible de combler le fossé séparant la chimie de la biologie, en systématisant la description des forces en jeu dans l'évolution du vivant, et en leur donnant une légitimité physico-chimique. La chimie prébiotique doit aller au-delà du paradigme de la recherche des voies de formation des briques du vivant, qui en définitive reste encore partiellement empreint de la vision vitaliste assimilant la matière organique à la vie. La nécessité de systèmes évoluant loin de l'équilibre montre que ce qui détermine l'émergence du vivant n'est ni la disponibilité de matière organique, ni celle d'un pouvoir réducteur permettant à des cycles métaboliques d'émerger.

Par contre, le caractère d'irréversibilité cinétique des processus en jeu est essentiel et permet d'identifier des formes concentrées d'énergie comme déterminantes. Cela veut-il dire pour autant que la matière organique n'a aucune importance dans le processus ? Certainement pas ! Bien au contraire, une caractéristique de la chimie du carbone est sa facilité à former des liaisons covalentes, dont la présence conduit à des

barrières cinétiques élevées requises pour des processus complexes. Aucun apport n'est donc à négliger, qu'il vienne de l'espace, de l'atmosphère ou du fond des océans.

Certes, une approche déterministe précise restera impossible en raison du rôle constant et irremplaçable de la contingence dans les systèmes en évolution et ne conduira pas à une description historique du scénario qui s'est déroulé sur la Terre primitive. Cependant, il semble aujourd'hui probable que la chimie puisse un jour parvenir à cerner des conditions propices à l'émergence de la vie, alimentant ainsi la question de l'habitabilité d'objets astronomiques en dépassant les hypothèses associant la présence de l'eau à l'état liquide à la surface d'un corps céleste à la présence possible de vie. Une évolution de l'approche de physico-chimie organique vers la recherche de systèmes réactionnels ou de réseaux de réactions présentant des capacités autocatalytiques devrait à terme permettre des avancées dans ce sens. Bien sûr, de nombreuses questions restent encore sans réponses pratiques. Par exemple, un système de réplication de séquence analogue aux acides nucléiques est-il vraiment nécessaire pour qu'une capacité à évoluer soit accessible ? Ou bien des architectures de réactions en réseaux peuvent-elles mener à une variabilité suffisante pour que la dérive vers une plus grande stabilité dynamique soit capable de conduire graduellement vers des systèmes évoluant selon la théorie darwinienne ? Bien évidemment, l'identification de tels systèmes relève aujourd'hui d'une pure spéculation, mais gageons que leur existence pourrait aussi ouvrir le domaine de leur utilité potentielle.

Note et références

- (1) Les *chondrites carbonées* sont des météorites contenant de la matière organique et formées par accrétion de grains interstellaires ayant ultérieurement subi relativement peu de transformations.
- [1] Eigen M., Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules, *Naturwissenschaften*, **1971**, *58*, p. 465.
- [2] Gánti T., *The Principles of Life*, Oxford University Press, **2003**.
- [3] Pross A., *What is life? How chemistry becomes biology*, Oxford University Press, **2012**.
- [4] Pascal R., Pross A., The nature and mathematical basis for material stability in the chemical and biological worlds, *J. Syst. Chem.*, **2014**, *5*, p. 3.
- [5] Pascal R., Pross A., Sutherland J.D., Towards an evolutionary theory of the origin of life based on kinetics and thermodynamics, *Open Biol.*, **2013**, *3*, p. 130156.
- [6] Pascal R., Suitable energetic conditions for dynamic chemical complexity and the living state, *J. Syst. Chem.*, **2012**, *3*, p. 3.
- [7] Pizzarello S., Shock E., The organic composition of carbonaceous meteorites: the evolutionary story ahead of biochemistry, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **2010**, *2*, p. a002105.
- [8] de Marcellus P., Meinert C., Nuevo M., Filippi J.-J., Danger G., Deboffle D., Nahon L., Le Sergeant d'Hendecourt L., Meierhenrich U.J., Non-racemic amino acid production by ultraviolet irradiation of achiral interstellar ice analogs with circularly polarized light, *Astrophys. J. Lett.*, **2011**, *727*, p. L27.
- [9] Pizzarello S., Weber A.L., Prebiotic amino acids as asymmetric catalysts, *Science*, **2004**, *303*, p. 1151.
- [10] Cleaves H.J., Chalmers J.H., Lazcano A., Miller S.L., Bada J.L., A reassessment of prebiotic organic synthesis in neutral planetary atmospheres, *Orig. Life Evol. Biosph.*, **2008**, *38*, p. 105.
- [11] Aubrey A.D., Cleaves H.J., Bada J.L., The role of submarine hydrothermal systems in the synthesis of amino acids, *Orig. Life Evol. Biosph.*, **2009**, *39*, p. 91.
- [12] Powner M.W., Gerland B., Sutherland J.D., Synthesis of activated pyrimidine ribonucleotides in prebiotically plausible conditions, *Nature*, **2009**, *459*, p. 239.
- [13] Ritson D., Sutherland J., Prebiotic synthesis of simple sugars by photoredox systems chemistry, *Nat. Chem.*, **2012**, *4*, p. 895.
- [14] Ritson D., Sutherland J., Synthesis of aldehydic ribonucleotide and amino acid precursors by photoredox chemistry, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 5845.
- [15] Eschenmoser A., On a hypothetical generational relationship between HCN and constituents of the reductive citric acid cycle, *Chem. Biodivers.*, **2007**, *4*, p. 554.
- [16] Commeyras A. et al., Prebiotic synthesis of sequential peptides on the Hadean beach by a molecular engine working with nitrogen oxides as energy sources, *Polym. Int.*, **2002**, *51*, p. 661.

SHIMADZU
Excellence in Science

ICPE-9800
Spectrométrie d'émission optique couplée plasma induit



Le meilleur pour tous les laboratoires

Ces nouveaux spectromètres d'émission couplés au plasma induit améliorent le débit d'analyses tout en réduisant les coûts de fonctionnement. Ils s'adaptent aux besoins des services analytiques et à ceux des laboratoires de contrôle qualité dans tous les domaines d'activité.

ICPE-9810 ou ICPE-9820 – à vous de choisir !

Visée soit axiale soit double permettant l'analyse d'éléments sur une large gamme de concentration avec une méthode unique.

Mode Eco
Mise en veille du plasma entre deux analyses successives permettant de réduire la consommation d'argon

Mini torche
Innovation consommant moitié moins d'argon qu'une torche classique lors de l'analyse

Mise sous vide du système optique
Procédé évitant une consommation onéreuse d'un gaz de purge



www.shimadzu.fr

- [17] Leman L., Orgel L., Ghadiri M.R. Carbonyl sulfide-mediated prebiotic formation of peptides, *Science*, **2004**, *306*, p. 283.
- [18] Danger G., Boiteau L., Cottet H., Pascal R., The peptide formation mediated by cyanate revisited: *N*-carboxyanhydrides as accessible intermediates in the decomposition of *N*-carbamoylamino acids, *J. Amer. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, p. 7412.
- [19] Danger G., Michaut A., Bucchi M., Boiteau L., Canal J., Plasson R., Pascal R., 5(4*H*)-oxazolones as intermediates in the carbodiimide- and cyanamide-promoted peptide activations in aqueous solution, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 611.
- [20] Apel C.L., Deamer D.W., Mautner M.N., Self-assembled vesicles of monocarboxylic acids and alcohols: conditions for stability and for the encapsulation of biopolymers, *Biochim. Biophys. Acta*, **2002**, *1559*, p. 1.
- [21] Hanczyc M.M., Szostak J.W., Replicating vesicles as models of primitive cell growth and division, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2004**, *8*, p. 660.
- [22] Adamala K., Szostak J., Competition between model protocells driven by an encapsulated catalyst, *Nat. Chem.*, **2013**, *5*, p. 495.



G. Danger

Grégoire Danger

est maître de conférences au Laboratoire Physique des Interactions Ioniques et Moléculaires (PIIM) à Marseille*.

Robert Pascal

est directeur de recherche à l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM) à Montpellier**.



R. Pascal

* Laboratoire PIIM, UMR 7345 CNRS/Université Aix-Marseille, Centre Saint-Jérôme, cc 252, avenue Escadrille-Normandie Niémen, F-13397 Marseille Cedex 20.

Courriel : gregoire.danger@univ-amu.fr

** IBMM, UMR 5247 CNRS/Université de Montpellier, cc 17006, Place E. Bataillon, F-34095 Montpellier Cedex 5.

Courriel : rpascal@univ-montp2.fr

Couplage chimique de biomolécules *in cellulo* et *in vivo*

François Clerc, Alain Commerçon et Boris Vauzeilles

Résumé Les réactions de bioconjugaison permettent au chimiste de modifier les biomolécules pour leur conférer de nouvelles fonctions ou propriétés. Les bioconjugués formés d'un agent bioactif lié covalamment à des molécules organiques ou organométalliques fonctionnelles trouvent désormais de nombreuses applications en biologie. Depuis une vingtaine d'années sont apparues des réactions de bioconjugaison compatibles avec l'étude d'organismes vivants. Ces réactions bio-orthogonales permettent d'étudier, et souvent de visualiser, des phénomènes biologiques d'intérêt en temps réel, au sein ou à la surface de cellules vivantes, voire même au sein d'organismes vivants. Cet article évoque au travers de quelques exemples d'applications les principales classes de réactions bio-orthogonales pour un premier point d'entrée dans ce vaste domaine.

Mots-clés Bioconjugaison, chimie bio-orthogonale, biomolécules, marquage, couplage, chimie « click ».

Abstract **Chemical ligation of biomolecules *in cellulo* and *in vivo***
Bioconjugation reactions enable chemists to modify biomolecules and confer them new functions and properties. The bioconjugates consisting of a bioactive agent covalently linked to functional organic or organometallic molecules find now numerous biological applications. The last twenty years have seen the development of new bioconjugation reactions which are compatible with living systems. These bioorthogonal reactions enable real time study, and often visualization, of biological phenomena of interest within or at the surface of living cells, or even within living organisms. This short review covers, through some examples of applications, the main types of bioorthogonal reactions, for a first entry point into this vast domain.

Keywords Bioconjugation, bioorthogonal chemistry, biomolecules, labeling, ligation, click chemistry.

La bioconjugaison est le nom donné au procédé chimique de formation d'une liaison covalente entre au moins deux molécules dont au minimum l'une est une biomolécule. Par ce procédé, les propriétés des constituants pris individuellement sont alors combinées. Dans le monde de la chimie organique, il y a d'innombrables exemples de réactions liant au moins deux molécules entre elles. Cependant, appliquées à des biomolécules (protéines, ADN, ARN, glycanes, lipides etc.), les conditions usuelles utilisées par les chimistes se heurtent à d'importantes limitations liées à l'environnement naturel et vital pour des biomolécules (milieu aqueux, pH, concentration, température) et à la présence sur la biomolécule de groupes fonctionnels suffisamment réactifs [1].

Les réactifs de couplage utilisés en bioconjugaison doivent s'avérer stables en milieu aqueux, et les réactions chimiques doivent pouvoir s'opérer dans de telles conditions en prenant de plus en compte d'autres contraintes : de faibles concentrations en biomolécules et des temps de réactions de couplage devant être suffisamment rapides [2]. Les modifications chimiques de groupes fonctionnels en nombre limité, alors qu'ils sont naturellement présents dans les systèmes biologiques, posent logiquement un problème de sélectivité, en particulier pour des applications *in vivo*. Pour contourner cette difficulté, les chimistes ont développé des réactions, dites bio-orthogonales, sélectives d'une cible (protéine ou surface cellulaire chez les cellules vivantes, voire chez l'animal).

Dans le cadre de cet article, nous nous limiterons aux réactions de bioconjugaison applicables à l'étude de systèmes biologiques complexes (cellules, animaux) ; ces réactions sont aussi d'un immense intérêt dans d'autres domaines

tels que la préparation d'immunoconjugués que nous ne traiterons pas ici.

Réactions bio-orthogonales

Depuis la première modification publiée en 1996 par P.G. Schultz *et coll.* d'un système biologique à l'aide d'acides aminés possédant des groupements fonctionnels non naturels [3], de nombreuses réactions bio-orthogonales ont été publiées [4]. De telles réactions de bioconjugaison font appel à l'emploi de groupements fonctionnels comme les aldéhydes, les azotures, les nitrones, les oxydes de nitriles, les composés diazo, les tétrazines, les tétrazoles, les quadricyclanes, les alcènes, les alcynes, les iodobenzènes... Certaines revues récentes visent à guider le chercheur vers la méthode la mieux adaptée à son cas en introduisant le concept de boîte à outils pour chimie bio-orthogonale (« bioorthogonal toolbox ») [5].

Étape 1 : introduction de la fonction bio-orthogonale dans les biomolécules cibles

La modification chimique d'une biomolécule, *in cellulo* ou *in vivo*, peut se faire par réaction chimique directe avec une fonction réactive présente à la surface de l'objet que l'on souhaite modifier (amine, thiol...) mais, sauf cas particulier, cette approche souffre généralement d'un manque de sélectivité, la fonction impliquée pouvant être présente dans

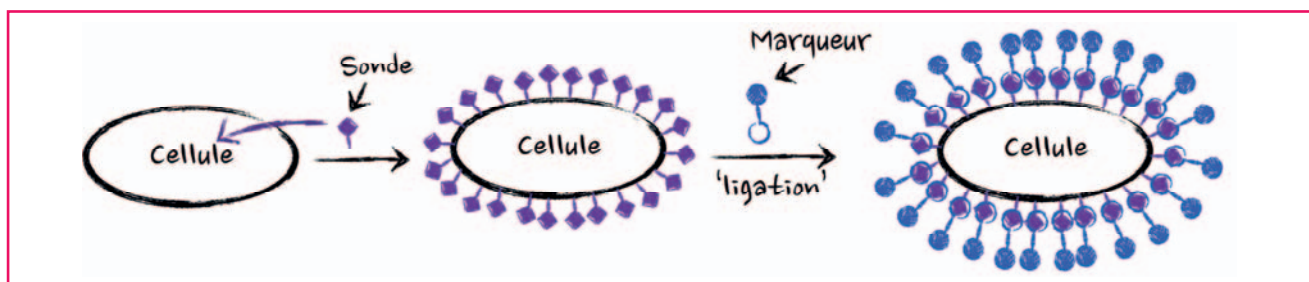


Figure 1 - Représentation schématique du marquage d'une cellule par une réaction bio-orthogonale. Une sonde portant une fonction réactive bio-orthogonale est incorporée dans des molécules de la surface cellulaire. Cette incorporation est ensuite révélée par réaction avec un marqueur portant une fonction bio-orthogonale complémentaire de la première et un groupe détectable tel qu'un fluorophore.

différents objets ou en de nombreuses copies au sein de l'objet d'intérêt.

D'autres approches, plus ciblées, ont donc été développées, qui permettent d'introduire au sein d'une macromolécule une fonction réactive bio-orthogonale (figure 1). L'introduction de cette fonction bio-orthogonale peut être réalisée selon de nombreuses modalités en fonction des biomolécules visées, du degré de sélectivité souhaité et de la nature de ladite fonction. Une revue détaillée de ces modalités a été faite par Grammel et Hang [6]. Les principales méthodes permettant cette introduction sur des protéines sont i) l'utilisation de ligands spécifiques capables de former des liaisons covalentes avec leurs protéines cibles (ABP, « affinity-based probes » [7]) ; ii) l'ajout dans la protéine cible d'une séquence spécifique (on parle de « tag » dans les publications en langue anglaise) permettant l'introduction de la fonctionnalité bio-orthogonale par modification post-traductionnelle (par exemple, l'utilisation de l'enzyme BirA permet l'introduction d'analogues de la biotine sur la chaîne latérale d'un résidu de lysine [8]) ; et iii) l'introduction d'un acide aminé non naturel en un ou plusieurs sites spécifiques de la protéine cible par la méthode dite d'extension du code génétique [3, 9]. Pour les glycanes, le marquage métabolique est la méthode de choix ; en effet, les voies de synthèse des oligosaccharides acceptent d'incorporer dans certains cas des analogues de sucres porteurs de fonctions bio-orthogonales en lieu et place des sucres naturels sans altérer ces dernières [6 et réf. citées].

De manière similaire, des analogues de nucléotides et de lipides porteurs de fonctions bio-orthogonales ont été développés pour permettre l'incorporation de ces dernières dans l'ADN, l'ARN, les lipoprotéines et les membranes biologiques [6 et réf. citées]. Pour toutes ces applications, la disponibilité de fonctions bio-orthogonales de petites tailles (aldéhyde, cétone, azoture, alcynes vrai, alcène terminal) est un avantage fondamental, car la présence de ces fonctions induit une perturbation minimale des voies métaboliques qui sont utilisées pour leur incorporation dans les biomolécules cibles.

Ainsi, dans la conception d'une expérience de bioconjugaison qui vise généralement à faire réagir une biomolécule porteuse d'une fonction bio-orthogonale avec une molécule synthétique (fluorophore, biotine, molécule marquée...) porteuse d'une fonction bio-orthogonale complémentaire, on préférera la fonction bio-orthogonale la plus petite pour marquer la biomolécule (fonction indicatrice).

Étape 2 : Couplage bio-orthogonal

Les contraintes et les défis propres aux couplages bio-orthogonaux ont stimulé l'imagination des chimistes au cours de la dernière décennie et ont abouti à la mise au point d'une collection de réactions dont la majorité peut se classer

dans deux catégories : les réactions polaires et les cyclo-additions [5].

Réactions polaires

Aldéhydes, cétones

Les premiers exemples de réactions bio-orthogonales utilisées pour le marquage cellulaire sont probablement des réactions impliquant des aldéhydes et des cétones. En effet, si le groupe carbonyle est présent au sein des cellules vivantes, il est relativement absent de la surface cellulaire. Des approches impliquant l'utilisation de précurseurs métaboliques modifiés, portant ces fonctions aldéhyde ou cétone, et susceptibles d'être incorporés dans des structures de surface, ont donc permis le marquage cellulaire par des réactions polaires de type formation de base de Schiff. En effet, la réaction de ces composés carbonylés avec des hydrazides et des oxyamines conduit à la formation de dérivés covalents relativement stables, les *N*-acyl hydrazones et éthers d'oxime respectivement (figure 2).

On pourra par exemple évoquer la première application de cette stratégie au marquage métabolique de glycanes. La *N*-acétyl mannosamine (ManNAc, figure 3) est un précurseur métabolique de l'acide sialique, ou acide *N*-acétyl neuraminique (NeuNAc, figure 3), qui est abondamment présent à la

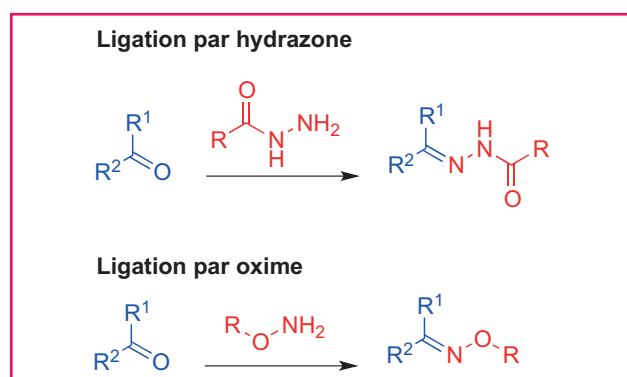


Figure 2 - Les principales méthodes de ligation impliquant des groupes carbonylés.

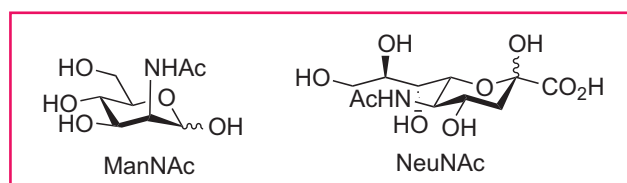


Figure 3 - Structures de la *N*-acétyl mannosamine (ManNAc) et de l'acide sialique (NeuNAc).

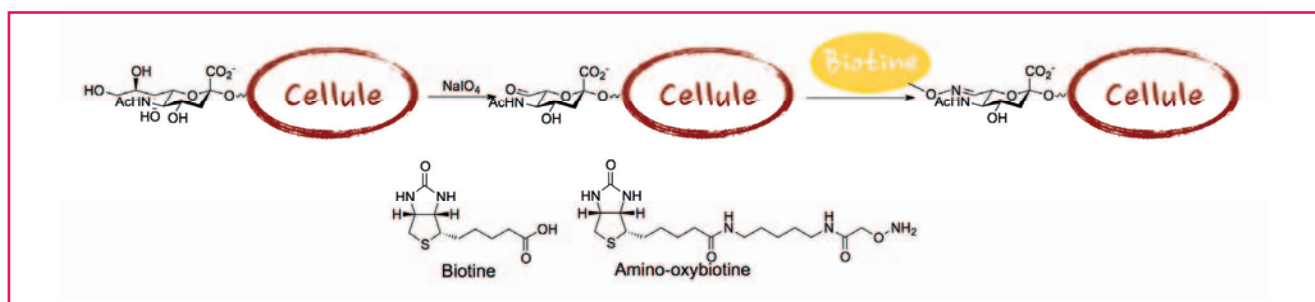


Figure 4 - Représentation schématique du marquage d'une cellule par modification chimique des acides sialiques par oxydation par le periodate de sodium. Les fonctions aldéhyde ainsi engendrées sont révélées par une aminoxy-biotine, en présence d'aniline.

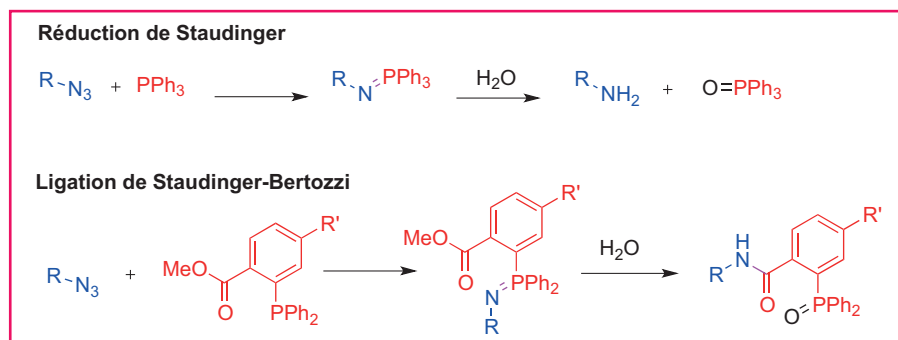


Figure 5 - Représentation schématique de la réduction de Staudinger et de la ligation de Staudinger-Bertozzi.

conduire à un iminophosphorane intermédiaire qui, en présence d'eau, est hydrolysé pour donner l'amine et l'oxyde de phosphine (figure 5). La ligation de Staudinger-Bertozzi est une version modifiée dans laquelle l'imino-phosphorane est piégé de manière intramoléculaire par un électrophile tel qu'un ester préalablement introduit en ortho sur un substituant aryle de la phosphine [12]. Ceci conduit à la formation covalente d'un amide entre les deux partenaires et de l'oxyde de phosphine qui reste lié au groupe phényle dans la molécule finale (figure 5).

surface des cellules de mammifères. L'équipe de Bertozzi a montré qu'un analogue de ManNAc possédant une fonction cétone (ManNLev) pouvait être métabolisé de façon similaire à son homologue naturel, transformé en acide sialique tout en conservant la fonction cétone (NeuNLev), et que ces structures étaient ensuite incorporées dans les glycanes de surface où elles pouvaient être révélées par la formation de *N*-acyl hydrazones [10].

Ces réactions restent cependant relativement lentes à pH physiologique. Plus récemment, l'équipe de Paulson a pu améliorer le marquage de glycoprotéines sialylées à la surface de cellules vivantes par ajout d'un catalyseur nucléophile, l'aniline [11]. La stratégie proposée repose sur une oxydation douce par le periodate de sodium de la chaîne latérale de l'acide sialique, conduisant à la formation d'aldéhydes à la surface cellulaire. Les carbonyles sont ensuite révélés par réaction avec une aminoxy-biotine puis reconnaissance de la biotine par un conjugué fluorescent de streptavidine, et, dans ces expériences, l'ajout d'aniline permet d'améliorer d'un facteur 8 à 10 l'étape de biotinylation (figure 4).

Ligation de Staudinger-Bertozzi

La réduction de Staudinger, décrite en 1919, permet la transformation des azotures en amines primaires. Le réactif, une triarylphosphine, réagit avec la fonction azoture pour

Cette réaction étant compatible avec les conditions physiologiques, elle a pu être appliquée à la modification de groupes azotures introduits à la surface de cellules isolées [12] ou chez des souris vivantes [13]. Un analogue de *N*-acétyl mannosamine, portant une fonction azoture (ManNAz), a permis en effet de fonctionnaliser par des groupes azotures les cellules de souris après injection quotidienne pendant une semaine. Le huitième jour, une injection de Phos-FLAG, une triarylphosphine conjuguée au peptide FLAG – octapeptide de séquence DYKDDDDK (D : acide aspartique ; Y : tyrosine ; K : lysine) –, a conduit à un marquage des cellules avec ce peptide, qui a pu être détecté après sacrifice par un anticorps fluorescent anti-FLAG (figure 6).

La principale limitation de la ligation de Staudinger est une cinétique relativement lente, qui peut restreindre certaines applications.

Cycloadditions

Réaction entre azotures et alcynes

Au début des années 2000, les groupes de Meldal et Sharpless ont simultanément rapporté l'observation que le cuivre(I) pouvait, probablement *via* la formation d'un alcynure de cuivre intermédiaire, considérablement accélérer la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azoture et un alcyne vrai [14], conduisant à un vif regain d'intérêt pour



Figure 6 - Le marquage métabolique de glycanes au sein d'un organisme entier (souris) peut être révélé par une ligation de Staudinger-Bertozzi [13].

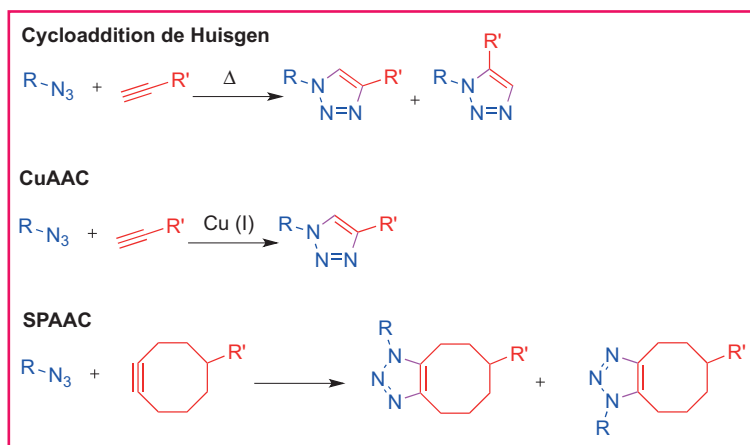


Figure 7 - Les principales réactions entre un alcyne et un azoture.

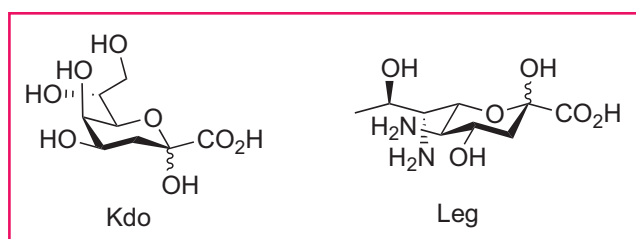


Figure 8 - Structures de l'acide 3-deoxy-D-manno-octulosonique (Kdo) et de l'acide légionaminique (Leg).

cette réaction dont la version thermique, non régiosélective, avait été étudiée par Huisgen au milieu du XX^e siècle. La version cupro-catalysée, réaction prototypique répondant au concept de « click-chemistry », et désormais connue sous le nom de « Copper-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition » (CuAAC, *figure 7*), est devenue extrêmement populaire et a trouvé des applications dans tous les champs de la chimie organique. Elle est notamment régiosélective, conduisant à l'adduit triazole 1,4-substitué, compatible avec des conditions aqueuses, suffisamment rapide et robuste, et un peu plus d'une décennie après son introduction, il est devenu impossible de faire une revue exhaustive de ses applications.

La fonction azoture et la fonction alcyne vrai étant relativement peu encombrantes, peu réactives dans les conditions physiologiques et en présence des nombreuses espèces chimiques présentes dans une cellule vivante, elles se sont avérées parfaitement adaptées à des expériences de marquage de cellules isolées et d'organismes vivants.

Les bactéries à Gram négatif sont recouvertes d'une membrane externe, dont le feuillet externe est constitué d'une couche dense de lipopolysaccharides, une structure moléculaire complexe et caractéristique de ces bactéries. L'approche consistant à utiliser un monosaccharide exogène portant une fonction chimique indicatrice telle que la fonction azoture a pu être utilisée par Dukan et Vauzeilles pour cibler ces lipopolysaccharides (LPS) [15a]. En effet, le Kdo (*figure 8*), ou acide 3-deoxy-D-manno-octulosonique, est présent au cœur des LPS et un analogue Kdo-N₃ (8-azido-8-deoxy-Kdo), spécifiquement incorporé dans les membranes de ces bactéries, a pu être révélé par réaction avec un fluorophore portant une fonction alcyne. Cette approche permet de détecter rapidement et efficacement la présence de bactéries vivantes dans un échantillon.

Une évolution récente de cette stratégie, ciblant non plus le Kdo mais un précurseur métabolique d'un autre sucre,

l'acide légionaminique (Leg, *figure 8*), spécifiquement présent dans les lipopolysaccharides de *Legionella pneumophila*, a permis de mettre au point une méthode de détection et d'identification rapide de ce dangereux pathogène [15b].

Les anomalies congénitales de la glycosylation sont des maladies génétiques rares qui se caractérisent par des défauts de glycosylation conduisant à des symptômes relativement sérieux. Vanbeselaere *et coll.* ont montré que l'évaluation par imagerie de fluorescence de l'incorporation d'un acide sialique modifié par une fonction alcyne dans les glycanes de fibroblastes de patients atteints de ces maladies permet d'évaluer l'efficacité de la glycosylation au sein de l'appareil de Golgi et pourrait fournir une méthode diagnostique d'identification ou de confirmation de ces maladies [16].

Le principal inconvénient de cette ligation cupro-catalysée est, bien entendu, la toxicité du cuivre, notamment du cuivre(I) utilisé dans ces réactions. Des travaux ont cherché à minimiser cette toxicité par la formation de complexes catalytiques et l'optimisation des conditions de marquage (voir la *figure A1* en *annexe**), mais ceci reste une difficulté, notamment pour des expériences sur organisme entier.

L'équipe de Carolyn Bertozzi a su contourner ce problème en s'inspirant de travaux de Wittig et Krebs qui avaient noté qu'un cyclooctyne et l'azoture de phényle réagissaient de manière explosive. Sur la base de cette observation initiale, des dérivés de type cyclooctyne fonctionnalisés ont donc été développés. Le premier exemple de cyclooctyne conjugué à une biotine a permis de modifier des protéines, mais aussi des cellules vivantes, avec une efficacité comparable à celle de la ligation de Staudinger [17]. Différentes optimisations de cette approche, appelée « Strain-Promoted Alkyne-Azide Cycloaddition » (SPAAC, *figure 7*), ont par la suite été proposées par plusieurs groupes et sont répertoriées dans les principales revues [1-2, 4-5] – voir *figure A2* en *annexe**. On pourra par exemple citer des systèmes extrêmement tendus tels que les dérivés de tétraméthylthiopyrium développés par l'équipe de Wagner [18].

De nombreuses applications ont été décrites, et l'équipe de Bertozzi a notamment publié des travaux dans lesquels des glycanes néo-synthétisés ont pu être marqués au sein d'organismes vivants tels que le ver *C. elegans* [19] ou des embryons de poisson zèbre [20].

Cycloaddition de Diels-Alder à demande électronique inverse

Plus récemment, d'autres méthodes de conjugaison bio-orthogonales ont vu le jour. Encore une fois, nous ne pouvons être exhaustifs dans cette minirevue, mais un type de réaction a connu de nombreux succès ces derniers temps : la réaction de cycloaddition de Diels-Alder à demande électronique inverse entre alcène et tétrazine (*figure 9*) [21].

Cette réaction peut être utilisée avec différents couples alcène/tétrazine. Par exemple, l'utilisation de *E*-cyclooctène permet d'atteindre des cinétiques de couplage inégales par d'autres réactions bio-orthogonales, et une version bicyclique s'avère encore plus réactive [22]. Les dernières années ont vu le développement de nombreux dérivés alcènes destinés à être utilisés pour cette réaction (voir la *figure A3* en *annexe**).

Si dans la plupart des exemples publiés, l'alcène joue le rôle de fonction indicatrice incorporée dans la biomolécule et la tétrazine sert à la révéler, ces rôles ont pu être inversés par

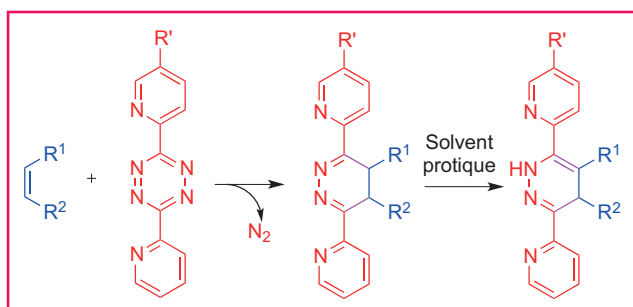


Figure 9 - Schéma de principe de la réaction entre un alcène et une tétrazine.

l'équipe de Mehl, qui a pu incorporer un acide aminé-tétrazine génétiquement encodé dans des protéines et le révéler grâce à un conjugué cyclooctène-fluorophore [23].

Le principal inconvénient du motif cyclooctène est qu'il est relativement encombrant, ce qui peut rendre difficile son incorporation *in vivo* dans des biomolécules. Brindle et Leeper ont exploité avantageusement sa grande réactivité en développant un composé bifonctionnel possédant un cyclooctyne et un cyclooctène pour réaliser une imagerie *in vivo* sur souris par une approche « double click » séquentielle [24] (figure 10). L'incorporation d'un analogue de *N*-acétyl galactosamine possédant une fonction azoture (GalNAz) dans les glycanes de surface est révélée en deux temps, d'abord par réaction entre l'azoture et le cyclooctyne, puis ensuite par réaction entre le cyclooctène et une tétrazine elle-même liée à un fluorophore. La grande efficacité de cette deuxième réaction permet d'utiliser une quantité réduite d'agent d'imagerie, limitant par là même le bruit de fond.

Le groupe de Leeper a également exploité la réaction des tétrazines avec les isonitriles pour effectuer l'imagerie

métabolique de glycanes [25]. L'orthogonalité de cette approche avec la SPAAC permet notamment d'imager simultanément l'incorporation de deux monosaccharides à la surface de cellules cancéreuses [26]. Une glucosamine portant un groupe isonitrile et une galactosamine portant une fonction azoture peuvent ainsi être révélées à la surface de la même cellule, avec une tétrazine-biotine et un TMDIBO-fluorophore (TMDIBO = tétraméthoxydibenzocyclooctyne) (figure 11).

Autres approches

D'autres approches émergentes n'ont pu être évoquées dans le cadre de cette minirevue. Le lecteur intéressé est invité à consulter les revues récentes couvrant le domaine [1-2, 4-5, 21].

Limites et recommandations

Bien entendu, toutes les stratégies élégantes décrites ci-dessus ou que l'on peut trouver dans la littérature viennent confirmer le vaste potentiel de ces approches bio-orthogonales. Certaines limitations sont cependant à prendre en compte.

Nous avons déjà évoqué, à plusieurs reprises, l'importance de la cinétique de réaction. Il est bien entendu essentiel que les réactions bio-orthogonales utilisées soient rapides par rapport à l'échelle de temps du phénomène que l'on souhaite observer et pour être efficaces malgré les concentrations faibles (de l'ordre du nM ou du pM) des molécules à détecter dans les milieux biologiques [2].

Il est évident que l'utilisation de petites molécules et leur incorporation au sein de macromolécules à l'intérieur même d'une cellule peut poser des problèmes de pénétration cellulaire [27], mais lorsque l'on s'intéresse à un organisme, il faut également se préoccuper des questions classiques de pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et

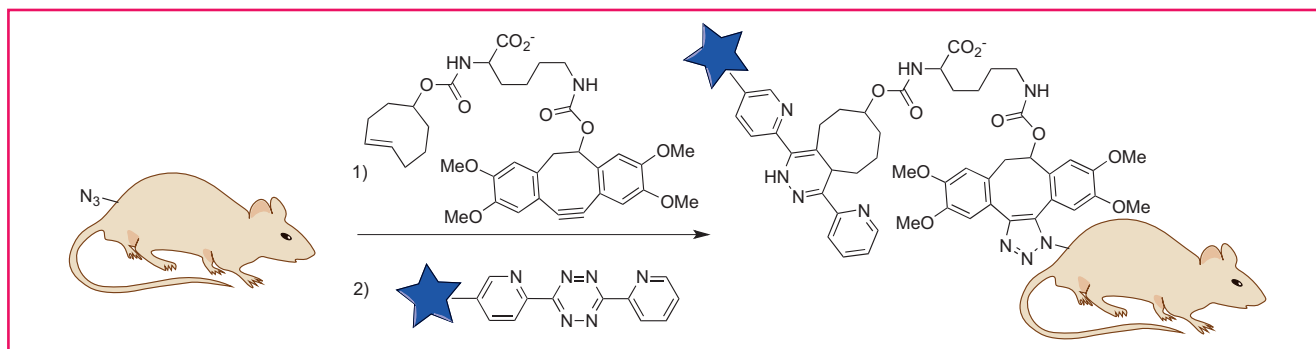


Figure 10 - Représentation schématique du marquage *in vivo* par une approche « double click » séquentielle [24].

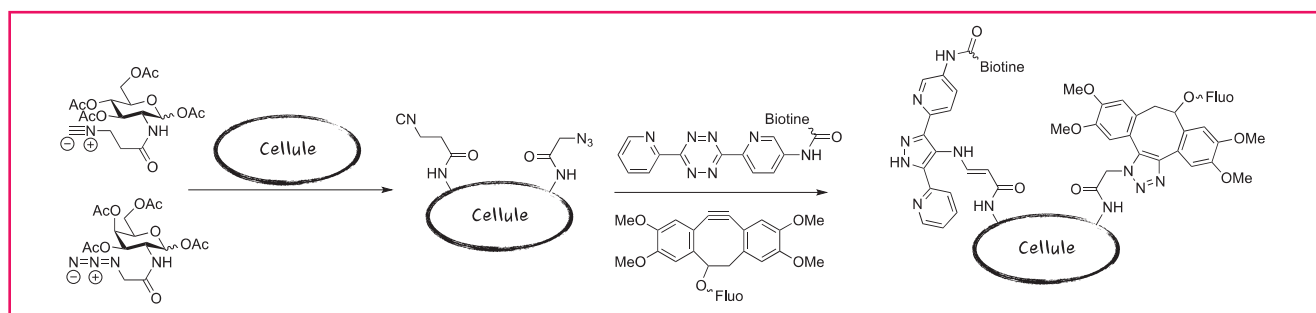


Figure 11 - Détection simultanée de deux monosaccharides différents incorporés à la surface cellulaire, par SPAAC et ligation tétrazine-isonitrile [26].

toxicité) et de leur compatibilité avec le phénomène que l'on souhaite observer.

Enfin, le développement de réactions réellement bio-orthogonales est d'une grande difficulté, et des phénomènes non observés sur des modèles simplifiés peuvent venir perturber la stratégie quand elle s'applique à un organisme complexe.

Conclusions

Au cours des deux dernières décennies, les réactions de bioconjugaison bio-orthogonales ont connu un développement très rapide et ont apporté de nouveaux outils pour l'étude du vivant. Elles ont notamment permis de grands progrès dans l'analyse de l'anabolisme des glycanes pour lesquels on ne disposait que d'une panoplie limitée de méthodes qui manquaient d'efficacité, notamment pour caractériser la dynamique de ces molécules et de leur biosynthèse. Pour d'autres types de biomolécules, comme les protéines, les réactions de bioconjugaison bio-orthogonales sont un complément d'outils tels que les anticorps monoclonaux. L'un des aspects concernant les réactions de bioconjugaison bio-orthogonales qui est en plein développement est leur orthogonalité mutuelle, qui permet d'étudier simultanément ou successivement plusieurs paramètres métaboliques ou les composantes cinétiques d'un seul phénomène. Cet aspect d'orthogonalité mutuelle a fait l'objet d'une revue couplée à une étude théorique très complète par Debets et coll. [4]. Sur le plan de la mise en pratique de ce concept, l'équipe de Wittmann a, par exemple, montré que la ligature de Diels-Alder à demande inverse pouvait être utilisée en complément de la stratégie azoture/cyclooctyne pour effectuer le marquage simultané de sucres différents [28]. D'autre part, Willems et coll. ont démontré l'utilisation de trois réactions orthogonales sur des extraits cellulaires (cycloaddition de Diels-Alder à demande inverse, ligature de Staudinger-Bertozzi et CuAAC) [29].

Afin d'étendre le domaine des réactions bio-orthogonales et biocompatibles, le groupe de Taran a développé un format de chimie combinatoire avec une détection basée sur une méthode ELISA [30]. Il semble certain que les années qui viennent vont apporter de nouveaux développements spectaculaires dans le domaine de la chimie bio-orthogonale et de son utilisation pour étudier le vivant.

Les réactions de bioconjugaison bio-orthogonale, permettant de créer des liaisons covalentes entre les biomolécules ciblées et les groupes révélateurs insérés sur celles-ci, apportent un avantage supplémentaire en comparaison des méthodes de détection basées sur la reconnaissance antigène-anticorps : il est en effet possible, grâce à la présence de cette liaison covalente, de contrôler la sélectivité du signal observé dans une expérience d'imagerie par la caractérisation des produits de bioconjugaison avec les méthodes d'analyse standard des biomolécules telles que l'électrophorèse [31].

Le potentiel des réactions de bioconjugaison bio-orthogonales commence tout juste à être exploré, et ces outils gagnent en popularité dans les laboratoires de biologie, notamment grâce à leur progressive mise à disposition commerciale. Il est prévisible que les prochaines années voient une forte croissance de leur utilisation et qu'elles apportent une contribution significative aux progrès de la connaissance des mécanismes du vivant.

Nota : Une revue sur la chimie bio-orthogonale au sein d'organismes vivants est apparue dans la littérature après la soumission de ce manuscrit [32].

Les auteurs souhaitent remercier Paula de Souza, Laurent Schio et Aurélie Baron pour leur relecture critique du manuscrit.

Note et références

- * Les annexes sont téléchargeables librement sur la page du site liée à cet article (www.lactualitechimique.org).
- [1] a) Sletten E.M., Bertozzi C.R., Bioorthogonal chemistry: fishing for selectivity in a sea of functionality, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 6974 ; b) Boyce M., Bertozzi C.R., Bringing chemistry to life, *Nature Meth.*, **2011**, *8*, p. 638 ; c) King M., Wagner A., Developments in the field of bioorthogonal bond forming reactions: past and present trends, *Bioconjug. Chem.*, **2014**, *25*, p. 825.
 - [2] Lang K., Chin J.W., Bioorthogonal reactions for labeling protein, *ACS Chem. Biol.*, **2014**, *9*, p. 16.
 - [3] Cornish V.W., Hahn K.M., Schultz P.G., Site-specific protein modification using a ketone handle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, p. 8150.
 - [4] Debets M.F., van Hest J.C.M., Rutjes F.P.J.T., Bioorthogonal labelling of biomolecules: new functional handles and ligation methods, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, p. 6439.
 - [5] Patterson D.M., Nazarova L.A., Prescher J.A., Finding the right (bioorthogonal) chemistry, *ACS Chem. Biol.*, **2014**, *9*, p. 592.
 - [6] Grammel M., Hang H.C., Chemical reporters for biological discovery, *Nature Chem. Biol.*, **2013**, *9*, p. 475.
 - [7] Martell J., Weerapana E., Application of copper-catalyzed click chemistry in activity-based protein profiling, *Molecules*, **2014**, *19*, p. 1378.
 - [8] Chen I., Howarth M., Lin W., Ting A.Y., Site-specific labeling of cell surface proteins with biophysical probes using biotin ligase, *Nature Meth.*, **2005**, *2*, p. 99.
 - [9] Lang K., Chin J.W., Cellular incorporation of unnatural amino acids and bioorthogonal labeling of proteins, *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, p. 4764.
 - [10] Mahal L.K., Yarema K.J., Bertozzi C.R., Engineering chemical reactivity on cell surfaces through oligosaccharide biosynthesis, *Science*, **1997**, *276*, p. 1125.
 - [11] Zeng Y., Ramya T.N., Dirksen A., Dawson P.E., Paulson J.C., High-efficiency labeling of sialylated glycoproteins on living cells, *Nat. Methods*, **2009**, *6*, p. 207.
 - [12] Saxon E., Cell surface engineering by a modified Staudinger reaction, *Science*, **2000**, *287*, p. 2007.
 - [13] Prescher J.A., Dube D.H., Bertozzi C.R., Chemical remodelling of cell surfaces in living animals, *Nature*, **2004**, *430*, p. 873.
 - [14] Tornøe C.W., Christensen C., Meldal M., Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, p. 3057 ; b) Rostovtsev V.V., Green L.G., Fokin V.V., Sharpless K.B., A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 2596.
 - [15] a) Dumont A., Malleron A., Awwad M., Dukan S., Vauzeilles B., Click-mediated labeling of bacterial membranes through metabolic modification of the lipopolysaccharide inner core, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 3143 ; b) Mas Pons J., Dumont A., Sautejeau G., Fugier E., Baron A., Dukan S., Vauzeilles B., Identification of living *Legionella pneumophila* using species-specific metabolic lipopolysaccharide labeling, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, p. 1275.
 - [16] Vanbeselaere J., Vicogne D., Matthijs G., Biot C., Foulquier F., Guerardel Y., Alkynyl monosaccharide analogues as a tool for evaluating Golgi glycosylation efficiency: application to congenital disorders of glycosylation (CDG), *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, p. 11293.
 - [17] Agard N.J., Prescher J.A., Bertozzi C.R., A strain-promoted [3 + 2] azide-alkyne cycloaddition for covalent modification of biomolecules in living systems, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 15046.
 - [18] King M., Baati R., Wagner A., New tetramethylthiopyrium (TMTI) for copper-free click chemistry, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, p. 9308.
 - [19] Laughlin S.T., Bertozzi C.R., *In vivo* imaging of *Caenorhabditis elegans* glycans, *ACS Chem. Biol.*, **2009**, *4*, p. 1068.
 - [20] a) Laughlin S.T., Baskin J.M., Amacher S.L., Bertozzi C.R., *In vivo* imaging of membrane-associated glycans in developing zebrafish, *Science*, **2008**, *320*, p. 664 ; b) Baskin J.M., Dehnert K.W., Laughlin S.T., Amacher S.L., Bertozzi C.R., Visualizing enveloping layer glycans during zebrafish early embryogenesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2010**, *107*, p. 10360.
 - [21] Pour une revue récente, voir : Seckute J., Devaraj N.K., Expanding room for tetrazine ligations in the *in vivo* chemistry toolbox, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2013**, *17*, p. 761.
 - [22] a) Blackman M.L., Royzen M., Fox J.M., Tetrazine ligation: fast bioconjugation based on inverse-electron-demand Diels-Alder reactivity, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, p. 13518 ; b) Taylor M.T., Blackman M.L., Dmitrenko O., Fox J.M., Design and synthesis of highly reactive dienophiles for the tetrazine-trans-cyclooctene ligation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, p. 9646.
 - [23] Seitchik J.L., Peeler J.C., Taylor M.T., Blackman M.L., Rhoads T.W., Cooley R.B., Refakis C., Fox J.M., Mehl R.A., Genetically encoded tetrazine amino acid directs rapid site-specific *in vivo* bioorthogonal ligation with trans-cyclooctenes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, p. 2898.

- [24] Neves A.A., Stockmann H., Wainman Y.A., Kuo J.C., Fawcett S., Leeper F.J., Brindle K.M., Imaging cell surface glycosylation *in vivo* using "double click" chemistry, *Bioconj. Chem.*, **2013**, *24*, p. 934.
- [25] Stairs S., Neves A.A., Stockmann H., Wainman Y.A., Ireland-Zecchini H., Brindle K.M., Leeper F.J., Metabolic glycan imaging by isonitrile-tetrazine click chemistry, *ChemBioChem*, **2013**, *14*, p. 1063.
- [26] Wainman Y.A., Neves A., Stairs S., Stockmann H., Ireland-Zecchini H., Brindle K.M., Leeper F.J., Dual-sugar imaging using isonitrile and azido-based click chemistries, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, p. 7297.
- [27] Zimmermann M., Cal R., Janett E., Hoffmann V., Bochet C.G., Constable E., Beaufils F., Wymann M., Cell-permeant and photocleavable chemical inducer of dimerization, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, p. 4717.
- [28] Niederwieser A., Spate A.K., Nguyen L.D., Jungst C., Reutter W., Wittmann V., Two-color glycan labeling of live cells by a combination of Diels-Alder and click chemistry, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 4265.
- [29] Willems L.I., Li N., Florea B.I., Ruben M., van der Marel G.A., Overkleeft H.S., Triple bioorthogonal ligation strategy for simultaneous labelling of multiple enzymatic activities, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 4431.
- [30] Kolodych S., Rasolofonjatovo E., Chaumontet M., Nevers M.C., Créminon C., Taran F., Discovery of chemoselective and biocompatible reactions using a high-throughput immunoassay screening, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 12056.
- [31] Wang J., Yu Y., Xia J., Short peptide tags for labeling based on coiled coils, *Bioconj. Chem.*, **2014**, *25*, p. 178.
- [32] Borrmann A., van Hest J.C.M., Bioorthogonal chemistry in living organisms, *Chem. Sci.*, **2014**, *5*, p. 2123.



F. Clerc



A. Commerçon



B. Vauzeilles

François Clerc est responsable d'une équipe de chimie médicinale au Centre de Recherches de Vitry-Alfortville de Sanofi¹. Sa thématique principale est le développement de conjugués anticorps-agents cytotoxiques à visées anticancéreuses.

Anciennement directeur de recherche à Sanofi, **Alain Commerçon** est désormais conseiller scientifique à Ariana Pharma² et consultant indépendant.

Boris Vauzeilles est chargé de recherche au CNRS. Il partage son temps entre l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay et l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif-sur-Yvette, où il est coordinateur du nouveau département de Chemical Biology³⁻⁴.

¹ Sanofi Oncology – Medicinal Chemistry, Centre de Recherches, 13 rue Jules Guesdes, BP 14, F-94403 Vitry-sur-Seine Cedex.

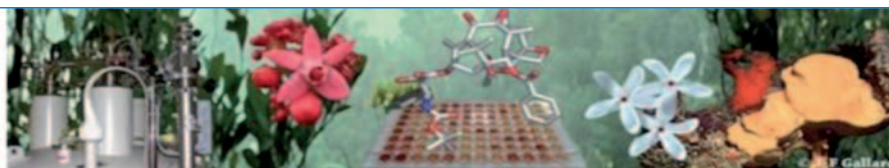
Courriel : francois.clerc@sanofi.com

² Ariana Pharmaceuticals, 28 rue du Docteur Finlay, F-75015 Paris.

Courriel : a.commercon@arianapharma.com

³ Centre de Recherche de Gif, ICSN, Avenue de la Terrasse, F-91198 Gif-sur-Yvette.

⁴ CNRS/Université Paris-Sud, Laboratoire de Synthèse de Biomolécules, Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay, UMR 8182, F-91405 Orsay.
Courriel : boris.vauzeilles@cnrs.fr



Institut de Chimie des Substances Naturelles

Créé en 1959, l'ICSN est une Unité Propre du Centre National de la Recherche Scientifique, où une centaine de chercheurs, ingénieurs et techniciens, et autant d'étudiants et de post-doctorants, développent des recherches fondamentales en chimie des substances naturelles, mais aussi en synthèse organique, en chimie médicinale, en chemical biology et en biologie structurale.

Situé au sein du Campus du CNRS à Gif-sur-Yvette, l'Institut dispose d'un des meilleurs parcs de RMN et de spectrométrie de masse d'Europe, d'un équipement de pointe pour la synthèse et d'une unité pilote d'extraction, de purification et de fermentation.

Deux médicaments antitumoraux actuellement sur le marché, la Navelbine® et le Taxotère® sont issus des recherches de l'Institut et sont commercialisés respectivement par les Laboratoires Pierre Fabre et par Sanofi.

Pour tout renseignement, contacter : Angela MARINETTI, Directrice

ICSN CNRS 91198 Gif-sur-Yvette Cedex - Tél. : (33)1 69 82 45 93 - E-mail : angela.marinetti@cnrs.fr

L'ICSN organisera son XIV^{ème} Symposium les 18 et 19 juin 2015 sur le campus du CNRS de Gif-sur-Yvette. Le Symposium comprend quatorze conférences plénières données par des scientifiques de renommée internationale et près de 50 communications par affiche.

Informations : <http://symposium-icsn.sciencesconf.org/>

Chiralité et synthèse asymétrique en chimie thérapeutique

Henri B. Kagan et Michel Tabart

Résumé	La chiralité joue un rôle clé dans les phénomènes de reconnaissance moléculaire dans le monde du vivant. Les chimistes s'efforcent donc de synthétiser un seul énantiomère de grande pureté d'une molécule cible. Parmi les différentes stratégies possibles, la catalyse asymétrique est la plus avantageuse car elle permet à partir d'une faible quantité de catalyseur chiral de produire de grandes quantités d'un énantiomère pur. Différents exemples d'applications industrielles de catalyse asymétrique homogène sont donnés, en particulier dans l'industrie pharmaceutique où les besoins sont importants car la plupart des « petites molécules » sont chirales.
Mots-clés	Chiralité, catalyse asymétrique, applications industrielles, chimie organométallique, hydrogénation asymétrique, oxydation asymétrique, parfumerie, agrochimie, agroalimentaire, industrie pharmaceutique.
Abstract	Chirality and asymmetric synthesis in therapeutic chemistry Chirality plays a key role in recognition phenomenon in living organisms. Therefore chemists aim at obtaining a single pure enantiomer of a target molecule. Among the different possible strategies to reach this goal, asymmetric catalysis is the most attractive one due to the fact that starting from a small amount of chiral catalyst, it makes it possible to obtain large amounts of a pure enantiomer. Different examples of industrial applications of homogenous asymmetric catalysis in various domains are given, especially in the pharmaceutical industry where the needs are important since most "small molecule" drugs are chiral.
Keywords	Chirality, asymmetric catalysis, industrial applications, organometallic chemistry, asymmetric hydrogenation, asymmetric oxidation, perfumery, agrochemicals, food industry, pharmaceutical industry.

Cet article est dédié à la mémoire du professeur Bertrand Castro décédé en juin 2014.

Les structures utilisées et générées par le monde vivant sont souvent chirales (protéines, sucres, ADN, métabolites...); donc si l'on veut concevoir des molécules interférant avec des processus biologiques dans le but de corriger une situation pathologique, il est nécessaire de prendre en compte ce phénomène de chiralité.

La notion de chiralité

Le premier médicament utilisé par l'homme pour soulager la douleur est très vraisemblablement la morphine, alcaloïde extrait du pavot, dont les propriétés antalgiques sont dues à son action agoniste des récepteurs opiacés centraux, et plus particulièrement du récepteur μ , dont les ligands naturels sont les enképhalines (petits peptides constitués d'acides aminés chiraux). C'est une molécule chirale, c'est-à-dire un objet tridimensionnel non superposable à son image dans un miroir (comme une main droite et une main gauche, le terme de chiralité venant du grec *kheir* qui signifie précisément la main), ce qui se traduit en termes mathématiques par une absence de centre de symétrie ou de plan de symétrie ou plus généralement d'axe impropre de symétrie (c'est-à-dire la combinaison d'une rotation autour d'un axe et d'une symétrie par rapport à un plan perpendiculaire à cet axe). Le nombre maximal de stéréoisomères d'une molécule possédant n centres asymétriques est 2^n . Dans le cas de la molécule de morphine qui présente cinq carbones asymétriques, ce nombre est donc de 32, à minorer à 30 du fait de la présence d'un pont (figure 1).

Pour se convaincre de l'importance cruciale de la notion de chiralité dans les phénomènes de reconnaissance moléculaire qui gouvernent les processus biologiques fondamentaux du vivant (comme par exemple le fonctionnement des enzymes ou la reconnaissance d'un antigène par un anticorps, processus de base de l'immunologie), il suffit d'essayer d'enfiler sa main droite dans un gant gauche : le gant gauche ne va qu'à la main gauche ! De la même façon, un récepteur ou une enzyme reconnaît le plus souvent un seul énantiomère de la molécule médicament.

Deux énantiomères (du grec *enantios*, opposé, et *meros*, partie, autrefois appelés inverses optiques puisqu'ils ont la propriété de « faire tourner » le plan de polarisation de la lumière polarisée d'un angle de même valeur absolue mais de signes opposés) ont les mêmes propriétés physico-chimiques vis-à-vis d'agents non chiraux ; seuls les agents eux-mêmes chiraux permettent en effet de les distinguer. Ainsi leurs propriétés biologiques peuvent-elles être très différentes, comme par exemple leurs propriétés olfactives (le (*R*)-limonène a une odeur d'orange, le (*S*) une odeur de citron), gustatives (le (*S,S*)-aspartame est sucré alors que le (*R,R*) est amer), ou encore leurs propriétés pharmacologiques (la (*S*)-thalidomide est tératogène, la (*R*) est sédative ; le (*S,S*)-éthambutol est utilisé dans le traitement de la tuberculose, le (*R,R*) entraîne la cécité) (figure 2).

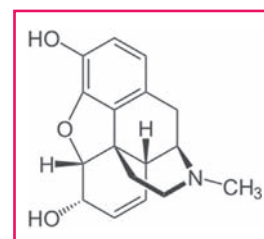


Figure 1 - La morphine.

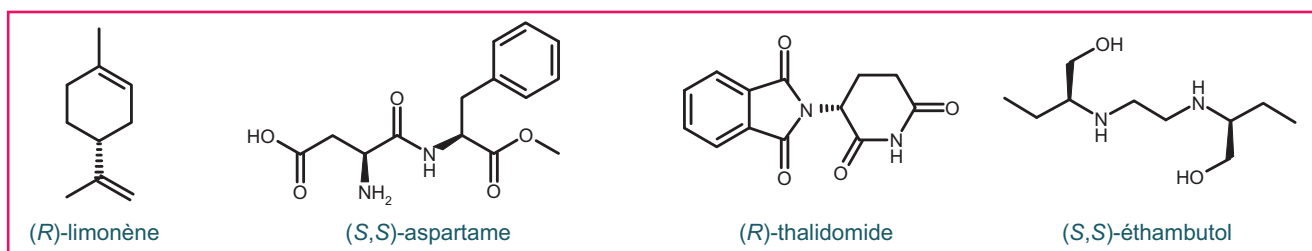


Figure 2 - Exemples d'énantiomères ayant des propriétés biologiques particulières.

C'est pourquoi il est essentiel pour les chimistes de synthétiser un seul énantiomère : celui qui a l'activité recherchée, appelé l'eutomère, avec la meilleure pureté possible (l'autre énantiomère, le distomère, étant considéré comme une « impureté »). Il existe quelques cas où l'activité des deux énantiomères est équivalente ou voisine, et où il est donc possible d'utiliser le mélange racémique.

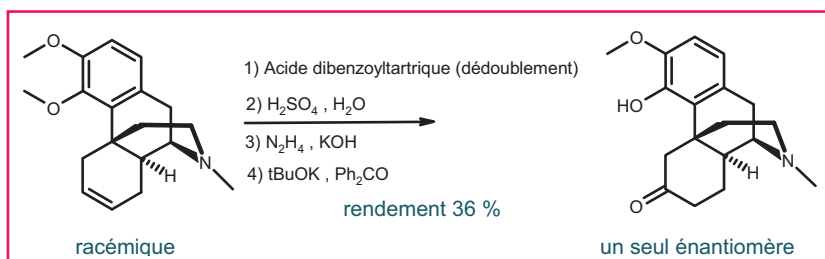


Figure 3 - Étape de dédoublement dans la synthèse totale de la morphine proposée par Gates [2].

Accès aux composés non racémiques

La synthèse asymétrique (sur cette notion, on peut se reporter aux différents articles parus dans *L'Actualité Chimique* [1]) consiste à préparer un énantiomère pur à partir d'un composé non chiral, ce qui implique à une étape de la synthèse l'utilisation en quantité stœchiométrique ou bien catalytique d'un composé lui-même déjà chiral **et** non racémique qui va « transmettre » l'information « droite » ou « gauche ». En résumé, on ne crée pas un excès d'un énantiomère par rapport à l'autre sans utiliser un agent déjà chiral **et** non racémique.

La notion de pureté d'un énantiomère par rapport à l'autre (considéré comme une impureté) peut se quantifier grâce à l'excès énantiomérique (ou ee) qui est défini de la façon suivante : si r est le nombre de moles (ou la masse) du composé R et s le nombre de moles (ou la masse) du composé S dans le mélange, avec $r \geq s$, alors l'excès énantiomérique $ee = 100 \times (r-s)/(r+s)$. Si $ee = 90\%$, on a un mélange de 95 % de R et 5 % de S . Si $ee = 100\%$, cela signifie que la méthode de mesure utilisée (le plus souvent la chromatographie sur phase chirale) n'a pas permis de détecter l'énantiomère S .

Pour obtenir un énantiomère le plus pur possible, les chimistes disposent de trois stratégies : la séparation des deux énantiomères d'un mélange racémique, la synthèse asymétrique stœchiométrique, et la catalyse asymétrique.

Séparation des deux énantiomères d'un mélange racémique

Cette séparation est effectuée selon trois méthodes :

- soit par cristallisation directe dans le cas où la cristallisation aboutit à un mélange de cristaux énantiomères (situation du conglomerat), ce qui a été la méthode utilisée par Pasteur pour séparer à la pince à épiler les énantiomères du tartrate de sodium et d'ammonium. Cette méthode « historique » concerne un cas rare, elle est peu utilisée, contrairement à celle de Gernez (élève de Pasteur) qui consiste à initier la cristallisation de l'énantiomère désiré par ajout d'une faible quantité de cet énantiomère à une solution sursaturée de mélange racémique ;
- soit par formation de sels diastéréoisomères (ou de composés covalents) puis cristallisation suivie de la libération de l'énantiomère séparé ;

- soit par chromatographie sur phase chirale.
- L'inconvénient de ces deux dernières méthodes est la perte de la moitié de la masse synthétisée, sauf si l'on sait « racémiser » l'énantiomère non désiré afin de le recycler.

La stratégie de dédoublement par salification à l'aide d'un agent chiral est celle qui a été choisie par Gates en 1952 [2], lorsqu'il a publié la première synthèse totale de la morphine en 31 étapes et 0,06 % de rendement global (voir l'étape de dédoublement figure 3).

La synthèse de Gates, qui part de 2,6-dihydroxynaphtalène, dérivé non chiral, ne permet pas de rivaliser avec la biosynthèse effectuée par *Papaver somniferum album*, le pavot à opium, pas plus qu'aucune des nombreuses autres synthèses publiées à ce jour. Néanmoins, le dédoublement d'un mélange racémique reste encore très utilisé dans divers procédés industriels car sa mise en œuvre est relativement simple.

Synthèse asymétrique stœchiométrique

Cette synthèse utilise des matières premières ou des réactifs chiraux (synthons chiraux) en quantité stœchiométrique pour obtenir l'énantiomère souhaité. L'inconvénient est souvent le prix et la disponibilité des réactifs chiraux. Des exemples typiques de cette approche sont la réduction asymétrique de cétones prochirales par l'Alpine borane® [3a], ou bien l'alkylation asymétrique utilisant l'auxiliaire chiral d'Evans [3b] (figure 4).

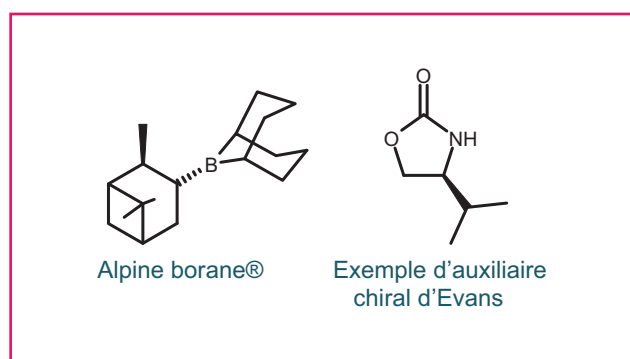


Figure 4.

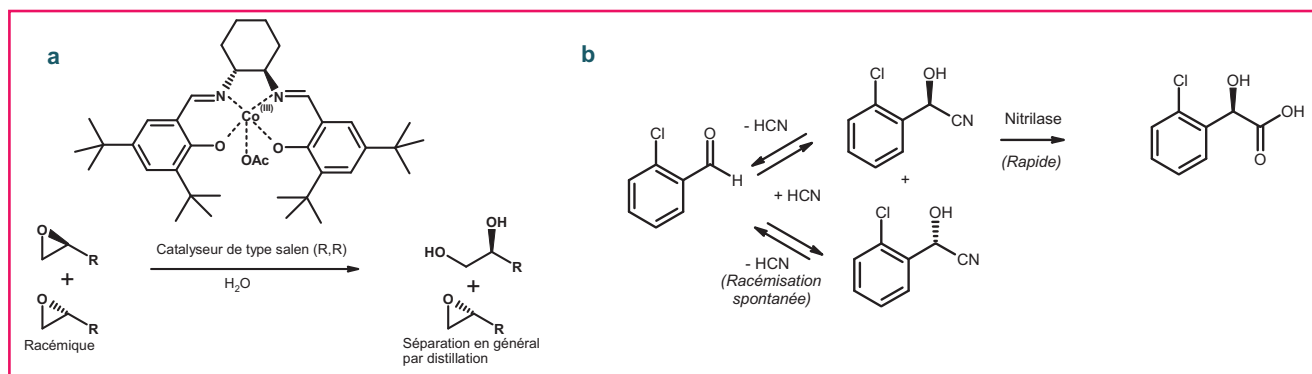


Figure 5 - Préparation de l'atorvastatine (a) et du clopidogrel (b).

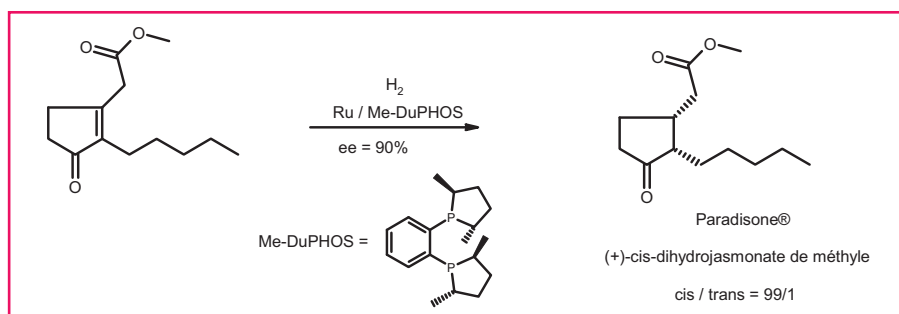


Figure 6 - Procédé d'hydrogénation asymétrique Genêt-Firmenich [4].

Applications industrielles de la catalyse asymétrique

Les exemples d'applications industrielles de la catalyse asymétrique pour obtenir un composé énantiopur sont nombreux. La majorité des applications concerne la pharmacie, mais il y a aussi des exemples significatifs et intéressants dans l'industrie des parfums, l'agrochimie et l'industrie des arômes alimentaires.

En parfumerie

La synthèse industrielle de la Paradisonone[®], molécule odorante qui amène une note florale jasminée et qui entre dans la composition de nombreux parfums, comme *Acqua di Giò*[®] (Armani) ou *Eau sauvage*[®] (Dior), est réalisée grâce au procédé d'hydrogénation asymétrique Genêt-Firmenich [4] sur une échelle de plusieurs centaines de kilogrammes (figure 6). Ce procédé fait suite aux premiers résultats significatifs en hydrogénation catalytique obtenus avec la DIOP (O-isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphino)butane) en 1970 [5].

En agrochimie

Dans ce domaine également la réduction catalytique asymétrique joue un rôle prépondérant, comme dans la synthèse du (S)-métolachlor [6] (Dual Gold[®], figure 7), un désherbant pour le maïs très utilisé aux États-Unis.

Dans l'industrie des arômes alimentaires

Le menthol est obtenu à l'échelle de plusieurs centaines de tonnes grâce au procédé Takasago [7] d'isomérisation asymétrique d'une allylamine en énamine catalysée par le complexe rhodium/BINAP de Noyori (figure 8). Il est principalement utilisé dans l'industrie du tabac pour parfumer les cigarettes, mais aussi comme arôme alimentaire ou anesthésique local.

Dans l'industrie pharmaceutique

C'est dans ce domaine que la catalyse asymétrique trouve ses applications les plus nombreuses et les plus remarquables. Historiquement, la première application industrielle pour la synthèse d'un médicament a été le procédé Monsanto

Catalyse asymétrique

La catalyse asymétrique est la méthode la plus avantageuse des trois approches puisqu'à partir d'une faible quantité de catalyseur chiral – qui peut être une enzyme extraite d'un organisme vivant, comme l'estérase de foie de porc, ou bien une molécule organique ou un complexe organométallique chiral(e) spécialement synthétisé(e) à cet effet –, on peut produire de grandes quantités d'un énantiomère, par une sorte de « multiplication » de l'information chirale contenue dans la molécule de catalyseur.

Le dédoublement cinétique d'un mélange racémique est un cas particulier de catalyse asymétrique. Il consiste à utiliser par exemple une enzyme pour transformer sélectivement un énantiomère d'un mélange racémique en un composé possédant une fonction chimique différente (cas de l'estérase qui peut hydrolyser un ester en acide), que l'on peut séparer de l'autre énantiomère inchangé par les techniques classiques. Ce procédé est basé sur la différence de vitesse de réaction de chaque énantiomère catalysée par un composé chiral. Quand il y a racémisation du substrat durant la réaction (soit racémisation spontanée, soit induite par un catalyseur), on parle de dédoublement cinétique dynamique, qui permet théoriquement d'atteindre un rendement de 100 %. De nombreux procédés industriels de synthèse de médicaments utilisent cette méthode, comme par exemple dans la préparation de l'atorvastatine (dédoublement cinétique de l'épichlorhydrine par la méthode de Jacobsen [3c]) (figure 5a), ou dans celle du clopidogrel (dédoublement cinétique dynamique de l'acide chloro-mandélique [3d]) (figure 5b).

C'est sur les avancées récentes et les applications industrielles (essentiellement dans le domaine de la pharmacie) de la catalyse homogène organométallique asymétrique que nous allons nous focaliser.

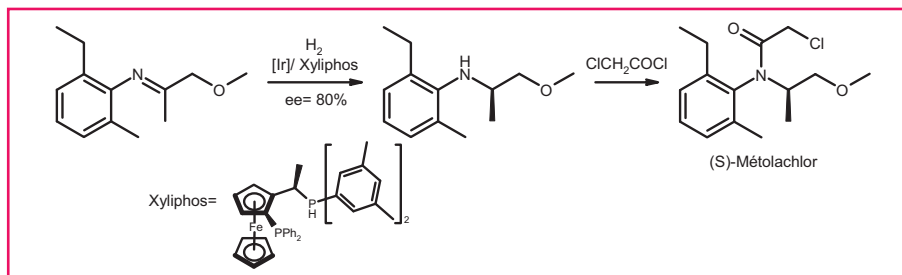


Figure 7 - Synthèse du (S)-métolachlor [6].

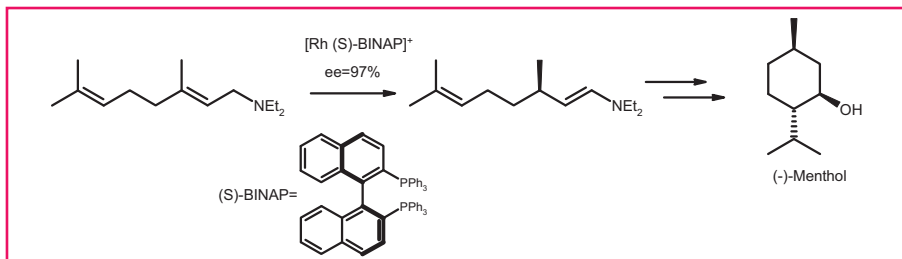


Figure 8 - Synthèse du menthol par le procédé Takasago [7].

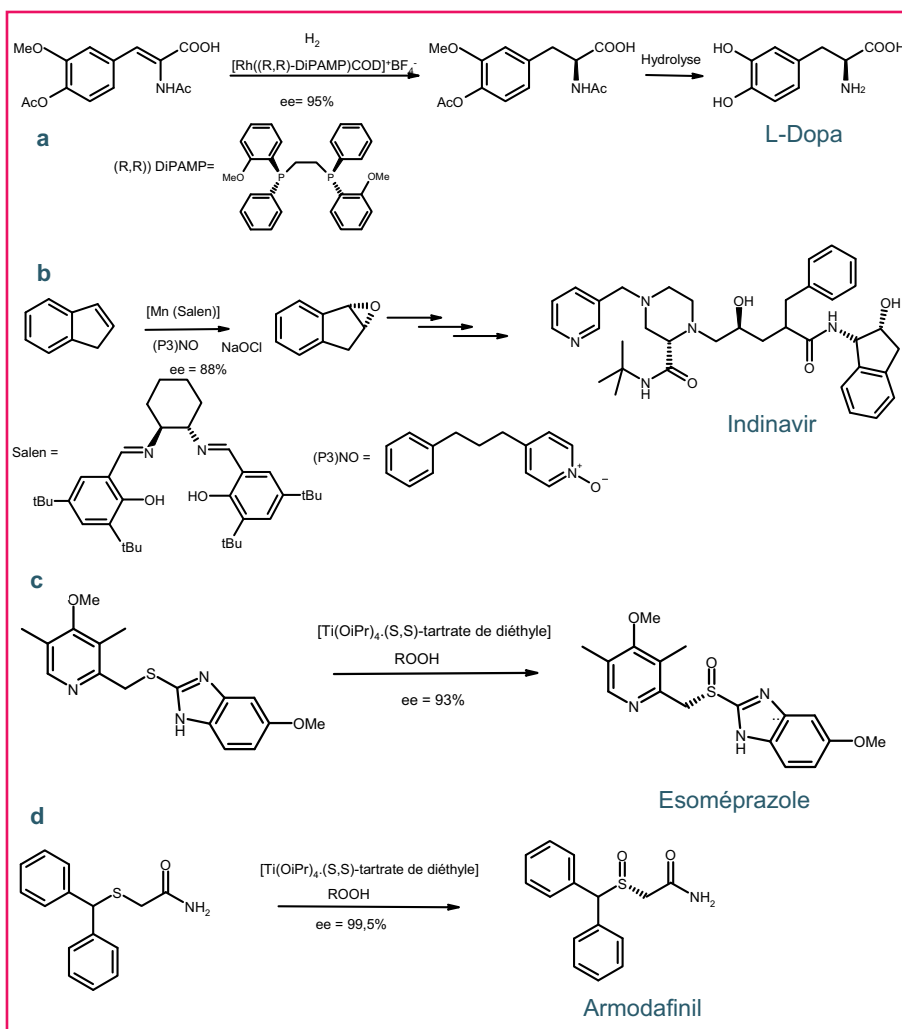


Figure 9 - Exemples d'utilisation de la catalyse asymétrique dans l'industrie pharmaceutique : synthèse de la L-Dopa (a) ; de l'indinavir (b) ; de l'esoméprazole (c) ; et de l'armodafinil (d).

[8] d'hydrogénation asymétrique de Knowles, au début des années 1970, qui a conduit à la L-Dopa, médicament anti-parkinsonien (figure 9a).

de Pfizer (12,7 milliards de dollars, soit l'équivalent du PIB 2010 de pays comme l'Islande ou le Sénégal) et le Plavix® de Sanofi. En 2012, ces deux produits sont passés dans le

La catalyse asymétrique de réactions d'oxydation a également des applications industrielles importantes, comme par exemple l'époxydation asymétrique par le catalyseur de Jacobsen [10] dans la synthèse industrielle de l'indinavir (Crixivan®, figure 9b), inhibiteur de la protéase du VIH.

C'est également le cas de la sulfoxydation asymétrique [11a-b] utilisée dans la synthèse industrielle de l'esoméprazole d'Astra-Zeneca (énantiomère (S) de l'oméprazole, anti-ulcère, figure 9c) qui était le 4^e médicament le plus vendu au monde en 2012 (en termes de chiffres d'affaires).

La sulfoxydation asymétrique a été également employée par Cephalon (États-Unis) dans la préparation de l'armodafinil [11c-d], énantiomère (R) du modafinil, sulfoxyde régulateur du sommeil qui agit comme stimulant dans le traitement de la narcolepsie ou de l'hypersomnie idiopathique (figure 9d).

Chiralité et industrie pharmaceutique

La notion de chiralité est donc au cœur de l'activité de l'industrie pharmaceutique, comme par exemple dans le domaine des agents anti-infectieux, dont la majeure partie sont des composés chiraux pour lesquels généralement un seul énantiomère possède l'activité antibactérienne [12]. Les problèmes rencontrés dans les années 1950 et 1960 lors de l'utilisation de mélanges racémiques, avec notamment l'exemple dramatique de la thalidomide, ont poussé les industriels de la pharmacie à développer des produits énantiomériquement purs. Ceci explique que la majorité des nouvelles petites molécules possédant des centres asymétriques sont développées depuis les années 1980 sous forme d'un seul énantiomère. La recherche pharmaceutique, en constante évolution, propose depuis la fin des années 1990 des molécules de poids moléculaires élevés (« biomédicaments », ou « biologics » en anglais) qui sont des protéines ou des dérivés de protéines qui prennent de plus en plus d'importance.

Dans ce contexte changeant rapidement, il est intéressant de comparer les données concernant les chiffres d'affaires 2010 et 2012 des dix médicaments les plus vendus au monde, afin de mieux comprendre cette évolution (voir tableaux I et II).

L'analyse comparée de ces deux tableaux de données sur un intervalle de temps très court (deux ans) permet de dégager quelques éléments intéressants :

- Sur la notion de blockbuster et de générique : en 2010, deux produits font des chiffres d'affaires considérables : le Lipitor®

Tableau I - Médicaments les plus vendus en 2010 (classés par chiffre d'affaires mondial).

*Chiffres 2010 d'IMS Health Midas (entreprise américaine spécialisée dans les solutions d'information dédiées à l'industrie pharmaceutique). Ces chiffres et ces classements peuvent différer notablement selon les sources, mais les comparaisons des tableaux issus de ces différentes sources donnent les mêmes tendances. La colonne « source de la chiralité » fait référence à des voies de synthèse industrielles publiées, mais pas forcément à la synthèse actuellement employée pour produire ces médicaments.

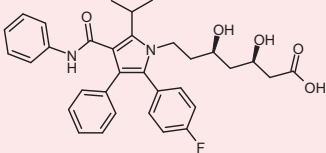
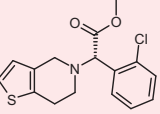
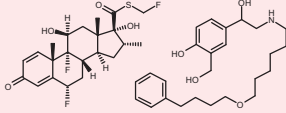
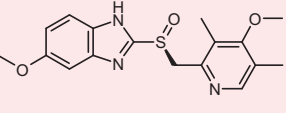
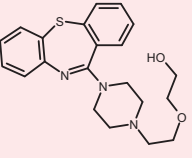
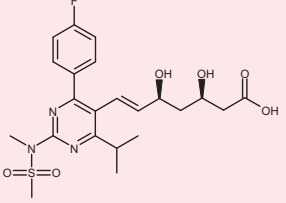
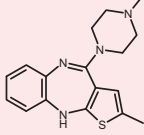
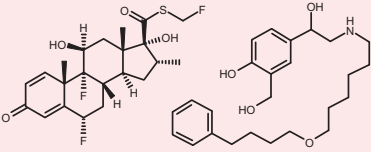
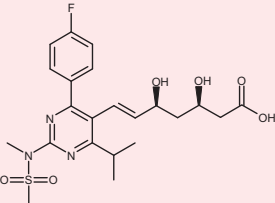
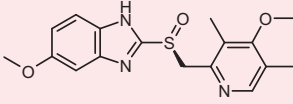
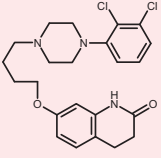
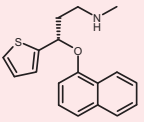
N°	Nom/DCI	Société	Ventes* 2010 Milliards \$	Indications Mode d'action	Structure	Source de la chiralité
1	Lipitor® (atorvastatin)	Pfizer	12,7	Hyperlipidémie ; Hypercholestérolémie ; Inhibiteur d'HMG CoA réductase		Synthon chiral : (S)-épichlorohydrine préparée par dédoublage cinétique Réduction asymétrique
2	Plavix® (clopidogrel)	Bristol-Myers Squibb/ Sanofi	8,8	Prévention de l'athérombose ; Antagoniste du récepteur P2Y12 de la purine		Dédoublage cinétique dynamique par biocatalyse
3	Advair® (fluticasone/ salmeterol)	GlaxoSmith Kline	8,5	Asthme ; Agoniste du récepteur Bêta 2 adrénergique		Salmeterol racémique Fluticasone produit de départ chiral d'origine naturelle
4	Nexium® (esomeprazole)	AstraZeneca	8,4	Infection à Helicobacter pylori ; Reflux gastroœsophagien ; Ulcère duodénal ; Œsophagites Inhibiteur d'H ⁺ K ⁺ ATPase		Oxydation asymétrique par catalyse organométallique
5	Seroquel® (quetiapine fumarate)	AstraZeneca	6,8	Dépression schizophrénie ; Insomnie ; Troubles bipolaires ; Antagoniste du récepteur D2 de la dopamine ; Antagoniste du récepteur 5-HT 2 de la sérotonine		Produit achiral
6	Crestor® (rosuvastatine)	AstraZeneca	6,8	Hyperlipidémie ; Hypercholestérolémie ; Inhibiteur d'HMG CoA réductase		Stéréochimie de la chaîne latérale contrôlée par biocatalyse (aldolase)
7	Enbrel® (etanercept)	Amgen/ Pfizer/ Takeda	6,2	Spondylarthrite ; Arthrite rhumatoïde ; Psoriasis ; Antagoniste du TNFα	Protéine de fusion, 934 amino-acides récepteur TNFα + fragment d'anticorps 150 kDa	Peptide produit par fermentation (amino-acides naturels du métabolisme cellulaire)
8	Remicade® (infliximab)	Johnson & Johnson/ Merck & Co.	6,0	Spondylarthrite ; Arthrite rhumatoïde ; Psoriasis ; Antagoniste du TNFα	Anticorps monoclonal anti TNFα 149 kDa	Peptide produit par fermentation (amino-acides naturels du métabolisme cellulaire)
9	Humira® (adalimumab)	Abbott Laboratories	6,0	Spondylarthrite ; Arthrite rhumatoïde ; Psoriasis ; Antagoniste du TNFα	Anticorps monoclonal anti TNFα 148 kDa	Peptide produit par fermentation (amino-acides naturels du métabolisme cellulaire)
10	Zyprexa® (olanzapine)	Eli Lilly	5,7	Schizophrénie ; Troubles bipolaires (I et II), épisodes maniaques ; Antagoniste des récepteurs D1, D2, D3, D4 de la dopamine ; Antagoniste du récepteur 5-HT 2 de la sérotonine		Produit achiral

Tableau II - Médicaments les plus vendus en 2012 (classés par chiffre d'affaires mondial).

*Chiffres 2012 d'IMS Health Midas.

N°	Nom/DCI	Société	Ventes* 2012 Milliards \$	Indications Mode d'action	Structure	Source de la chiralité
1	Advair® (fluticasone/ salmeterol)	GlaxoSmith Kline	8,9	Asthme ; Agoniste du récepteur Béta 2 adrénergique		Salmeterol racémique Fluticasone produit de départ chiral d'origine naturelle
2	Humira® (adalimumab)	Abbott Laboratories	8,5	Spondylarthrite ; Arthrite rhumatoïde ; Psoriasis ; Antagoniste du TNF α	Anticorps monoclonal anti TNF α 148 kDa	Peptide produit par fermentation (amino- acides naturels du métabolisme cellulaire)
3	Crestor® (rosuvastatine)	AstraZeneca	8,3	Hyperlipidémie ; Hypercholestérolémie ; Inhibiteur d'HMG CoA réductase		Stereochimie de la chaîne latérale contrôlée par biocatalyse
4	Nexium® (esomepra- zole)	AstraZeneca	7,5	Infection à Helicobacter pylori ; Reflux gastroœsophagien ; Ulcère duodénal ; Œsophagites ; Inhibiteur d'H ⁺ K ⁺ ATPase		Oxydation asymétrique par catalyse organométallique
5	Enbrel® (etanercept)	Amgen/ Pfizer/ Takeda	7,5	Spondylarthrite ; Arthrite rhumatoïde ; Psoriasis ; Antagoniste du TNF α	Protéine de fusion, 934 amino-acides récepteur TNF α + fragment d'anticorps 150 kDa	Peptide produit par fermentation (amino- acides naturels du métabolisme cellulaire)
6	Remicade® (infliximab)	Johnson & Johnson/ Merck & Co.	7,3	Spondylarthrite Arthrite rhumatoïde Psoriasis Antagoniste du TNF α	Anticorps monoclonal anti TNF α 149 kDa	Peptide produit par fermentation (amino- acides naturels du métabolisme cellulaire)
7	Abilify® (Aripiprazole)	Otsuka Pharmaceuti- cal	7,0	Schizophrénie Troubles bipolaires (I et II), épisodes maniaques Agoniste partiel dopaminergique Antagoniste du récepteur 5-HT 2A de la sérotonine		Produit achiral
8	Lantus® (insuline glargine)	Sanofi	6,6	Diabète Analogue de l'insuline	Insuline modifiée : 6063 Da	Peptide produit par fermentation (amino- acides naturels du métabolisme cellulaire)
9	Rituxan® (rituximab, MabThera)	Roche	6,0	Lymphomes non hodgkiniens Leucémie lymphoïde chronique Polyarthrite rhumatoïde Anti-CD20	Anticorps monoclonal anti CD20 145 kDa	Peptide produit par fermentation (amino- acides naturels du métabolisme cellulaire)
10	Cymbalta® (duloxetine)	Eli Lilly	5,8	Épisodes dépressifs majeurs Anxiété Inhibiteur de recapture de noradrénaline Inhibiteur de recapture 5-HT 2		Dédoublément par salification

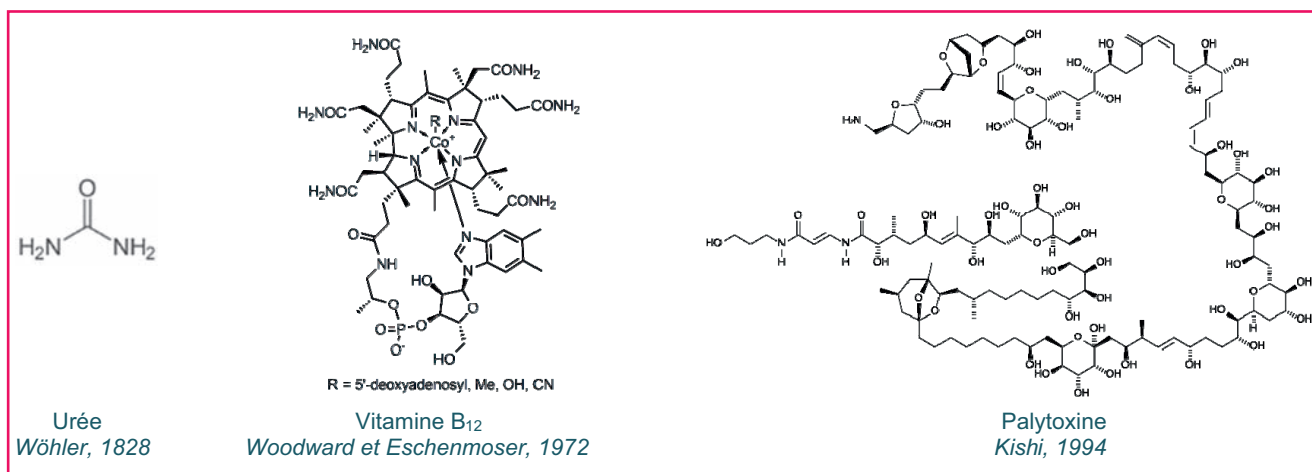


Figure 10.

domaine public (donc génériques) et n'apparaissent plus dans le top 10. Il semble que la tendance qui se dessine actuellement soit la disparition progressive de blockbusters (qui représentent à la fois une source de profits important et un facteur de risque considérable pour un portefeuille produit d'une société) au profit de produits ciblés sur des marchés plus restreints.

- *Sur la nature des entités chimiques commercialisées* : en 2010, sept « petites molécules » (dont cinq sont chirales) occupent les premières places du tableau, laissant les dernières places aux trois « biologics » (ou médicaments macromoléculaires complexes obtenus par des processus biologiques plutôt que par synthèse chimique et qui sont uniquement injectables). En 2012, ce ne sont plus que cinq « petites molécules » (dont quatre chirales) qui figurent dans ce classement contre cinq « biologics » (dont un occupe la deuxième place) qui génèrent globalement un chiffre d'affaires équivalent. Bien que les « biologics » soient par nature des molécules chirales, elles nécessitent peu ou pas de chimie de synthèse pour les obtenir. Ces composés sont essentiellement produits par des procédés biotechnologiques mettant en jeu des cellules modifiées de microorganismes comme des bactéries, des levures, ou encore des cellules de mammifères.

Les médicaments complexes (biomédicaments) prennent une place de plus en plus importante dans l'industrie pharmaceutique. C'est ce que montre cette analyse, ainsi que les nombreux articles d'experts qui prédisent un avenir très prometteur à ces nouvelles thérapies [13]. Elles ont déjà obtenu des résultats probants et suscitent beaucoup d'espoirs dans des domaines aussi divers et variés que le cancer, l'arthrite rhumatoïde, la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou encore les dyslipidémies. Ces molécules présentent évidemment un grand nombre de carbones asymétriques ; leur purification peut rencontrer de nombreux problèmes, comme la dégradation ou l'épimérisation de certains centres asymétriques fragiles. Ils constituent actuellement une approche complémentaire à celle basée sur les petites molécules qui présentent toujours un avantage majeur : la possibilité d'une administration par voie orale.

On peut constater que sur vingt-sept nouvelles entités moléculaires approuvées par la FDA en 2013, vingt-trois sont de petites molécules, chirales pour la majeure partie [14]. Ces chiffres montrent que la chimie organique, et particulièrement la synthèse asymétrique, joue toujours et va très certainement continuer à jouer un rôle très important dans la découverte et la production de médicaments innovants. Il est

à noter que parmi ces nouvelles entités figure un dérivé de la thalidomide (tristement célèbre dans les années 1960 pour les effets tératogènes d'un énantiomère). Il s'agit du pomalidomide, composé racémique indiqué dans le traitement du myélome multiple, ce qui illustre le fait que d'anciennes séries chimiques déjà travaillées et brevetées peuvent être « revisitées » et trouver des applications thérapeutiques dans de nouveaux domaines.

La chimie organique moderne a une remarquable capacité d'adaptation et d'ouverture à l'évolution des sciences, des techniques et des nouveaux défis ; elle peut jouer un rôle dans des domaines frontières émergents comme la biologie synthétique [15]. Des approches comme la mutagenèse dirigée d'enzymes [16] peuvent aussi être complémentaires de la catalyse asymétrique développée dans cet article.

La synthèse organique est une science qui a accompli en moins de deux siècles des progrès remarquables, depuis la première synthèse d'un composé organique, l'urée (un seul carbone, pas de centre asymétrique) par Wöhler en 1828, jusqu'à la synthèse de la vitamine B₁₂ par Woodward et Eschenmoser en 1972, puis la palytoxine par Kishi en 1994 (129 carbones dont 62 centres asymétriques, soit un maximum de 2⁶² stéréoisomères possibles, un chiffre « astronomique » puisqu'il est supérieur à l'estimation du nombre d'étoiles dans l'univers !) (figure 10).

En comparaison, la nature a mis des centaines de millions d'années pour mettre au point, grâce à l'alphabet des quatre lettres de l'ADN commun à tous les organismes vivants connus, des synthèses de molécules parfois très complexes. Qui peut dire ce que les chimistes seront capables de réaliser sur une durée beaucoup plus courte ?

Michel Tabart remercie Jean-Marc Paris, Antony Bigot et Baptiste Ronan pour des discussions fructueuses sur le sujet.

Références

- [1] a) Kagan H.B., La synthèse asymétrique de composés biologiquement actifs, *L'Act. Chim.*, **2003**, 269-270, p. 10 ; b) Agbossou-Niedercom F., Synthèses asymétriques, *L'Act. Chim.*, **2002**, 253-254, p. 80 ; c) Riant O., Catalyse énantiométrique, *L'Act. Chim.*, **2003**, 263-264, p. 39.
- [2] Gates M., Tschudi G., The synthesis of morphine, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, p. 1109.
- [3] a) Midland M.M., Mc Loughlin J.S., Asymmetric reductions of prochiral ketones with B-3-pinanyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane (alpine-borane) at elevated pressures, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, p. 159 ; b) Evans D.A., Helmchen G., Rüping M., Chiral auxiliaries in asymmetric synthesis, *Asymmetric Synthesis - The Essentials*, M. Christmann (ed), Wiley-VCH, **2007**, p. 3 ; c) Tokunaga M., Larrow J.F., Kakiuchi F., Jacobsen E.N.,

Asymmetric catalysis with water: efficient kinetic resolution of terminal epoxides by means of catalytic hydrolysis, *Science*, **1997**, p. 936 ; d) Wang H., Sun H., Gao W., Wei D., *Org. Process Res. Dev.*, **2014**, *18*, p. 767.

- [4] a) Dobbs D.A., Vanhessche K.P.M., Braz E., Rautenstrauch V., Lenoir J.-Y., Genêt J.-P., Wiles J., Bergens S.H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, p. 1992 ; b) Rautenstrauch V., Genêt J.-P., Lenoir J.-Y., *Pat. Appl.* WO 9718894, Firmenich SA, **1996**.
- [5] a) Kagan H.B., Dang T.P., Brevet France IFP n° 7044632, **1970** ; b) Dang T.P., Kagan H.B., The asymmetric synthesis of hydratropic acid and amino-acids by homogeneous catalytic hydrogenation, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1971**, p. 481.
- [6] Spindler F., Pugin B., Jalett H.P., Buser H.P., Pittelkow U., Blaser H.U., *Chem. Ind.*, **1996**, *68*, p. 153.
- [7] Akutagawa S., Enantioselective isomerization of allylamine to enamine: practical asymmetric synthesis of (-)-menthol by Rh-BINAP catalysts, *Topics in Catal.*, **1997**, *4*, p. 271.
- [8] Knowles W.S., *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, p. 106.
- [9] a) Ohta T., Takaya H., Kitamura M., Nagai K., Noyori R., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, p. 3174 ; b) Chan A.S.C., US Patent 4 994 607, **1991** ; c) Chan A.S.C., Laneman S.A., US Patent 5 144 050, **1992** ; d) Chan A.S.C., *Chemtech*, **1993**, p. 46.
- [10] a) Senanayake C.H., Jacobsen E.N., *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry*, K.G. Gadamasetti (ed.), Marcel Dekker, **1999**, p. 347 ; b) Hughes D.L., Smith G.B., Liu J., Dezeny G.C., Senanayake C.H., Larsen R.D., Verhoeven T.R., Reider P.J., Mechanistic study of the Jacobsen asymmetric epoxidation of indene, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, p. 2222.
- [11] Emploi d'un complexe de titane du type Sharpless modifié par la présence d'eau [11a], puis optimisé par la société Astra-Zeneca [11b] : a) Pitchen P., Dunach E., Deshmukh M.N., Kagan H.B., An efficient asymmetric oxidation of sulfides to sulfoxides, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, p. 8188 ; b) Cotton A., Elebring T., Larsson M., Li L., Sørensen H., Von Unge S., Asymmetric synthesis of esomeprazole, *Tetrahedron. Asym.*, **2000**, *11*, p. 3819 ; c) Hauck W., Adam P., Bobier C., Landmesser N., Use of large-scale chromatography in the preparation of armodafinil, *Chirality*, **2008**, *20*, p. 896 ; d) Rebiere F., Duret G., Prat L., Process for enantioselective synthesis of single enantiomers of modafinil and related compounds by asymmetric oxidation, *Int. Patent* WO 2005/028428.

[12] Lesuisse D., Tabart M., Importance of chirality in the field of anti-infective agents, p. 1 et 8-29 et Paris J.-M., Chirality in antibacterial agents, p. 1 et 30-53, in *Comprehensive Chirality*, E.M. Carreira, H. Yamamoto (eds), Elsevier, **2012**.

- [13] Jarvis L.M., Pharma growth still stagnant, *Chem. Eng. News*, **2014**, *92(10)*, p. 22.
- [14] Jarvis L.M., The year in new drugs, *Chem. Eng. News*, **2014**, *92(4)*, p. 10.
- [15] First total synthesis of eukaryote chromosome achieved, *Chem. Eng. News*, **2014**, *92(13)*, p. 9.
- [16] Kille S., Zilly F.E., Acevedo J.P., Reetz M.P., Regio- and stereoselectivity of P450-catalysed hydroxylation of steroids controlled by laboratory evolution, *Nature Chem.*, **2011**, *3*, p. 738.



H. Kagan

Henri B. Kagan

est professeur émérite à l'Université Paris-Sud* et membre de l'Académie des sciences.

Michel Tabart

est docteur-ingénieur, responsable d'équipe de recherche en chimie médicinale oncologie à Sanofi**.



M. Tabart

* Laboratoire de catalyse moléculaire, UMR 8075, Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay, Université Paris-Sud, F-91405 Orsay Cedex.

Courriel : henri.kagan@u-psud.fr

** Centre de recherches de Vitry-Alfortville, Sanofi, 13 quai Jules Guesde, F-94403 Vitry-sur-Seine.

Courriel : Michel.Tabart@sanofi.com

"Made in Europe for the World"
Oui, mais avec vos contributions !

Analytical and Bioanalytical Chemistry
Springer
the language of science

WILEY-VCH ChemPubSoc Europe
Les journaux de ChemPubSoc*
* ChemPubSoc regroupe 14 sociétés de chimie européennes, dont la SCF

- European Journal of Inorganic Chemistry
- European Journal of Organic Chemistry
- Chemistry, a European Journal
- ChemBioChem
- ChemCatChem
- ChemElectroChem
- ChemMedChem
- ChemPhysChem
- ChemPlusChem
- ChemSusChem
- ChemistryOPEN
- ChemViews

L'Actualité Chimique
Société Chimique de France

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

www.magdesign.info

Synthèse totale de molécules complexes

Évolution et nouveaux concepts

Georges Massiot et Janine Cossy

Résumé

Le rêve d'un chimiste est de réaliser la « synthèse idéale » de molécules complexes biologiquement actives, c'est-à-dire en partant de produits de départ bon marché, avec en un nombre limité d'étapes, un minimum de déchets et un excellent rendement (autour de 100 %). Pour atteindre ce rêve, les chimistes développent constamment des méthodes, des réactifs, des catalyseurs régio-, chimio-, stéréo-, diastéréo- et énantiosélectifs. Les réactions, les réactifs et les catalyseurs qui ont eu le plus d'importance ces dernières années en synthèse répondent à ces critères de sélectivité. On peut citer les réactions d'aldolisation diastéréo- et énantiosélectives, les réactions de réduction et d'oxydation, les réactions de couplage catalysées par les métaux de transition telles que les réactions de Heck, Suzuki, Negishi, Sonogashira, Stille et les réactions de métathèse. Les nouvelles techniques sont également importantes et ne sont pas à négliger si on veut augmenter l'efficacité d'un procédé. Toutes ces réactions, réactifs, catalyseurs et techniques sont utilisés dans le monde industriel et ont permis de mettre sur le marché des molécules bioactives. Le concept isohypsique (conservation du degré d'oxydation au cours d'une synthèse) deviendra peut être obsolète dans le futur puisque de nouveaux réactifs devraient pouvoir être capables de fonctionnaliser le squelette carboné d'une molécule par « microchirurgie » chimique.

Mots-clés

Synthèse, molécules complexes, sélectivité, catalyseurs, évolution, concepts.

Abstract

Total synthesis of complex molecules: evolution and new concepts

The dream of a chemist is to realize "ideal syntheses" of complex biologically active molecules, e.g. from cheap starting materials, in a limited number of steps, with a minimum of waste and an excellent overall yield (around 100%). To attain this dream, chemists are constantly developing powerful methods, reagents and/or catalysts which are regio-, chemo-, stereo-, diastereo- and enantioselective. The most useful reactions, reagents and catalysts that have allowed chemists to have an important input on synthesis during the last decades are diastereo- and enantioselective aldolisations, enantioselective oxidations and reductions as well as coupling reactions induced by transition metals such the Heck, Suzuki, Negishi, Sonogashira, Stille reactions and metathesis. New technics are also important to have efficient processes. All these reactions, reagents, catalysts and technics can be employed at an industrial level and can be utilized to synthesize complex molecules, showing their efficiency to produce bioactive molecules which are on the market. The isohypsic concept (the oxidation degree is maintained during reactions) could become obsolete in the near future as new reagents would be able to functionalize carbon skeletons efficiently in "microsurgical" chemical processes.

Keywords

Synthesis, complex molecules, selectivity, catalysts, evolution, concepts.

Art in Organic Synthesis est le titre d'un ouvrage paru en 1970 et qui illustre bien le fait que de nombreux chimistes organiciens plaçaient la synthèse totale au rang d'art [1], et c'est toujours le cas. Depuis cette période, cette discipline a considérablement progressé, à tel point que l'administration de la science considère qu'elle a atteint un tel degré de maturité qu'il n'est plus nécessaire de la financer. Ce genre d'affirmation n'est pas nouveau, puisque l'illustre Berthelot affirmait déjà qu'il n'y avait plus rien à découvrir en chimie. La synthèse est un art vivant et en constante évolution dont l'impact industriel, et donc économique, est important. L'évolution de la société, la prévalence de considérations écologiques, la raréfaction de certaines matières premières et de certains métaux de transition, en particulier le palladium, entraînent de nouveaux défis à rele-

ver, que ce soit au niveau de la réaction chimique élémentaire ou du schéma général de synthèse d'une molécule complexe.

Par synthèse totale, on entend généralement synthèse totale de substances naturelles et/ou de molécules complexes, encore que de simples molécules telles que le cubane ou le prismane ne soient pas des cibles à dédaigner. La synthèse des produits naturels a longtemps été le moyen d'établir leur structure et la préparation d'un « authentique » était l'ultime confirmation de la structure de molécules complexes. En l'absence de cristaux susceptibles d'offrir une structure par diffraction des rayons X et malgré les progrès liés à la puissance des spectroscopies modernes et notamment de la RMN, seule la synthèse permet d'établir la structure exacte des molécules ; ceci est particulièrement vrai lorsque

des centres stéréogènes sont présents sur des chaînes linéaires. « Chasing molecules that were never there: misassigned natural products and the role of chemical synthesis in modern structure elucidation » est le titre provocateur d'une récente publication par K.C. Nicolaou qui souligne l'importance de la synthèse dans l'établissement des structures [2].

À côté de ces considérations académiques, il faut aussi reconnaître que la synthèse a un rôle capital dans le monde industriel, en particulier dans celui de l'industrie pharmaceutique. Que la synthèse soit simple comme celle de l'aspirine, ou incroyablement complexe comme celle de l'éribuline, un anticancéreux inspiré d'un produit naturel marin et récemment mis sur le marché, c'est bien des réacteurs chimiques que sortent la plupart des médicaments d'aujourd'hui. La France a joué un rôle pionnier dans le domaine des synthèses industrielles avec, par exemple, l'école Roussel-Uclaf dont la synthèse totale de stéroïdes a rendu obsolète l'hémisynthèse Marker des Américains. Peu à peu, grâce à la mise au point de réactions efficaces et sélectives, le monde industriel a fait reculer le nombre limite d'étapes séparant le procédé développable de celui purement académique. La synthèse académique initiale, généralement plus longue, est néanmoins indispensable, car c'est celle qui permet de jauger les propriétés du produit et d'examiner la faisabilité de sa préparation. La synthèse industrielle d'anticoagulants en 1999 par Sanofi et le lancement en 2013 par Eisai de l'halaven™ (éribuline), utilisé contre le cancer du sein, illustrent ces propos.

La question de la synthèse idéale a été largement discutée, notamment en termes d'économie, et un consensus se dégage autour d'une définition proposée par J.B. Hendrickson en 1975 : la synthèse idéale doit créer une molécule complexe dans une séquence utilisant des réactions n'impliquant pas d'intermédiaire ni de refunctionalisation, pour conduire, au final, à la molécule cible avec le squelette désiré et toutes les fonctions en place [3]. On peut ajouter que la synthèse idéale implique de partir d'un produit de départ bon marché, d'atteindre le composé en un nombre très restreint d'étapes, avec un minimum de déchets et avec un rendement global avoisinant les 100 %.

On renverra le lecteur intéressé vers des textes modernes illustrant ces discussions [4] pour nous focaliser essentiellement sur la réaction élémentaire d'un schéma de synthèse et nous essayerons de répondre à la question : qu'est-ce qui a réellement fait progresser le domaine dernièrement ? Probablement la mise au point de nouveaux outils synthétiques qui ont fait évoluer les réactions en les rendant plus sélectives [5]. Si on considère que les réactions élémentaires doivent être efficaces, sélectives et fournir un produit propre avec un bon rendement, on se rend compte que des catalyseurs et des réactifs sélectifs (régio-, stéréo- et chimiosélectifs) et éco-compatibles rendent alors les réactions économiques en atomes et qu'ils sont à l'origine des progrès en synthèse. Ces catalyseurs et ces réactifs permettent alors de mettre en place des stratégies convergentes, flexibles et économiques en nombre d'étapes, permettant d'accéder efficacement à des molécules complexes. La bonne utilisation de catalyseurs et de réactifs peut transformer une synthèse fastidieuse en une synthèse pratique et efficace, qui peut alors être conduite sur grande échelle en un minimum de temps et avec un minimum de chimistes.

Les réactions qui ont fait faire un bond en avant à la synthèse de molécules complexes sont assez peu nombreuses, mais il faut reconnaître qu'elles ont eu un impact considérable dans le domaine. Ce sont, en particulier, les

réactions d'aldolisation diastéréosélectives et énantiosélectives, les réactions d'oxydoréduction énantiosélectives métallo-catalysées et les réactions de couplage métallo-catalysées. Si ces deux derniers types de réactions ont été récompensés par des prix Nobel, il n'y a aucun mystère : c'est parce qu'elles sont très utiles aux chimistes de synthèse et qu'elles ont pu être transposées à l'échelle industrielle. Leur sélectivité fait aussi leur force ; quand elles font intervenir un catalyseur, le catalyseur mis en jeu possède un turn-over important. En utilisant ces réactions, le schéma de synthèse de molécules complexes est hautement simplifié.

Réactions d'aldolisation diastéréosélectives et énantiosélectives

L'aldolisation, c'est-à-dire la condensation d'un énoate sur un aldéhyde, est un grand classique de la chimie organique pour créer des liaisons carbone-carbone, mais autrefois, cette réaction était considérée comme « sale » car on ne savait pas contrôler la production des énoates. Il en va autrement maintenant et les réactions d'aldolisation diastéréosélectives, en particulier celles de type Evans-Heathcock, sont largement utilisées pour contrôler deux centres stéréogènes contigus en prenant appui sur une copule chirale [6]. Selon la configuration absolue du centre stéréogène de la copule chirale et/ou les conditions réactionnelles utilisées, les diastéréosélectivités et les énantiosélectivités des produits de condensation aldolique sont excellentes et les quatre diastéréomères peuvent être obtenus de façon sélective. Signalons que les conditions devant être utilisées pour transformer les produits de condensation aldolique en dérivés d'acides doivent être douces pour ne pas épimériser les centres stéréogènes créés. La lithine, LiOH, s'est révélée être un réactif de choix pour couper la copule chirale et obtenir des acides carboxyliques [7] (figure 1).

La réaction de condensation aldolique a permis de contrôler un certain nombre de centres stéréogènes lors de la synthèse du discodermolide, un puissant antitumoral inhibant la dépolymérisation des microtubules et qui est actif sur les cellules résistantes au taxol. Ce produit ayant été isolé en très petite quantité d'une éponge marine, *Discodermia dissoluta*, il n'était pas possible de poursuivre les tests biologiques. Seule la synthèse totale pouvait permettre d'obtenir des quantités suffisamment importantes pour poursuivre les études biologiques. Dans un premier temps, la synthèse a été réalisée par des équipes universitaires, en particulier celles d'A.B. Smith III [8], de S. Schreiber [9] et de I. Paterson [10]. Grâce à la combinaison de ces trois synthèses, 60 g de discodermolide ont été obtenus par les chimistes de chez Novartis en 39 étapes avec 17 purifications ! Quarante-trois chercheurs ont participé à l'opération pendant vingt mois ! (figure 2). Les essais cliniques de phase I ont été réalisés, mais, malheureusement, le produit a révélé une toxicité importante entraînant l'arrêt du projet « discodermolide » [11].

Même si les réactions de condensation aldolique de type Evans n'ont pas posé de problèmes lors de la montée en

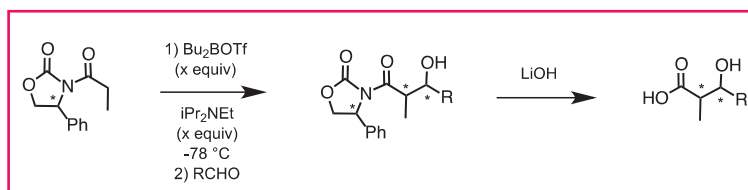


Figure 1.

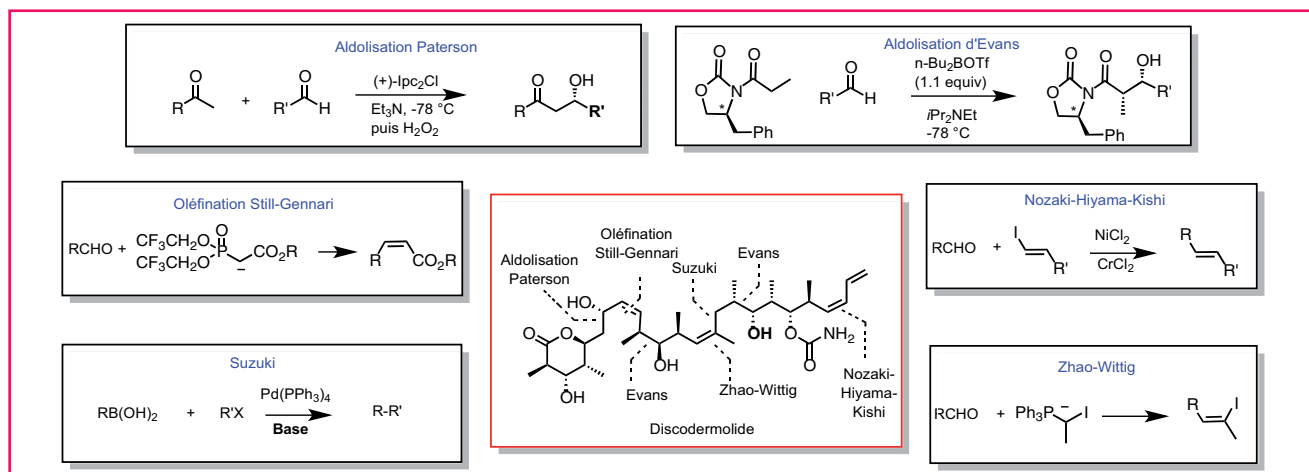


Figure 2.

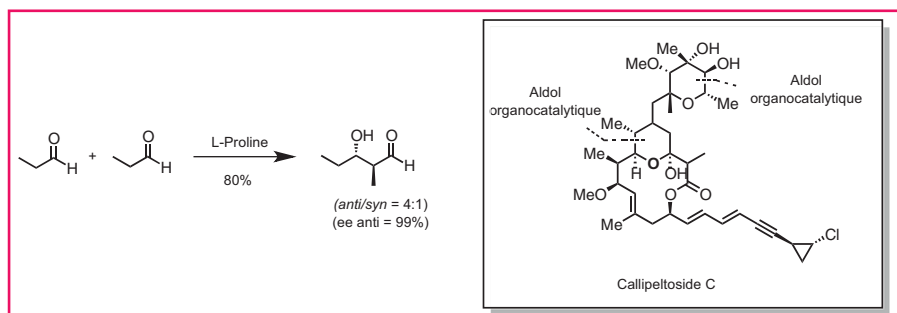


Figure 3.

échelle, celles-ci ne sont pas catalytiques et entraînent donc des étapes de purification. Il était ainsi important de mettre au point de nouvelles méthodes de condensation aldolique énantiosélectives. La réaction de condensation aldolique intramoléculaire catalysée par la L-proline, mise au point par Hajos [12] et indépendamment par Eder, Sauer et Wiechert [13] dans les années 1970, a été remise au goût du jour [14]. Des dérivés de la proline ont permis de réaliser des condensations aldoliques avec de bons excès énantiomériques. Le produit de condensation aldolique utilisant la proline ou dérivés (5 à 30 mol %) est principalement *anti* et les rapports *anti/syn* sont en général compris entre 4 : 1 et 20 : 1. Cette réaction a, par exemple, été utilisée deux fois dans la synthèse du callipeltoside C [15] (figure 3).

Réactions d'oxydation et de réduction énantiosélectives

Si on considère le principe de la synthèse idéale, les réactions d'oxydation et de réduction devraient être bannies des schémas de synthèse ; le concept de synthèse isohypsique (réactions dans lesquelles le degré d'oxydation est conservé) a été introduit dans les années 1970 par Jean Mathieu et ses collègues de Roussel-Uclaf pour qualifier cette exigence liée à l'économie des procédés [16]. Cependant, nous sommes encore loin de pouvoir éviter ce type de réactions qui ont aussi fait l'objet d'améliorations considérables.

Réactions de réduction énantiosélectives

Dans les années 1960, suite au développement d'un catalyseur d'hydrogénation au rhodium soluble, par Osborn

et Wilkinson [(PPh₃)RhCl] [17], et à la synthèse de phosphines chirales par Horner d'une part [18] et Mislow d'autre part [19], Knowles chez Monsanto allia le rhodium et les phosphines chirales pour synthétiser un complexe de rhodium soluble optiquement actif et il démontra, dès 1968, qu'il était possible de réaliser une hydrogénation énantiosélective d'oléfines en utilisant un complexe de rhodium optiquement actif [20]. Au départ, les excès énantiomériques étaient faibles (ee = 15 %), mais la preuve de concept était faite et d'autres

chercheurs comme Horner [21], Kagan [22], Morisson [23], pour n'en citer que quelques-uns, ont obtenu des résultats similaires à ceux obtenus par Knowles, ce qui a permis de frayer un chemin de choix à la catalyse énantiosélective.

À l'heure actuelle, l'hydrogénation d'oléfines en présence de complexes de rhodium ou d'autres complexes métalliques (iridium, ruthénium...) a permis d'accéder à des produits d'hydrogénation avec des excès énantiomériques supérieurs à 98 %. La première hydrogénation énantiosélective industrielle a été réalisée chez Monsanto sur un acide aminé, la L-DOPA, utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson, et qui a été obtenue avec un excès énantiomérique de 95 %, grâce à l'utilisation d'une phosphine chirale, le DiPAMP [24]. Par la suite, Noyori, Takaya *et coll.* ont montré que la réduction d'oléfines substituées pouvait être réalisée avec d'autres catalyseurs en utilisant des complexes de ruthénium possédant une diphosphine chirale, le BINAP [25]. Cette réaction d'hydrogénation a permis de synthétiser à l'échelle industrielle un anti-inflammatoire, le (S)-naproxène, avec un excellent rendement et un excellent excès énantiomérique [26] (figure 4). Les molécules obtenues par hydrogénation énantiosélective peuvent être utilisées pour accéder à des molécules complexes et créer un centre stéréogène en α ou en β d'un acide carboxylique.

Si l'hydrogénation est une méthode efficace pour réduire des doubles liaisons substituées, elle permet également de réduire des cétones, pouvant être substituées en α et/ou en β avec d'excellents rendements et d'excellents excès énantiomériques, contrôlant un ou deux centres stéréogènes. Le catalyseur BINAP-Ru inventé par Noyori *et coll.* permet de réaliser une haute reconnaissance chirale d'une grande variété de cétones [27]. Par la suite, d'autres ligands phosphorés ont été synthétisés et utilisés dans cette réaction

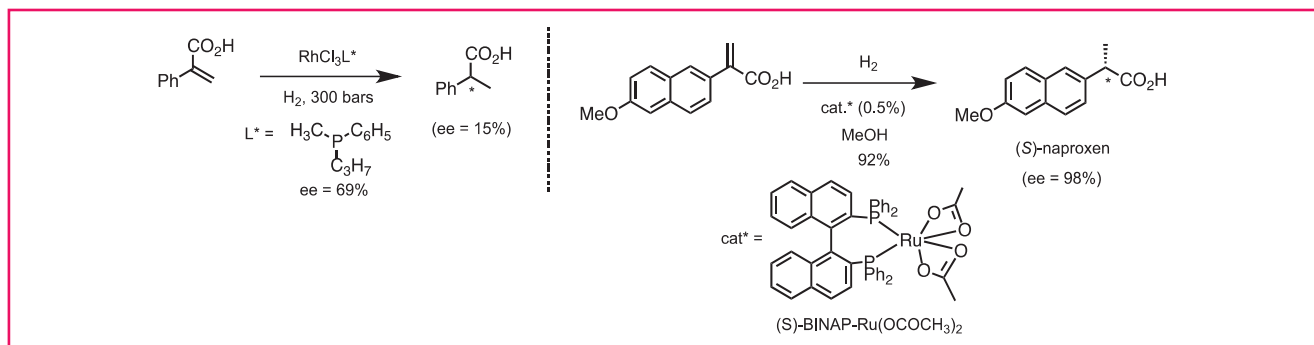


Figure 4.

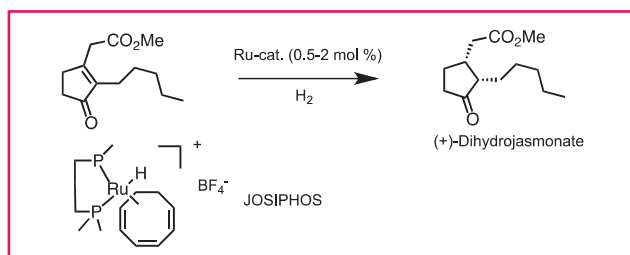


Figure 5.

d'hydrogénation énantiosélective. Cette réaction est très « face sélective », c'est-à-dire que quels que soient les groupements polaires ou apolaires présents dans la molécule, quelle que soit la configuration des centres stéréogènes présents dans la molécule, la réaction est sous le contrôle du catalyseur. Un catalyseur avec une configuration donnée introduira un centre stéréogène avec une configuration donnée et le produit sera obtenu avec un excellent excès énantiomérique. Cette réaction est bien supérieure aux méthodes biocatalytiques utilisant par exemple la levure de boulanger. Une version de l'hydrogénation énantiosélective de Noyori a été utilisée pour accéder, par exemple, au dihydrojasmonate de méthyle qui est utilisé en parfumerie [28] (figure 5).

Des hydrogénations énantiosélectives de cétones sont également possibles avec des catalyseurs au ruthénium, ce qui permet d'accéder aux alcools correspondants avec de bons excès énantiomériques. Cette réduction a été utilisée pour contrôler trois centres stéréogènes de la chaîne latérale d'une molécule complexe, la mirabaline, un antitumoral potentiel [29] (figure 6).

Réactions d'oxydation

La production de produits d'oxydation optiquement actifs avec de bons excès énantiomériques, utilisant des procédés catalytiques, est d'une très grande importance. Les réactions d'oxydation énantiosélectives d'alcènes telles que les réactions d'époxydation de Sharpless-Katsuki, de Jacobsen et les réactions de dihydroxylation énantiosélectives de Sharpless font partie de ces réactions. L'oxydation des oléfines en époxydes est connue et pratiquée depuis très longtemps, mais ce n'est qu'en 1980 qu'est apparue l'époxydation énantiosélective de Sharpless-Katsuki qui permet de transformer des alcools allyliques en époxydes optiquement actifs en utilisant une quantité stœchiométrique de $Ti(iOPr)_4$, un dialkyl tartrate et un donneur d'atomes d'oxygène, le peroxyde de *tert*-butyle (TBHP) [30]. Bien sûr, comme les deux énantiomères des dialkyl tartrates peuvent être obtenus à partir des deux énantiomères de l'acide tartrique, les deux époxydes énantiomères sont accessibles.

Ce n'est que six ans plus tard qu'une découverte capitale a été réalisée, à savoir l'addition de tamis moléculaire au milieu réactionnel, qui a permis d'utiliser une quantité catalytique de $Ti(iOPr)_4$ (5-10 mol %), et de transformer cette réaction en un procédé industriel [31]. La réaction d'époxydation de Sharpless-Katsuki est l'une des rares réactions avec la réaction de réduction de type Noyori à être « face sélective ». Les oxydations de l'alcool allylique en (*R*)- et (*S*)-glycidol ont été les premières réactions d'époxydation de Sharpless-Katsuki menées à l'échelle industrielle (Arco Chemical) [32]. La synthèse de petites molécules peut permettre un accès efficace à des molécules plus complexes. Par exemple, l'époxyde **A'** énantiomériquement pur, issu de l'époxydation

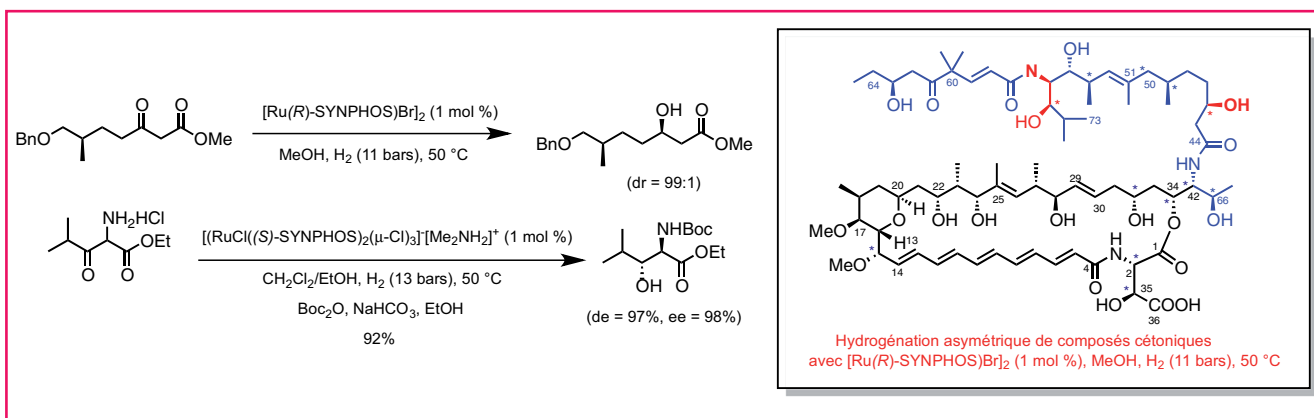


Figure 6.

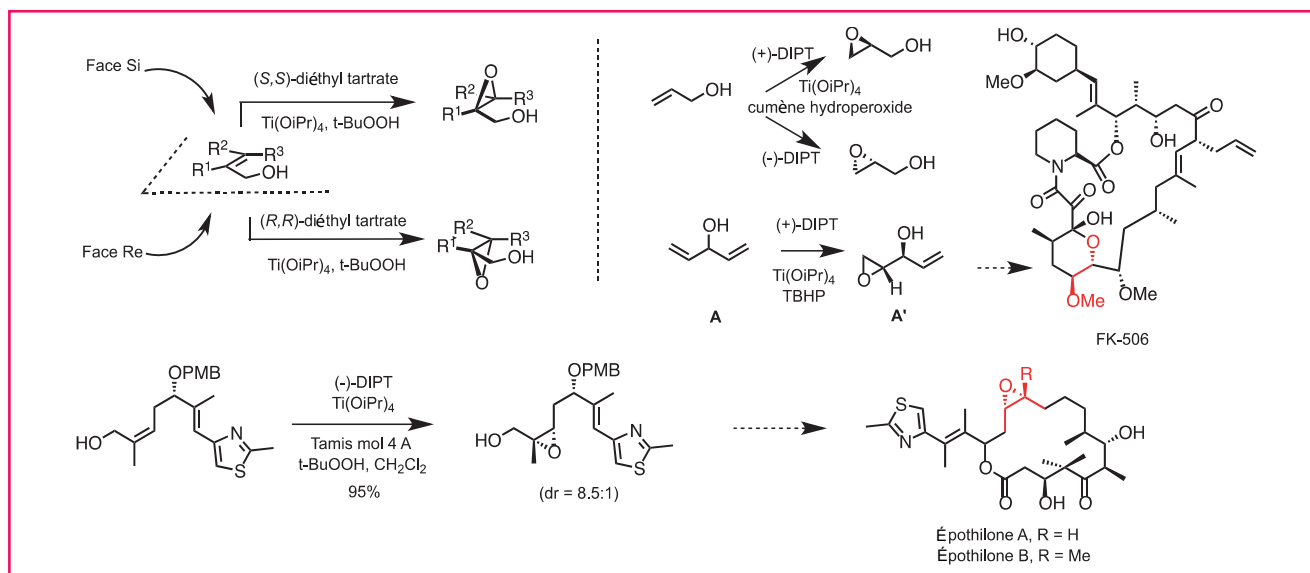


Figure 7.

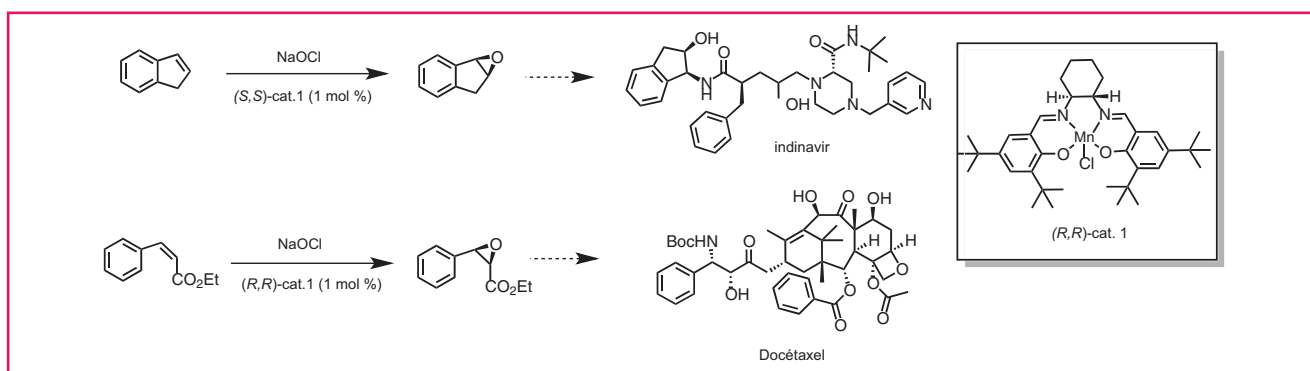


Figure 8.

du divinyl méthanol **A**, est utilisé comme intermédiaire dans la synthèse de l'immunosuppresseur FK-506 (tacrolimus, Merck) [33]. Comme ces réactions d'époxydation sont très stéréosélectives, elles peuvent être utilisées pour réaliser des transformations fonctionnelles pour atteindre des molécules complexes telles que l'épothilone B, un anticancéreux ayant reçu son autorisation de mise sur le marché en 2007 aux États-Unis [34] (figure 7).

Même si la réaction de Sharpless-Katsuki possède certaines limites (elle est effectuée principalement sur des alcools allyliques de configuration *E* afin d'obtenir de bons excès énantiomériques), elle permet de produire des époxydes optiquement actifs industriellement et d'accéder à des molécules complexes optiquement actives beaucoup plus rapidement et avec moins de déchets que lorsque la réaction d'époxydation est menée en série racémique puisque, dans ce dernier cas, 50 % du produit de départ sont perdus, car il faut éliminer soit un énantiomère, soit un diastéréoisomère. Cette réaction d'époxydation énantiosélective a donc un impact économique important.

Au début des années 1990, Jacobsen *et coll.* ont développé une méthode d'époxydation asymétrique d'alcènes *Z* en présence de 1 % de catalyseur au manganèse et d'hypochlorite [35]. Cette réaction est réalisée à l'échelle de la tonne (Chirex) et les synthons qui en dérivent sont de bons points de départ vers des molécules complexes. L'époxydation de l'indène a été réalisée pour obtenir un précurseur de l'indinavir

(fabriqué chez Merck), un inhibiteur de protéases utilisé dans les trithérapies antivirales (figure 8). On peut encore citer l'époxydation du *cis*-éthyl-3-phénylglycinate, un intermédiaire dans la synthèse du taxotère, commercialisé sous le nom de docétaxel, produit utilisé dans le traitement des cancers du sein métastatique, du poumon et de la prostate [36] (figure 8). Signalons que les alcènes de configuration *E* ne sont pas transformés en époxydes avec de bons excès énantiomériques.

Une autre possibilité, permettant d'obtenir des époxydes chiraux, consiste à partir de 1,2-diols optiquement actifs et à les transformer en époxydes. En 1987, Sharpless *et coll.* ont développé un processus catalytique de formation de diols vicinaux utilisant une amine tertiaire chirale (la dihydroquinine), du tétraoxyde d'osmium en quantité catalytique et un agent de réoxydation tel qu'un oxyde d'amine ou du ferricyanure de potassium [37]. Cette réaction a été améliorée par les industriels et elle est réalisée à grande échelle sur le *m*-chlorostyrène (4 000 L) [38] (figure 9).

Réactions de couplage (Heck, Suzuki, Stille, Sonogashira, Negishi, métathèse)

Les réactions de couplage catalysées par les métaux de transition ont révolutionné la synthèse organique au XX^e

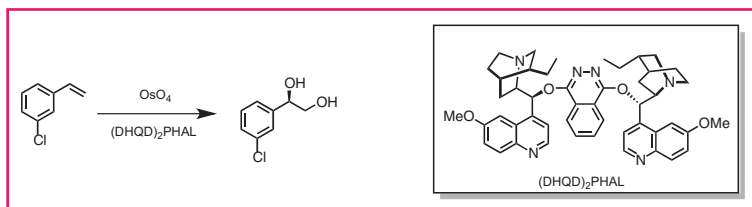


Figure 9.

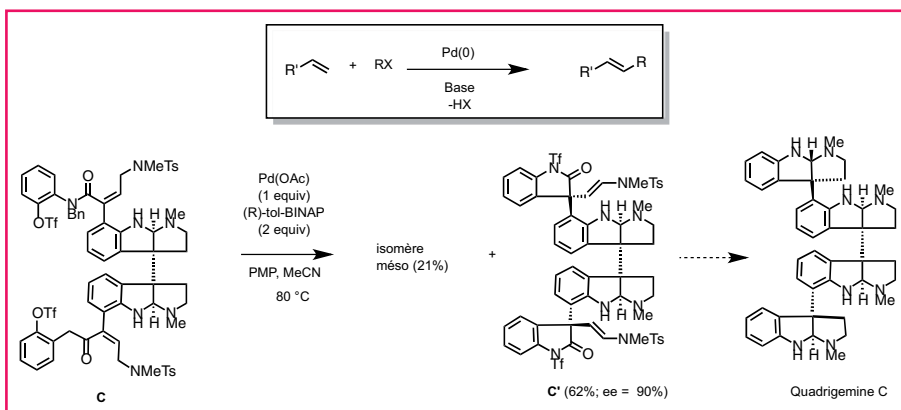


Figure 10.

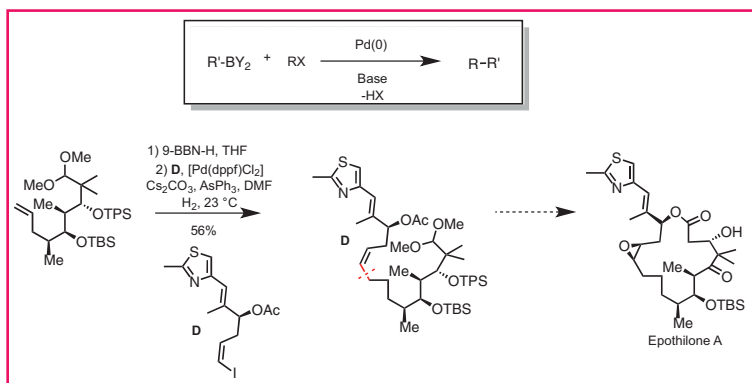


Figure 11.

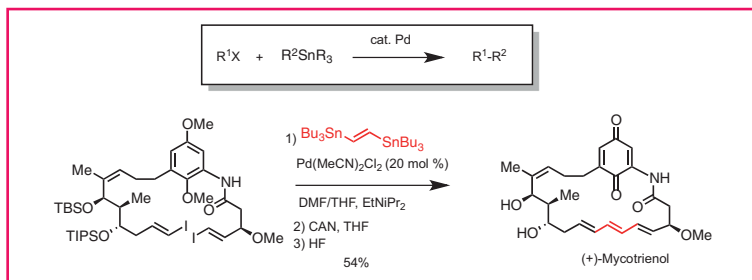


Figure 12.

siècle. Les plus utilisées sont certainement les réactions de Heck, Stille, Suzuki-Miyaura et la réaction de métathèse, sans oublier les réactions de Negishi et de Sonogashira. Dans le cas des réactions de Heck, Suzuki, Stille, Sonogashira et Negishi, même si les catalyseurs à base de palladium sont toxiques et chers, ces catalyseurs permettent d'accéder rapidement et efficacement à des molécules d'intérêt du fait de leur chimiosélectivité, voire de leur énantiosélectivité lorsqu'un ligand chiral est ajouté au milieu réactionnel. Comme le dit le professeur A. Furstner : « [...] qui n'a pas pris un médicament issu d'un couplage de Suzuki, ou de Heck... ? »

Qui aurait pensé que la réaction de Heck, qui était au départ un couplage effectué avec des sels de mercure, puisse devenir une réaction utile pour préparer des composés à haute valeur ajoutée ? Qui aurait financé l'étude d'une telle réaction ? Probablement personne... surtout à l'heure actuelle. Le mercure a depuis été remplacé par du palladium et les produits de couplage entre des dérivés halogénés insaturés ou des triflates (alkyle, aryle ou vinyle) avec un alcène souvent déficient en électrons (acrylate, acrylonitrile...) en présence d'une base (triéthylamine, carbonate de potassium, acétate de sodium) permettent d'accéder à des alcènes substitués fonctionnalisés. La réaction est robuste et permet, par exemple, de produire des composés à l'échelle de la tonne par année comme un herbicide (le prosulfuran), un écran solaire (4-méthoxycinnamate de 2-éthylhexyle), un antiasthmatique (le singulier) ou le naproxène [39]. En ajoutant des ligands chiraux, la réaction peut produire des composés optiquement actifs et notamment des molécules naturelles complexes [40]. Grâce à la réaction de Heck énantiosélective, un précurseur de

la quadrigemine C, un antitumoral potentiel, a été obtenu avec un excellent rendement et un très bon excès énantiomérique (figure 10) [41].

Quant à la réaction de Suzuki, elle permet de réaliser des couplages entre un acide boronique et un dérivé halogéné et elle a été utilisée pour réaliser la synthèse de nombreuses molécules naturelles complexes et/ou biologiquement actives [42], en particulier l'épothilone, classe de molécules cytotoxiques récemment introduites sur le marché comme anticancéreux [43] (figure 11).

Que dire de la réaction de Stille, du point de vue éco-compatibilité, quand on réalise un couplage entre un dérivé halogéné et un dérivé de l'étain ? Malgré la toxicité du palladium et de l'étain, cela n'empêche pas les industriels d'effectuer des réactions de couplage de type Stille pour accéder à des composés d'intérêt de façon très rapide [44]. Dans le cas de molécules complexes, telles que le cystothiazole, un couplage de Stille a été utilisé pour accéder à cette molécule [45], et dans le cas du (+)-mycotriénol, un couplage de type Stille tandem, impliquant une oléfine bis-stannyllée, a permis d'obtenir le macrocycle de cette molécule complexe rapidement [46] (figure 12). Signalons que les réactions de type Negishi et Sonogashira sont également très sélectives et permettent d'accéder à des molécules complexes.

Si on considère les réactions de couplage catalysées par le palladium, elles permettent d'accéder efficacement à des molécules complexes, mais les réactions sont souvent sensibles aux conditions réactionnelles et la mise au point des conditions est souvent laborieuse. En revanche, la mise au point de catalyseurs permettant d'effectuer des métathèses d'oléfines a été une révolution dans les réactions de couplage. Cette réaction simple à mettre en œuvre, grâce à l'utilisation de catalyseurs résistant à l'air et à l'humidité, a permis de modifier les stratégies de synthèse et les chimistes organiciens n'ont plus peur de former des liaisons carbone-carbone pour construire des petits cycles, des cycles moyens, et même des macrocycles en utilisant la fermeture de cycle par métathèse (RCM).

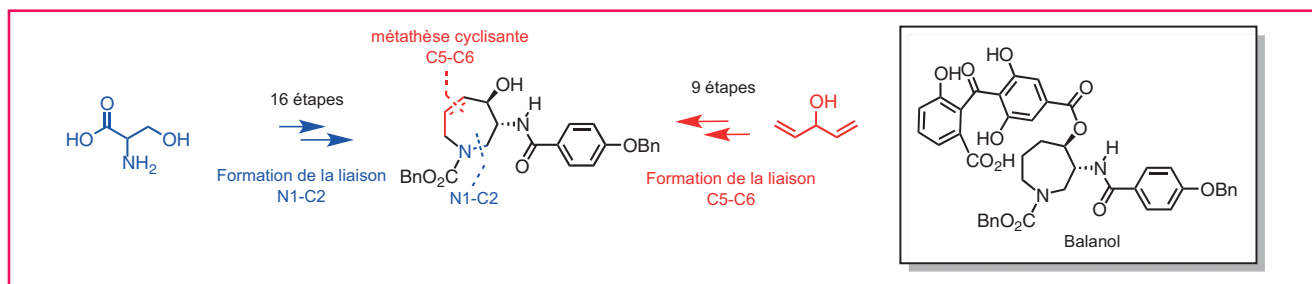


Figure 13.

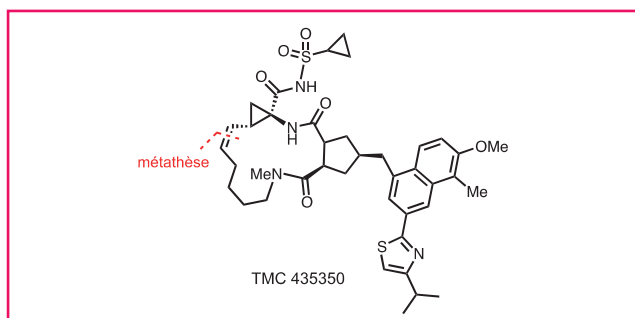


Figure 14.

Avant la maîtrise de la réaction de métathèse, les chimistes disposaient de la réaction de Wittig et réactions dérivées ainsi que des oléfinations de Julia et de Peterson pour créer des doubles liaisons carbone-carbone intra- et intermoléculairement ; ils disposaient également des réactions de couplage au palladium. L'utilisation des réactions de Wittig et réactions dérivées ou des réactions de Julia et de Peterson entraîne le rejet d'un grand nombre d'atomes, alors que la réaction de métathèse d'oléfines permet la création de doubles liaisons carbone-carbone avec comme seul déchet l'éthylène (6 atomes) comparativement, par exemple, à la réaction de Wittig-Horner pour laquelle 35 atomes sont rejetés dans la nature. Les réactions de couplage au palladium demandent une mise au point des conditions réactionnelles qui peut se révéler fastidieuse. Si jusqu'en 2010, seule la formation de doubles liaisons de configuration *E* était possible par métathèse croisée, grâce à la synthèse de nouveaux catalyseurs, l'obtention de doubles liaisons de configuration *Z* est désormais possible [47]. Cette réaction a été utilisée pour réaliser la synthèse de nombreuses molécules complexes [48].

Dans le cas de la métathèse cyclisante, prenons l'exemple du balanol, un azépane produit par *Verticillium balanoides* et *Fusarium merismoides*. Dû à sa structure intéressante et à son activité inhibitrice importante de la protéine kinase C, l'accès au balanol et à des dérivés, qui pourraient se révéler plus actifs et plus sélectifs que le produit naturel lui-même, est devenu un défi synthétique pour les chimistes. Des synthèses ont donc été envisagées et une première synthèse du balanol a été réalisée en 1994 à partir d'un acide aminé, la D-sérine [49] (figure 13). En utilisant des réactions chimiques traditionnelles, l'intermédiaire **B** a été obtenu en seize étapes, l'étape clé étant la construction d'une liaison C-N. Signalons que cette synthèse est peu modulable. En revanche,

six ans plus tard, grâce à l'utilisation de la métathèse cyclisante d'oléfines, le même intermédiaire **B** a été obtenu en neuf étapes via un composé insaturé, l'insaturation étant introduite dans le cycle à sept chaînons par réaction de métathèse cyclisante [50].

La synthèse du balanol est un exemple parmi un grand nombre de synthèses de molécules complexes réalisées par les universitaires. Il est important de signaler que la réaction de métathèse de fermeture de cycle n'est pas uniquement utilisée par les universitaires pour la beauté de l'art et pour répondre à certains critères, elle est également utilisée dans l'industrie pour préparer des kilogrammes de composés, en particulier le siméprévir, ou TMC 435350 (Janssen Pharmaceuticals), un inhibiteur de la protéase du virus de l'hépatite C récemment approuvé par les autorités de santé aux États-Unis et en France [51] (figure 14).

Signalons qu'il existe une diversité de réactions de métathèse d'oléfines, fermeture de cycle, métathèse croisée, ouverture de cycle..., mais également des métathèses entre deux alcynes, entre un alcyne et un alcène possédant ou non des hétéroatomes, si bien qu'en mélangeant toutes ces possibilités, de nombreuses stratégies d'accès aux molécules complexes peuvent être envisagées et une grande variété de squelettes peuvent être atteints.

Il reste encore des progrès à faire dans les réactions de couplage afin de pouvoir remplacer les métaux de transition toxiques et chers comme le palladium par des métaux non toxiques tels que le fer, mais il est important de signaler que si un industriel a une molécule très active entre les mains, il n'hésitera pas à en faire la synthèse en utilisant des métaux toxiques à partir du moment où l'accès à cette molécule est rapide et efficace. C'est le cas par exemple de l'éribuline, un anticancéreux approuvé par la FDA en 2010 et mis sur le marché par Eisai Co. sous le nom de halaven™ (figure 15). Ce composé est issu de la simplification structurale d'un produit naturel, l'halichondrine A, dont la synthèse a été réalisée par l'équipe de Kishi [52]. Signalons que la synthèse de

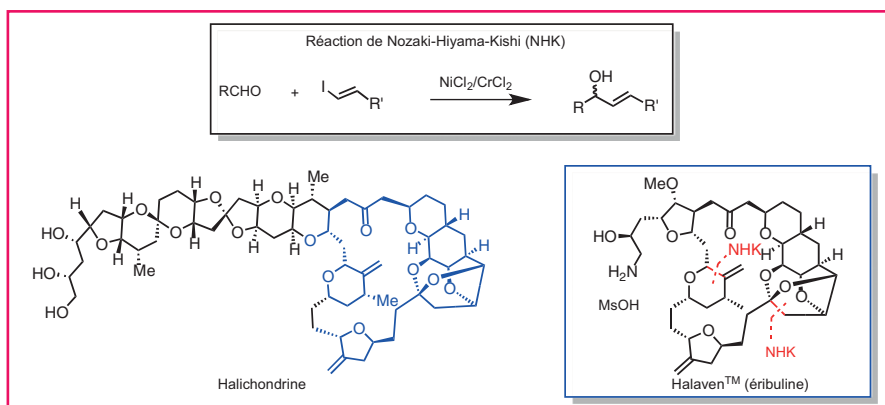


Figure 15.

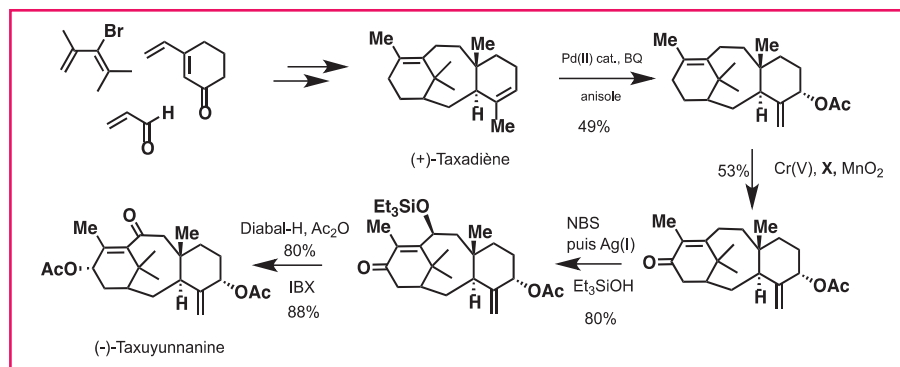


Figure 16.

l'éribuline à l'échelle du gramme fait intervenir deux réactions de couplage de type Nozaki-Hiyama-Kishi utilisant des complexes de Ni/Cr ($\text{NiCl}_2/\text{CrCl}_2$) et on ne peut pas dire que les sels de nickel et de chrome ne soient pas toxiques, mais les réactions de couplage sont efficaces et sélectives [53] ! Bien entendu, durant la fabrication, l'exposition à ces métaux est contrôlée et leur teneur résiduelle dans le produit final a fait partie des critères d'acceptation du dossier.

En guise de conclusion

Malgré les efforts continus des chimistes pour améliorer le rendement des réactions et l'efficacité des schémas de synthèse, il reste encore beaucoup à faire et beaucoup de place pour inventer de nouveaux catalyseurs et réactifs pour s'approcher de la synthèse parfaite qui se doit d'être rapide, flexible, économique et écologique. Dans la recherche de la rapidité, le chimiste a souvent tenté de copier la nature, au moins lorsque la biosynthèse des molécules cibles était connue. C'est le cas par exemple des terpènes ou des stéroïdes pour lesquels la nature utilise un précurseur acyclique qu'une enzyme, telle que l'oxydosqualène cyclase, transforme en dérivé polycyclique, formant dans le cas des triterpènes cinq liaisons carbone-carbone en une seule opération avec, bien entendu, une parfaite dia- et énantiosélectivité. Ce type de réactions entre dans la catégorie des réactions en cascade biomimétique et de nombreux exemples sont répertoriés dans la bibliographie [4]. L'une des forces de la nature est d'être aussi capable de fonctionnaliser des centres non activés en utilisant, par exemple, la machinerie des cytochromes. Depuis longtemps, les chimistes ont tenté d'utiliser ces transformations et l'un des plus beaux exemples est la synthèse de l'aldostérone par Barton *et coll.* [54]. Dans ce cas précis, c'est une réaction de voisinage qui permet la fonctionnalisation d'un méthyle porté par un carbone quaternaire, le réactif étant la lumière. De nombreuses tentatives ont été faites pour tenter de domestiquer ces réactions de fonctionnalisation et ce n'est que récemment que Baran *et coll.* en ont démontré l'importance lors d'une synthèse de sesquiterpènes, puis de dérivés du taxane [55] (figure 16).

La fonctionnalisation à distance, la mise au point de réactions permettant la création de multiples liaisons en « un seul pot » et la conception de synthèses sans groupes protecteurs, faisant intervenir des méthodes très sélectives, sont actuellement des réactions qui sont explorées de plus en plus par les chimistes, ou bien elles existent et doivent être améliorées, ou bien elles doivent être mises au point. Pourtant, il existe d'autres méthodes ou réactions qui se trouvent aux frontières de la chimie et de la biologie et qui restent à explorer. Le détournement des voies de biosynthèse est l'un des

moyens les plus puissants pour synthétiser rapidement de nouvelles molécules le plus souvent complexes. Par exemple, en fournissant à l'organisme producteur des précurseurs « non naturels », ceux-ci peuvent être transformés en molécules complexes qui ne seront plus naturelles, mais dont la structure sera assez proche du produit naturel et de ce fait, une librairie d'analogues peut alors être obtenue [56]. Cette voie a été exploitée par Leadlay *et coll.* dans la synthèse d'analogues de la rapamycine en se servant du micro-organisme de base et de précurseurs originaux, ce qui a rapidement fourni des

analogues qu'il aurait été difficile de produire dans le même intervalle de temps par synthèse purement chimique [57]. Bien entendu, tout ceci est aussi une question de rendements chimiques, qui ne deviennent acceptables qu'après un long travail d'optimisation, la génération et le criblage de milliers de mutants. Comme les voies de biosynthèse sont de mieux en mieux connues, il est maintenant possible de transférer les enzymes correspondants dans le génome de levures mutantes, et c'est ainsi qu'une grande partie des stéroïdes sont produits par fermentation à partir de glucose ou d'autres sources simples de carbone. L'artémisinine, un antimalarial issu de la médecine traditionnelle chinoise, était jusqu'à présent extraite d'une armoise, *Artemisia annua*, et elle est maintenant produite à l'échelle industrielle par fermentation chez Sanofi en Italie.

Si de nouveaux catalyseurs et de nouveaux réactifs permettent de faire évoluer la synthèse de molécules complexes, l'apparition de nouvelles techniques sur le marché est également un facteur favorable à l'évolution de la synthèse (microondes, réactions en flux continu). Qu'il nous soit permis de citer, pour terminer, un article brièvement apparu sur Internet dans les ASAP d'un journal sérieux, *Drug Discovery Today*, et qui s'intitulait « DrugPrinter: print any drug instantly ». Très sérieusement, l'auteur de l'article proposait d'utiliser une imprimante 3D, spécialement conçue, pour assembler des atomes, formant ainsi des molécules presque aussi facilement qu'on peut les dessiner⁽¹⁾. Heureusement, ce papier a immédiatement soulevé tant de critiques que l'auteur a préféré le retirer, car des lecteurs non avisés auraient pu croire encore une fois que la synthèse appartenait aux sciences du passé.

Note et références

- (1) Voir www.3ders.org/articles/20140423-drugprinter-print-any-drug-instantly.html
- [1] *Art in Organic Synthesis*, N. Anand, J.S. Bindra, S. Ranganathan, Holden-Day, San Francisco, 1970.
- [2] Nicolaou K.C., Snyder A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, 44, p. 1012.
- [3] Hendrickson J.B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, p. 5784.
- [4] Newhouse T., Baran P.S., Hoffmann R.W., *Chem. Soc. Rev.*, 2009, 38, p. 3010.
- [5] *Modern Tools for the Synthesis of Complex Bioactive Molecules*, J. Cossy, S. Arseniyadis (eds), Wiley, 2012.
- [6] a) Evans D.A., McGee L.R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, p. 2876 ; b) Evans D.A., Nelson J.V., Vogel E., Taber T.R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, p. 3099 ; c) Evans D.A., *Pure Appl. Chem.*, 1981, 53, p. 1109 ; d) Walker M.A., Heathcock C.H., *J. Org. Chem.*, 1991, 56, p. 5747.
- [7] Evans D.A., Ellman J.A., Dorow R.L., *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, p. 1123.
- [8] Smith A.B., Beauchamp T.J., LaMarche M.J., Kaufman M.D., Qiu Y., Arimoto H., Jones D.R., Kobayashi K., *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, p. 8654.
- [9] Hung D.T., Nerenber J.B., Schreiber S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, p. 11054.
- [10] Paterson I., Florence G.J., Gerlach K., Scott J.P., Sereinig N., *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 39, p. 377.

- [11] a) Mickel S.J., *Pure Appl. Chem.*, **2007**, 79, p. 685 ; b) Freemantle M., *Chem. & Eng. News*, **2004**, 82, p. 33.
- [12] a) Hajos Z.G., Parrish D.R., *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, p. 1615 ; b) Hajos Z.G., Parrish D.R., German Patent DE 2102623, **1971**.
- [13] Eder U., Sauer G., Wiechert R., German Patent DE 2014757, **1971**.
- [14] a) List B., Lerner R.A., Barbas C.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, p. 2395 ; b) List B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, p. 7386 ; c) Nothrup A.B., MacMillan D.W.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, p. 6798.
- [15] a) Carpenter J., Nothrup A.B., Cung d.M., Wiener J.J.M., Kim S.-G., MacMillan D.W.C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, p. 3568 ; b) voir aussi pour d'autres produits : Figueiredo R.M.F., Christmann M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, p. 2575.
- [16] Mathieu J., Panico R., Weill-Raynal J., *L'aménagement fonctionnel en chimie organique*, Hermann, Paris, **1977**.
- [17] Osborn J.A., Jardine F.H., Young J.F., Wilkinson G., *J. Chem. Soc. A*, **1966**, p. 1711.
- [18] Horner L., Winkler H., Rapp A., Mentrup A., Hoffman H., Beck P., *Tetrahedron Lett.*, **1961**, p. 161.
- [19] Korpium O., Mislow K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, p. 4784.
- [20] Knowles W.S., Sabacky M.J., *Chem. Commun.*, **1968**, p. 1445.
- [21] Horner L., Siegel H., Büthe H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1968**, 80, p. 1034.
- [22] Dang T.P., Kagan H.B., *Chem. Commun.*, **1971**, p. 481.
- [23] Morrison J.D., Burnett R.E., Aguiar A.M., Morrow C.J., Phillips C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, p. 1301.
- [24] Knowles W.S., *Acc. Chem. Res.*, **1983**, 16, p. 106.
- [25] Miyashita A., Yasuda A., Tanaya H., Toriumi K., Ito T., Souchi T., Noyori R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, p. 7932.
- [26] Ohta T., Takaya H., Noyori R., *Inorg. Chem.*, **1988**, 27, p. 566.
- [27] a) Noyori R., Ohkuma T., Kitamura M., Takaya H., Sayo N., Kumobayashi H., Akutagawa S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, p. 5856 ; b) Kitamura M., Ohkuma T., Inoue S., Sayo N., Kumobayashi H., Akutagawa S., Ohta T., Takaya H., Noyori R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, p. 629 ; c) Noyori R., Kitamura M., Ohkuma T., *PNAS*, **2004**, 101, p. 5356.
- [28] Dobbs D.A., Vanhessche K.P.M., Brazzi E., Rautenstrauch V., Lenoir J.Y., Genêt J.P., Wiles J., Bergens S.H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, p. 1992.
- [29] Echeverria P.-G., Prévost S., Cornil J., Féraud C., Reymond S., Guérinot A., Cossy J., Ratovelomanana-Vidal V., Phansavath P., *Org. Lett.*, **2014**, 16, p. 2390.
- [30] Katsuki T., Sharpless K.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, p. 5976.
- [31] a) Hanson R.M., Sharpless K.B., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, p. 1922 ; b) Goa Y., Hanson R.M., Klunder J.M., Ko S.Y., Masamune H., Sharpless K.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, p. 5765.
- [32] a) Klunder J.M., Ko S.Y., Sharpless K.B., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, p. 3710 ; b) Dougherty W., Liotta F., Mondimore D., Shum W., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, p. 4389.
- [33] Kleemann A., Engel J., *Pharmaceutical Substances*, 4th ed., Thieme, Stuttgart, **2001**, p. 158.
- [34] Mulzer J., Mantoulidis A., Ohler E., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, p. 7725.
- [35] Zhang W., Loebach J.L., Wilson S.R., Jacobsen E.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, p. 2801.
- [36] Kleemann A., Engel J., *Pharmaceutical Substances*, 4th ed., Thieme, Stuttgart, **2001**, p. 1545.
- [37] Jacobsen E.N., Marko I., Mungall W.S., Schröder G., Sharpless K.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, p. 1968.
- [38] Hartung J., Sharpless K.B., Patent US 5260461, **1993**.
- [39] de Vries J.G., *Can. J. Chem.*, **2001**, 79, p. 1086.
- [40] Dounay A.B., Overman L.E., *Chem. Rev.*, **2003**, 103, p. 2995.
- [41] Dounay A.B., Hatanaka K., Kodanko J., Oestreich M., Overman L.E., Pfeifer L.E., Weiss M.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, p. 6261.
- [42] Chemler S.R., Trauner D., Danishefsky S.J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, p. 4544.
- [43] Harris A.C.R., Kuduck S.D., Balog A., Savin K., Glunz P.W., Danishefsky S.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, p. 7050.
- [44] a) Pattenden G., Sinclair D.J., *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 653, p. 261 ; b) Heravi M.J., Hashemi E., Azimian F., *Tetrahedron*, **2014**, 70, p. 7.
- [45] a) Gebauer J., Arseniyadis S., Cossy J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, p. 2701 ; b) Colon A., Hoffman J.T., Gebauer J., Dash J., Rigby J.H., Arseniyadis S., Cossy J., *Chem. Commun.*, **2012**, p. 10508.
- [46] Masse C.E., Yang M., Salomon J., Panek J.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, p. 4123.
- [47] a) Meek S.J., O'Brien R.V., Llaverai J., Schrock R.R., Hoveyda A.M., *Nature*, **2011**, 471, p. 461 ; b) Endo K., Grubbs R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, p. 8525 ; c) Keith B., Endo K., Patel P., Grubbs R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, p. 693.
- [48] a) *Metathesis in Natural Product Synthesis*, J. Cossy, S. Arseniyadis, C. Meyer (eds), Wiley-VCH, **2010** ; b) Cossy J., *L'Act. Chim.*, **2011**, 348, p. 70 ; c) Cossy J., Commandeur C., Commandeur M., *Techniques de l'Ingénieur*, **2012**, AF 6 232 ; d) Cossy J., Applications in the synthesis of natural and biologically active molecules, *Olefin Metathesis, Theory and Practice*, K. Grela (ed.), Wiley, **2014**, p. 285.
- [49] Nicolaou K.C., Bunnage M.E., Koide K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, p. 8402.
- [50] Furstner A., Thiel O.R., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, p. 1738.
- [51] Raboison P., de Kock H., Rosenquist A., Nilsson M., Salvador-Oden L., Lin T.-I., Roue N., Ivanov V., Wähling H., Wickström K., Hamelink E., Edlund M., Vrang L., Vendeville S., Van de Vreken W., McGowan D., Tahri A., Hu L., Boutton C., Lenz O., Delouvroy F., Pille G., Surleraux D., Wigerink P., Samuelsson B., Simmen K., *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2008**, p. 4853.
- [52] Kim D.S., Dong C.G., Guo J.T., Huang J., Tisen P.S., Kishi Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, p. 15636.
- [53] Yu M.J., Zheng W., Seletsky B.M., *Nat. Prod. Rep.*, **2013**, 30, p. 1158.
- [54] Barton D.H.R., Beaton J.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, p. 2641.
- [55] Wilde N.C., Isomura M., Mendoza A., Baran P.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, p. 4909.
- [56] Taft F., Eichner S., Knobloch T., Harmrolfs K., Hermans J., Kirschning A., *Synlett*, **2012**, 23, p. 1416.
- [57] Lowden P.A.S., Böhm G.A., Metcalfe S., Staunton J., Leadlay P.F., *ChemBioChem*, **2004**, 5, p. 535.



G. Massiot

Georges Massiot

est directeur de recherche émérite*.

Janine Cossy

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



J. Cossy

* USR CNRS/Pierre Fabre, Centre de R & D Pierre Fabre, 3 avenue Hubert Curien, F-31035 Toulouse Cedex 01.

Courriel : georges.massiot@free.fr

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

Courriel : janine.cossy@espci.fr

La SCF et L'Actualité Chimique sur Facebook, vous aimez ?
Parlez-en autour de vous,
et invitez vos amis et collègues à nous rejoindre !
<https://www.facebook.com/SocieteChimiquedeFrance>

Une quête de nouvelles réactions pour la synthèse organique

Béatrice Quiclet-Sire et Samir Z. Zard

Cet article est affectueusement dédié à la mémoire du professeur Sir Derek H.R. Barton.

« This book will be of value if it teaches that if you know, in the academic world, how to do a reaction, you should not do it », D.H.R. Barton, in *Reason and Imagination: Reflections on Research in Organic Chemistry*

« A scientist has to work very hard to get to the point where he can be lucky », R.B. Woodward

Résumé Cet article résume quelques aspects des recherches menées dans le laboratoire des auteurs. Elles concernent la découverte et le développement de nouvelles réactions ainsi que leur application à la synthèse totale de produits naturels et de structures présentant un intérêt pour la chimie médicinale. La technologie RAFT-MADIX pour la polymérisation radicalaire contrôlée est brièvement évoquée.

Mots-clés Nitroalcènes, alcynes, trifluorométhylcétones, radicaux azotés, xanthates, procédé RAFT-MADIX.

Abstract **A quest for new reactions for organic synthesis**
This article describes briefly some aspects of the research carried out in the authors' laboratory. They concern the discovery and development of new reactions and processes, as well as their application to the total synthesis of natural products and structures of interest to medicinal chemists. The RAFT-MADIX technology for controlled radical polymerisation is discussed succinctly.

Keywords Nitroalkenes, alkynes, trifluoromethylketones, nitrogen radicals, xanthates, RAFT-MADIX process.

La recherche dans notre laboratoire est de nature essentiellement exploratoire, bien que dans certains cas, en particulier lors de nos collaborations avec l'industrie, nous ayons été amenés à concentrer nos efforts pour résoudre un problème bien défini. Nous avons essayé, dans la mesure de nos moyens, d'appliquer une approche bartonienne, à savoir une quête constante de nouveauté sous-tendue par un souci permanent de compréhension des mécanismes réactionnels et d'appréciation de la réactivité des différentes entités chimiques avec lesquelles nous avons travaillé. Cet article décrit brièvement quelques-unes des transformations nouvelles que nous avons découvertes. Il ne nous sera malheureusement pas possible de discuter en détail les observations et les réflexions mécanistiques qui nous ont guidés. Le lecteur est encouragé à consulter les articles originaux et les mises au point.

Aventures dans le royaume des dérivés nitrés [1]

Une de nos premières découvertes a été de trouver une solution simple mais efficace à un vieux problème en synthèse organique, notamment la condensation des cétones avec le nitrométhane. Bien que cette transformation appartienne à la famille classique des réactions de type Knoevenagel, elle s'effectue difficilement avec le nitrométhane, surtout lorsqu'il s'agit de cétones encombrées, comme les 17-cétostéroïdes, ou de cétones intrinsèquement peu réactives,

comme les cétones aromatiques. Pour surmonter la barrière cinétique ralentissant la condensation, nous avons transformé l'étape lente du processus en une opération quasi intramoléculaire par l'utilisation de l'éthylènediamine comme catalyseur. En effet, une extrémité amine de la diamine se condense avec la cétone pour former l'imine correspondante, et l'amine libre restante agit comme base pour générer et retenir par attraction électrostatique le nitronate à proximité de l'imine. Cette promiscuité forcée encourage l'interaction des deux entités, comme le montre la structure **2**, intermédiaire dans la conversion pratiquement quantitative du cétostéroïde **1** en nitroalcène **3** (figure 1). Dans cette transformation, l'éthylènediamine agit comme une sorte de micro-enzyme très efficace qui contraste avec les catalyseurs classiques de la réaction de Knoevenagel qui ont tous échoué dans ce cas.

La réussite de cette condensation a permis une construction simple et rapide de structures corticoïdes (e.g. **5**) par l'exploitation de l'addition, très facile cette fois, d'un nitronate sur les aldéhydes, et en particulier le formaldéhyde (réaction de Henry). Le groupe nitro dans l'intermédiaire **4** est ensuite converti en cétone **5** via l'oxime correspondante par réductions successives par le chlorure chromeux puis par le trichlorure de titane. Au cours de ce travail, nous avons trouvé que les nitroalcènes et les β -acyloxy-nitroalcanes réagissaient en milieu basique avec divers isocyanures possédant un groupe attracteur géminale pour conduire à un pyrrole, comme l'illustre la formation du

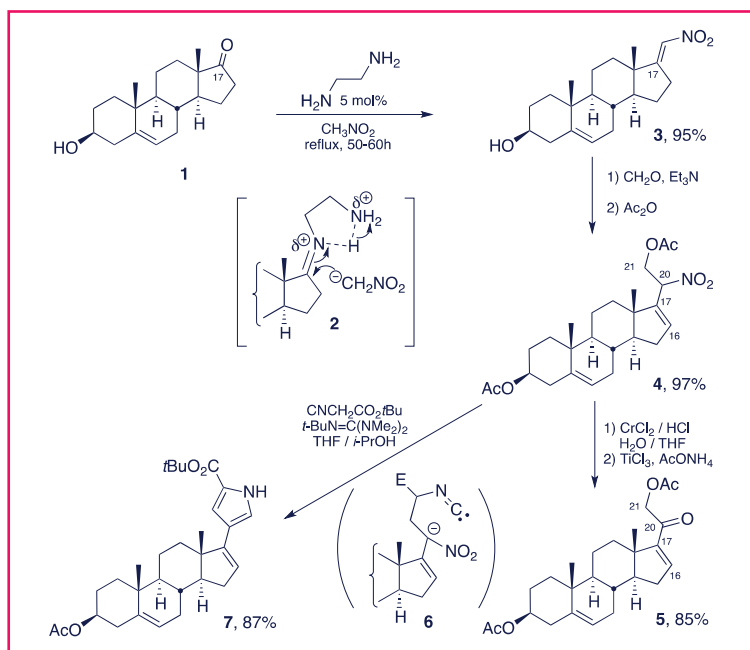


Figure 1.

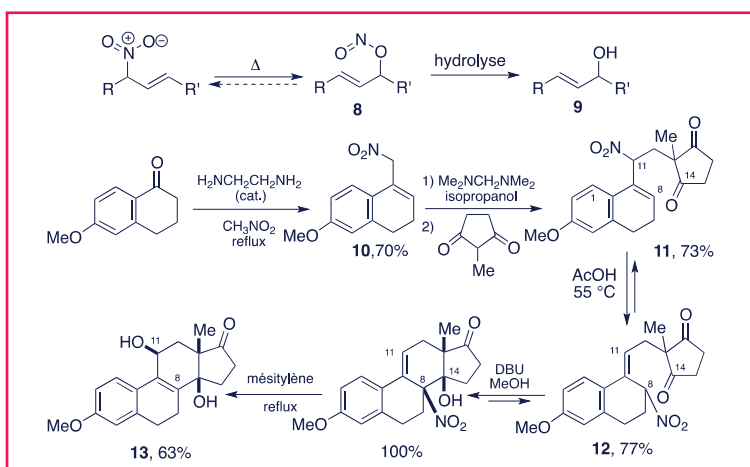


Figure 2.

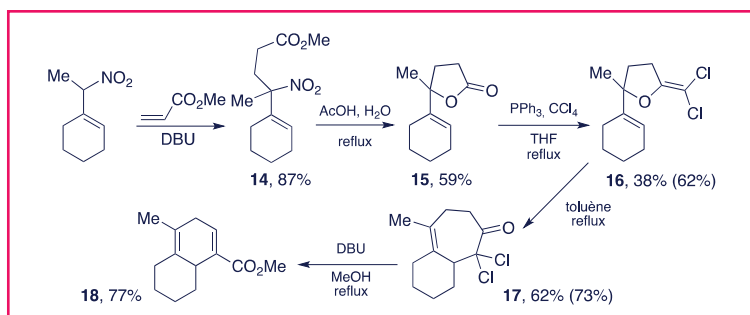


Figure 3.

pyrrole **7** à partir du composé **4** (figure 1). Cette réaction, qui passe par l'intermédiaire du nitronate **6**, fournit des pyrroles particulièrement bien adaptés à la synthèse de porphyrines et a connu ainsi un grand succès. Elle constitue actuellement l'une des principales voies d'accès aux pyrroles et porte désormais le nom de « réaction de Barton-Zard » [2].

Le groupe nitro est capable de subir un grand nombre de transformations mais, curieusement, son utilisation en synthèse n'est pas encore à la hauteur de son potentiel. Nous avons été particulièrement attirés par les composés nitrés allyliques, relativement peu étudiés auparavant. Deux transformations nouvelles découvertes au laboratoire permettent de juger de leur utilité. La première concerne leur thermolyse qui déclenche un réarrangement sigmatropique [2-3] en nitrite **8**, puis en alcool allylique correspondant **9** par hydrolyse spontanée lors de la purification (figure 2). Bonne *et coll.* ont récemment réussi à isoler le nitrite intermédiaire dans certains cas [3]. Cette voie vers les alcools allyliques a pu être mise à profit dans une synthèse particulièrement concise du 11 β ,14 β -dihydroxyméthylestrone **13** (figure 2). On peut noter que cette synthèse utilise également la condensation catalysée par l'éthylènediamine du nitrométhane avec la 6-méthoxytétralone, une cétone aromatique notoirement peu réactive. Le composé nitré allylique **10** ainsi formé est ensuite engagé dans une réaction de Mannich pour fournir le composé **11** possédant tous les atomes de carbone nécessaires à la synthèse de la cible finale **13**. Il est intéressant de noter que le passage **11** à **12** représente une isomérisation ionique inédite du groupe nitro.

La seconde transformation est la formation de lactones allyliques par solvolysé de dérivés nitrés allyliques portant un groupe ester proche. Ainsi, le simple chauffage du composé **14** dans l'acide acétique aqueux engendre la lactone **15** (figure 3). Cette dernière sert de point de départ vers la cyclohepténone **17**, par réarrangement de Claisen de l'intermédiaire **16**, ou plus loin vers le cyclohexadiénecarboxylate **18** par l'application d'une variante du réarrangement de Favorskii. Notre synthèse de lactones allyliques est convergente et flexible. Les précurseurs s'obtiennent par simple addition de Michael d'un nitroalcène sur un acrylate et les substituants peuvent facilement être variés.

Une nouvelle synthèse d'alcynes [4]

Au milieu des années 1980, S. Abidi, travaillant dans le service des Eaux et Forêts américain, découvre par hasard une réaction extraordinaire. Le traitement de terpènes possédant un motif isopropylidène par un mélange de nitrite de sodium et d'acide acétique conduit à un alcyne **19** avec une perte formelle d'une molécule de méthane (figure 4) ! Les rendements généralement élevés revendiqués par Abidi (98 % de l'alcyne correspondante dans le cas du géraniol) n'ont jamais pu être reproduits, mais la réaction est bien réelle. Elle conduit en fait à un mélange complexe où l'alcyne est présent à hauteur de 15 à 30 %. E.J. Corey et son équipe, qui ont étudié cette transformation plus en détail, ont pu isoler un intermédiaire-clé qui s'est avéré être le dérivé nitré allylique **20**. Cela nous a permis de formuler un mécanisme plausible différent, mais complémentaire de celui proposé par Corey (pour un compte rendu plus complet, le lecteur pourra consulter la référence [4]).

Cependant, l'examen des structures hypothétiques éventuellement impliquées dans la réaction d'Abidi nous a mis sur la voie d'une autre synthèse d'alcynes autrement plus puissante. Elle utilise un β -cétol comme matière première et passe par la nitrosation de l'isoxazolinone **21**, présente en général sous forme de tautomères **21a** et **21b** (figure 5). Il est nécessaire d'ajouter du sulfate de fer au

milieu réactionnel pour engendrer un flux continu d'oxyde nitrique et bloquer ainsi une réaction radicalaire parasite. Cette transformation est d'une grande généralité à cause du

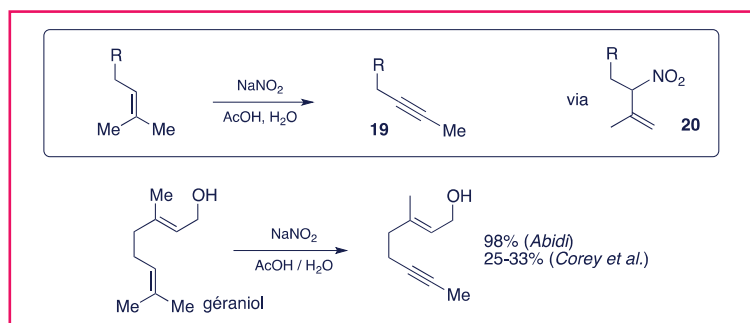


Figure 4.

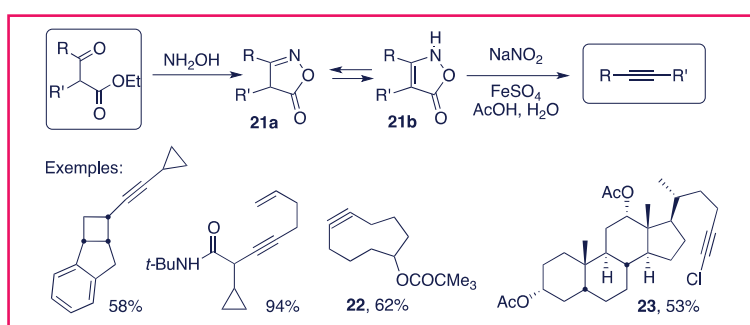


Figure 5.

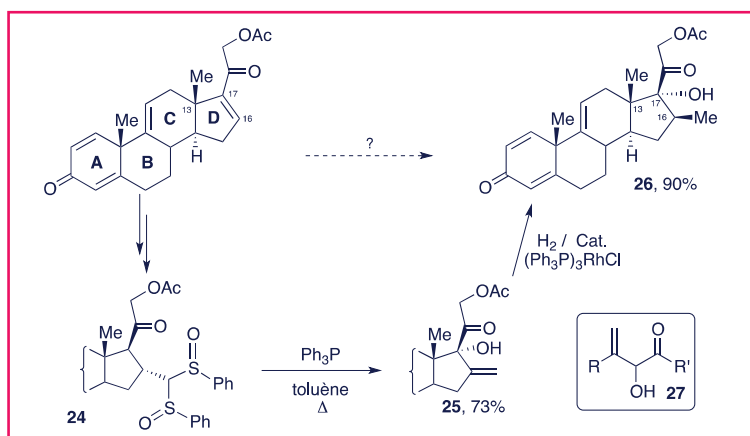


Figure 6.

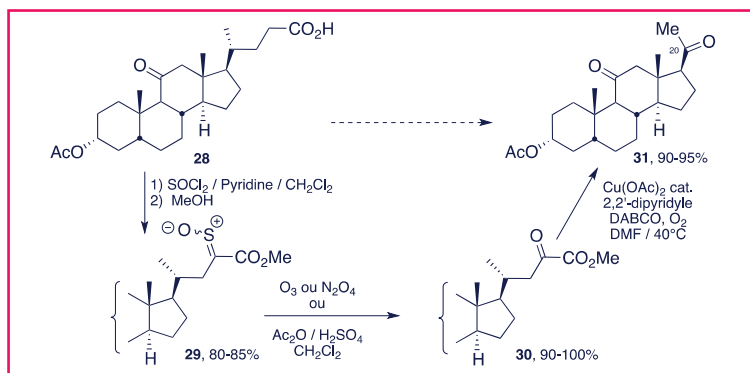


Figure 7.

large panel de précurseurs disponible grâce à la richesse de la chimie des β -cétoesters et des isoxazolinones. La synthèse de cycloalcynes (e.g. **22**) mérite d'être soulignée, car la plupart des méthodes classiques conduisent fréquemment à un mélange inséparable d'alkyne et d'allène. Les alcynes terminaux ne sont pas directement accessibles par cette voie, mais il est possible par contre d'obtenir des 1-chloroalcynes (e.g. **23**) qui peuvent ensuite être réduits en alcynes vrais.

Des acides biliaires aux trifluorométhylcétones [5]

L'industrie est une source inépuisable de problèmes de synthèse organique intéressants et importants. Les difficultés rencontrées par les collègues industriels mettent en exergue les lacunes dans la méthodologie existante et constituent autant de sujets de recherche pour les chimistes universitaires. Les solutions à ces obstacles, quand elles sont trouvées, donnent l'immense satisfaction d'une applicabilité immédiate. Nous avons eu la chance de collaborer étroitement avec l'industrie chimique et pharmaceutique, ce qui nous a donné l'occasion de nous atteler à la résolution de problèmes de synthèse que nous n'avions pas envisagés au départ. Nous avons eu aussi le bonheur de constater que les solutions ont parfois débordé du cadre initial pour se révéler être d'une portée beaucoup plus vaste. Un bel exemple est fourni par le problème de l'introduction d'un méthyle en position 16β des corticostéroïdes avec la contrainte de garder intacte la diénone croisée présente dans le cycle A (figure 6). La solution qui a finalement émergé repose sur une réaction originale du bis-sulfoxyde **24**. Par chauffage en présence de triphénylphosphine, ce composé est converti en une étape en 16-méthylène-17 α -hydroxystéroïde **25**. Une hydrogénation ménagée grâce au catalyseur de Wilkinson fournit le 16 β -méthylcorticostéroïde **26** désiré. Cette nouvelle transformation en cascade des bis-sulfoxydes constitue en réalité une approche assez générale aux structures de type β -méthylidène- α -hydroxycétones **27**. Ces motifs, peu accessibles par ailleurs, sont d'une grande utilité dans la synthèse de produits naturels.

Un autre casse-tête, toujours dans le domaine des stéroïdes, a été de trouver un moyen efficace pour dégrader la chaîne latérale des acides biliaires et arriver au squelette des prégnanes. Le procédé de Meystre-Miescher précédemment développé par l'industrie était très performant, mais utilisait des réactifs chers (PhMgBr , NBS) et écologiquement de moins en moins tolérés (CrO_3). La voie que nous avons trouvée exploite une transformation découverte par hasard à Roussel-Uclaf (figure 7). Le traitement de l'acide biliaire **28** par le chlorure de thionyle en présence de pyridine puis par le méthanol conduit à la sulfine **29** et non au simple ester méthylique comme attendu. Nous avons alors mis au point plusieurs méthodes pour convertir cette sulfine en cétoester **30**, et ce dernier a pu être dégradé en une étape en prégnénone **31** par une cascade originale ionique-radicalaire impliquant une oxydation à l'air en présence de quantités catalytiques d'un complexe de cuivre(II) et d'une base organique faible.

Chaque étape dans cette séquence courte et efficace présente un intérêt mécanistique et synthétique. Pour l'étape conduisant à la sulfine **29**, il nous a semblé que le

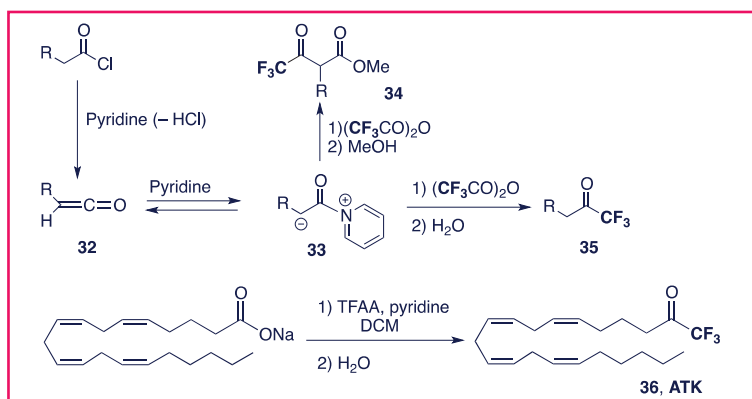


Figure 8.

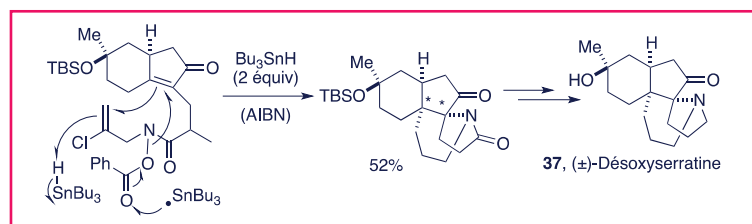


Figure 9.

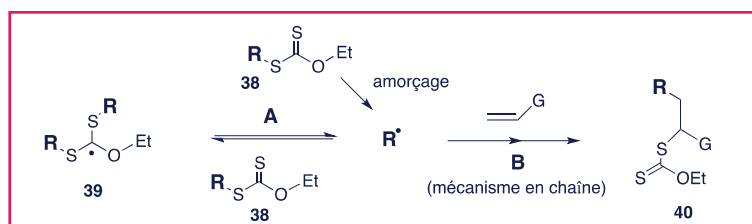


Figure 10.

processus passait par l'intermédiaire d'un cétène **32**, dont la faible nucléophilie était exaltée par l'addition de pyridine pour former la bétaine **33** (figure 8). La capture de cette dernière par le chlorure de thionyle fournirait ainsi la sulfine observée. Nous avons alors imaginé qu'en remplaçant le chlorure de thionyle par un autre électrophile puissant, en l'occurrence l'anhydride trifluoroacétique, nous pourrions modifier le cours de la réaction et obtenir, après méthanolyse ou hydrolyse et décarboxylation, un trifluorométhylcétone **34** ou une trifluorométhylcétone **35** respectivement (figure 8). Cela s'est effectivement réalisé et cette procédure est devenue l'une des voies les plus populaires pour la synthèse de trifluorométhylcétones à partir d'acides carboxyliques. Les chimistes de Merck Frosst l'ont utilisée pour accéder à la trifluorométhylcétone **36** issue de l'acide arachidonique (figure 8). Ce composé, jusqu'alors inaccessible à cause de la fragilité du substrat, s'est révélé un inhibiteur réversible très puissant d'une phospholipase humaine. Il est maintenant commercialisé par Cayman Chemical sous la dénomination ATK (« arachidonyl trifluoromethyl ketone »). Par ailleurs, notre synthèse de trifluorométhylcétone a été appliquée à Boehringer-Ingelheim sur une échelle supérieure à 300 kg lors de la préparation d'un principe actif.

Radicaux azotés : création et capture [6]

L'étude des réactions radicalaires occupe une grande partie de nos recherches. Elle est répartie suivant quatre

axes principaux : a) la chimie des radicaux centrés sur l'oxygène et l'azote ; b) le transfert dégénératif des xanthates et autres dérivés souffrés analogues ; c) les processus basés sur la fragmentation des radicaux sulfonyles ; et d) la création de radicaux par transfert monoélectronique à partir du nickel métallique. Faute d'espace, nous ne discuterons très brièvement que les radicaux azotés et la chimie des xanthates.

Comparativement aux radicaux carbonés, les radicaux azotés ont été peu étudiés et exploités en synthèse organique. La cause principale de ce manque d'intérêt réside dans le faible nombre de méthodes permettant de les créer dans des conditions compatibles avec des molécules complexes et fragiles. Pour pallier cette situation, nous avons, au fil des années, mis au point une bonne douzaine de voies d'accès à ces espèces réactives en tirant profit de la faiblesse relative des liaisons simples azote-soufre, azote-oxygène et azote-azote. Nous avons ainsi pu engendrer et capturer par des réactions de cyclisation ou de fragmentation divers radicaux azotés : iminyles, amidyles, carbamyles, amidinyles, etc. L'utilité de ces espèces a été illustrée par la synthèse totale de quelques alcaloïdes dont la (-)-dendrobine, le γ -lycorane, l'aspidospermidine et la fortucine. La cascade radicalaire de la figure 9 constitue l'étape-clé de la synthèse très courte (dix étapes) de la desoxyserattine **37**. Elle souligne la rapidité avec laquelle la complexité structurale peut être atteinte : deux cycles et deux centres quaternaires adjacents sont créés d'un coup de manière complètement diastéréosélective.

Transfert dégénératif des xanthates : approche puissante pour la création de liaisons carbone-carbone [7]

L'étude de la chimie radicalaire des xanthates et autres dérivés dithiocarbonylés constitue de loin l'axe le plus important de nos recherches. Nous y sommes arrivés suite à une petite controverse concernant le mécanisme exact de la désoxygénation de Barton-McCombie [8]. Les expériences mécanistiques qui ont été réalisées dans ce contexte ont attiré notre attention sur le potentiel synthétique de la rupture de la liaison C-S dans un xanthate, contrairement à la réaction de Barton-McCombie où l'on cherche à fragmenter la liaison C-O. Cela nous a conduits entre autres à concevoir un processus d'addition radicalaire sur un alcène accompagné par le transfert du groupe xanthate résumé de façon très simplifiée dans la figure 10.

Ce processus possède de multiples avantages et des subtilités qui ne pourront pas être discutés ici, mais deux propriétés sont importantes pour la compréhension de la suite :

- La réaction du radical $R\cdot$ avec son précurseur, le xanthate **38**, est réversible et dégénérée. Le radical $R\cdot$ est donc continuellement recréé à partir de l'adduit **39**, ce qui lui confère une durée de vie effective relativement longue lui permettant de réagir même avec un alcène non activé. Le transfert dégénératif des xanthates et des composés dithiocarbonylés apparentés constitue en fait une solution simple mais remarquablement puissante au problème difficile de la création d'une liaison C-C sur un alcène ordinaire peu réactif de manière *intermoléculaire*.
- Le produit d'arrivée **40** est aussi un xanthate, ce qui permet de réaliser une seconde addition radicalaire, voire

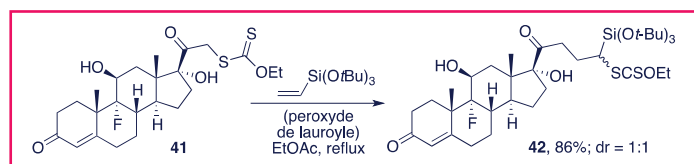


Figure 11.

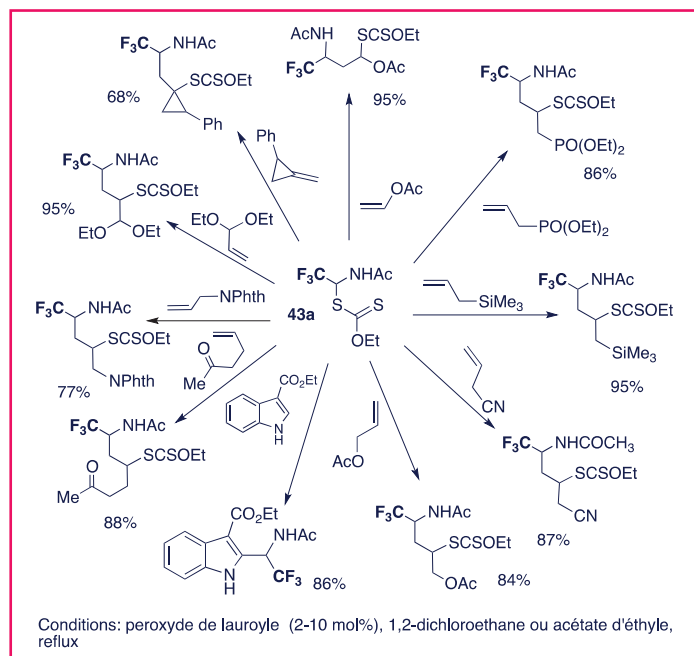


Figure 12.

des polymérisations radicalaires contrôlées (procédé RAFT-MADIX décrit plus loin). La présence du xanthate constitue aussi une entrée vers la chimie non radicalaire immensément riche du soufre.

L'exemple de la *figure 11* mettant en jeu le xanthate **41** témoigne de la possibilité de créer des liaisons C-C même sur des structures très complexes. Le résultat correspond globalement à l'alkylation d'une cétone qui, dans ce cas, serait en effet extrêmement difficile à réaliser par des voies ioniques classiques. L'adduit **42** est particulièrement intéressant à cause de l'importance des trialkoxysilanes dans la science des matériaux : formation de sol-gels ; modification des surfaces, surtout de la silice et des oxydes métalliques ; fabrication de catalyseurs supportés, etc.

La possibilité d'effectuer des additions intermoléculaires sur des alcènes activés ou non associée à la tolérance des processus radicalaires pour de nombreux groupes fonctionnels, et surtout pour les groupes polaires, ouvre un accès à une pléthore de structures richement fonctionnalisées. Cet aspect est illustré par les exemples d'addition du xanthate **43a** sur une variété d'alcènes rassemblés dans la *figure 12*. Les adduits peuvent à leur tour servir de point de départ pour une multitude de transformations ioniques ou radicalaires. On peut noter la convergence, l'économie en atomes, et le faible coût des matières premières et des réactifs. Parmi les exemples de la *figure 12*, le cas de l'addition sur l'indole-3-carboxylate est particulier car, contrairement aux autres transformations, la réaction nécessite une quantité stœchiométrique de peroxyde pour restaurer l'aromaticité du cycle indolique suite à l'addition radicalaire.

Le xanthate **43a** est un xanthate parmi plus de deux cents testés par notre équipe et par d'autres. Certains des

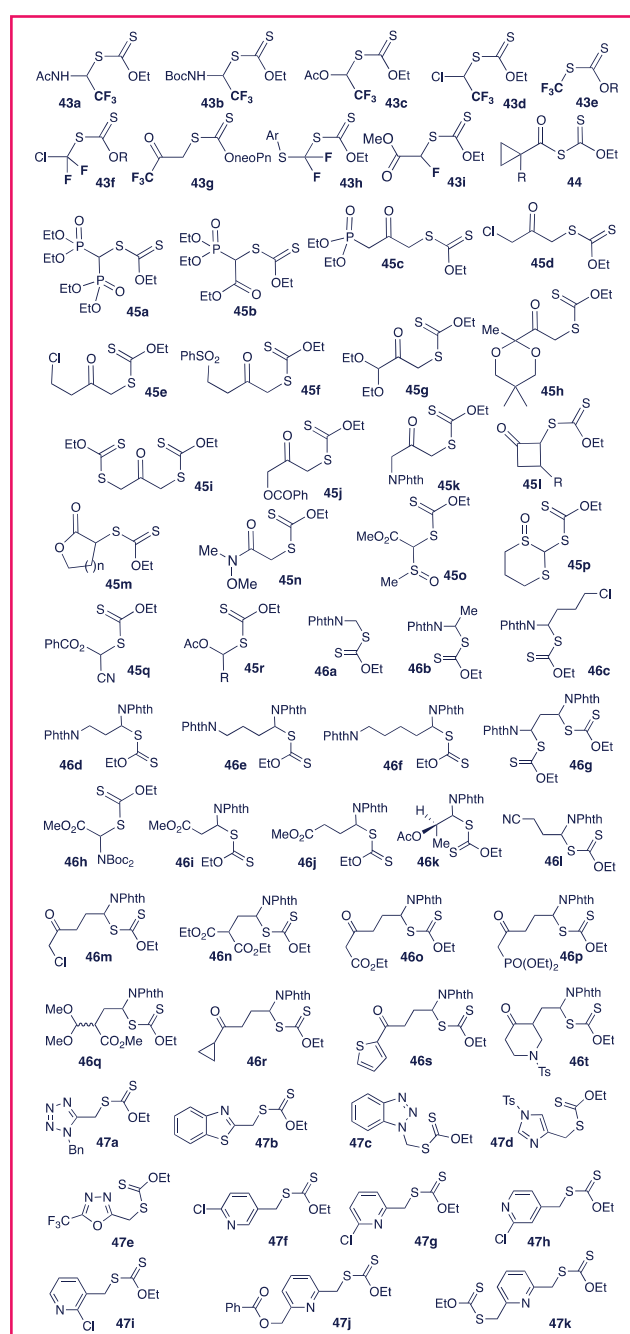


Figure 13.

plus intéressants ont été rassemblés dans la *figure 13*. Les xanthates **43a-h** sont des précurseurs de radicaux fluorés et incluent des sources de radicaux trifluorométhyles (**43e**) et trifluoroacétonyles (**43g**). Le xanthate **44** est un exemple de S-acyle xanthate, source dans ce cas de radicaux cyclopropylcarbonyles. Les S-acyles xanthates, de couleur jaune, permettent d'engendrer toutes sortes de radicaux acyles par simple irradiation par la lumière visible.

Les xanthates **45a-r** portent différents groupes fonctionnels, en particulier des cétones, qui sont au cœur de la synthèse organique. Le xanthate **45c**, par exemple, permet de réaliser une réaction radicalaire d'un côté de la cétone et une condensation de type Horner-Wadsworth-Emmons de l'autre. Nous l'avons utilisé dans la synthèse totale de certaines xestamines, membres d'une famille d'alcaloïdes marins. Le xanthate **45d** est aussi digne d'intérêt, car il sert à

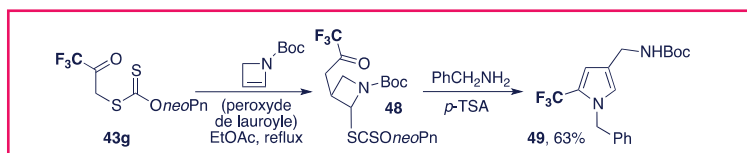


Figure 14.

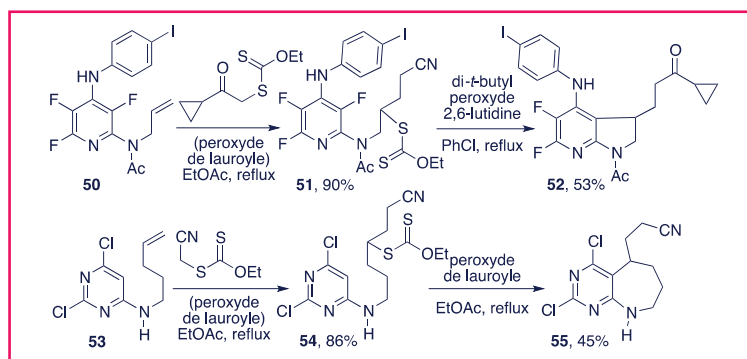


Figure 15.

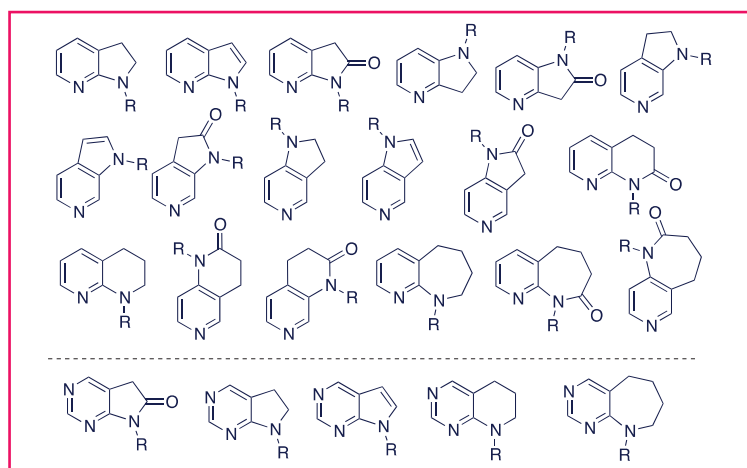


Figure 16.

introduire une α -chlorocétone, pourtant très réactive. Les α -chlorocétones constituent des substrats-clés dans un bon nombre de synthèses classiques d'hétéroaromatiques (réactions de Chichibabin, de Hantzsch, de Feist-Bénary, de Gastaldi et de Rapp-Stoermer, entre autres). Le xanthate **45n** porte un amide de Weinreb et les xanthates **45p** et **45q** autorisent l'introduction finale d'un aldéhyde, d'un acide carboxylique, d'un alcool, voire d'un simple méthyle.

Les réactifs **46a-t** contiennent une amine protégée au pied du xanthate. Leur addition sur divers alcènes fournit des amines plus ou moins complexes, très laborieuses à obtenir par ailleurs. Le xanthate **46a** est le plus simple de la famille et apporte l'équivalent de la méthylamine sur l'alcène partenaire. D'autres substituants peuvent être présents, comme par exemple un simple méthyle (**46b**), un chlore (**46c**) ou une autre amine (**46d-g**). Les xanthates **46h-j** introduisent des acides α -, β -, ou γ -aminés sous forme protégée ; d'autres (**46k-t**) contiennent diverses fonctions, comme des cétones, des nitriles, des esters, des phosphonates, etc. Une fois l'amine libérée, elle peut réagir avec le ou les autres groupes présents pour former des structures azotées hétérocycliques variées. Enfin, les xanthates peuvent aussi servir à introduire un noyau hétéroaromatique : un tétrazole (**47a**), un benzo-

thiazole (**47b**), un benzotriazole (**47c**), un imidazole (**47d**), un oxadiazole (**47e**), voire une pyridine (**47f-k**).

L'addition d'un xanthate fonctionnel sur un alcène lui-même fonctionnalisé suivie de la modification des paramètres expérimentaux (température, pH, etc.) ou de l'adjonction d'un réactif externe permet de faire réagir les différents groupes présents entre eux de manière infiniment variée. La synthèse expéditive du trifluorométhyl pyrrole **49** décrite dans la figure 14 illustre ces propos.

Sur un autre plan, l'allongement de la durée de vie des radicaux issus de xanthates permet souvent de surmonter les cinétiques relativement lentes des cyclisations radicalaires sur les noyaux aromatiques ou hétéroaromatiques. Il est cependant nécessaire pour ce type de réactions d'employer le peroxyde en quantités stœchiométriques, car il sert à la fois d'amorce pour engendrer les radicaux et d'oxydant du radical adduit pour restaurer l'aromaticité temporairement perdue lors de l'étape de cyclisation. Cette approche complète les processus ioniques, telle la réaction de Friedel-Crafts, qui échouent souvent dans le cas des noyaux aromatiques pauvres en électrons comme les pyridines et les pyrimidines. Les deux exemples de la figure 15 sont illustratifs. On remarque que les étapes d'addition sur les oléfines de départ **50** et **53**, pourtant *intermoléculaires*, sont nettement plus efficaces que les cyclisations des adduits **51** et **54** conduisant à l'azaindoline **52** et à la diazabenzazépine **55**.

Dans le cas de l'azaindoline **52**, la cyclisation procède par une substitution *ipso* d'un atome de fluor. Ce processus est extrêmement rare, à cause de la solidité de la liaison carbone-fluor et de la difficulté à la scinder par homolyse. Ceci étant, la présence du fluor n'est pas nécessaire pour effectuer des cyclisations radicalaires sur le noyau pyridinique. Nous avons pu effectivement réaliser un grand nombre de ces cyclisations et obtenir ainsi toutes sortes de composés pyridiniques et pyrimidiniques bicycliques. Ces structures, présentées de façon générique dans la figure 16, sont peu accessibles par d'autres voies, bien que très recherchées par l'industrie pharmaceutique et agrochimique.

La liaison carbone-oxygène est aussi une liaison généralement très solide et difficile à fragmenter par homolyse. Il est donc possible d'engendrer un radical sur un carbone adjacent à un alcool, à un éther, ou à un ester sans crainte d'une β -scission. D'où l'importance de la chimie radicalaire dans le domaine des hydrates de carbone qui contiennent des fonctions alcools, éthers et esters en abondance. Nous avons pu montrer que la conversion d'un alcool en dérivé 2-fluoro-6-pyridinyloxy le transformait en un groupe partant au sens radicalaire du terme. Cela présente un intérêt synthétique considérable, car chaque alcool allylique devient alors un agent allylant radicalaire potentiel. Associée à la chimie des xanthates, cette stratégie pour la synthèse d'alcènes offre une flexibilité extrême. Les deux transformations de la figure 17 sont tirées d'une multitude d'autres exemples. Ainsi, l'addition-fragmentation du xanthate **46h** sur le composé **56a** ($X = H$) conduit à l'oléfine **57** de géométrie (*E*) portant un motif acide aminé masqué. Une addition-fragmentation similaire sur l'analogue substitué par une sulfone **56b** ($X = SO_2Ph$) fournit l'oléfine (*E*) **58** où les groupes les plus volumineux, la sulfone et le reste tétrahydrofurannique du sucre, occupent des positions géométriquement opposées. La désulfonylation réductrice par le dithionite suivant le protocole de Marc Julia produit sélectivement l'oléfine **59** de géométrie (*Z*). Il devient donc possible d'accéder à volonté aux deux isomères

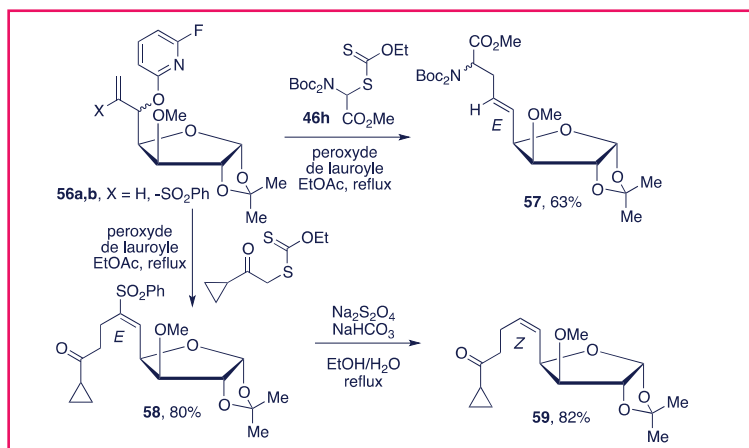


Figure 17.

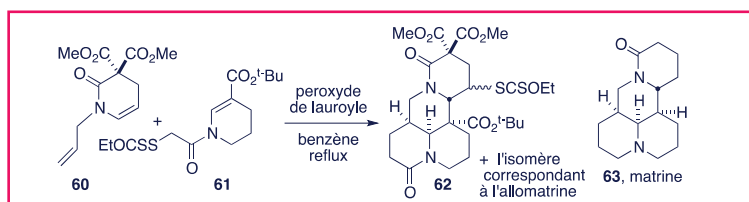


Figure 18.

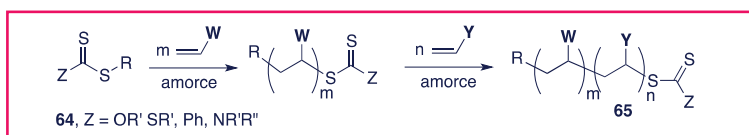


Figure 19.

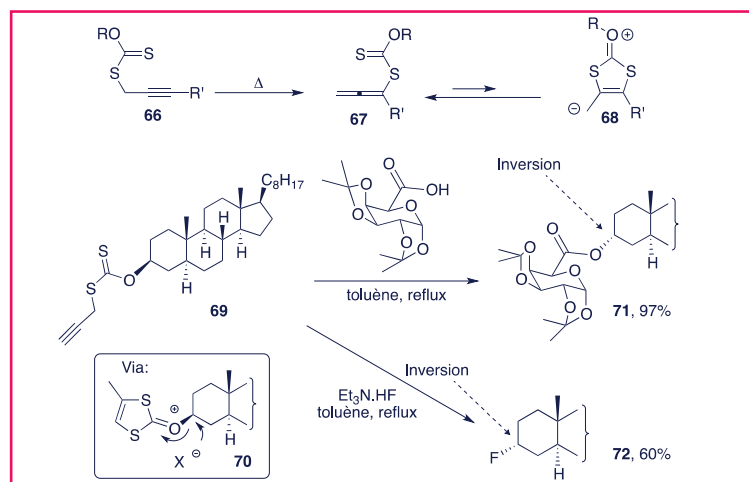


Figure 20.

géométriques d'alcènes hautement fonctionnalisés, simplement par le choix des substituants.

Cette chimie radicalaire des xanthates permet des déconnexions inhabituelles qui entraînent souvent des simplifications considérables des schémas rétrosynthétiques. Par exemple, le squelette tétracyclique de la matrine **63** a été construit en une étape en faisant réagir l'oléfine **60** et le xanthate **61** (figure 18). Deux cycles et quatre liaisons sont créés simultanément pour produire l'adduit **62**, qui a ensuite été transformé en matrine **63** en cinq étapes.

Enfin, le produit d'addition radicalaire étant également un xanthate, il est possible de concevoir des systèmes de poly-

mérisation contrôlée lorsque l'oléfine est un monomère polymérisable. Le principe est illustré de manière simplifiée par la synthèse du copolymère diblocs générique **65** (figure 19). Le processus peut évidemment être répété pour accéder à des triblocs, quadriblocs, etc. Cette approche permet de bâtir toutes sortes d'architectures polymères tout en contrôlant la distribution des poids moléculaires (ou polydispersité ; on arrive dans certains cas favorables à des valeurs proches de la théorie). Nos travaux sont en fait à la base des technologies de polymérisation radicalaire contrôlée RAFT (**64**, $Z \neq OR'$) et MADIX (**64**, $Z = OR'$) dont les brevets sont parmi les plus cités cette dernière décennie, tous domaines scientifiques confondus. Les retombées pratiques seront sans doute considérables, vu l'intérêt que cette technologie a suscité dans des dizaines de laboratoires universitaires et industriels dans le monde (plus de 3 500 publications et plusieurs centaines de brevets depuis le dépôt des premiers brevets maîtres en 1997) [9].

Le procédé RAFT-MADIX est d'une grande flexibilité, facile à mettre en œuvre et à l'échelle. Il est compatible avec pratiquement tous les monomères industriels et ne nécessite pas de réacteurs spécifiques. En modifiant les fonctions **W** et **Y** sur les monomères et la structure du polymère, on peut forger des matériaux nouveaux aux propriétés physico-chimiques intéressantes et parfois imprévues. Les applications potentielles sont multiples : adhésif ; traitement des surfaces, des fibres, des cuirs (hydrofugeage, antigriffiti) ; tensioactifs ; cosmétiques ; détergents ; gélifiants et émulsifiants ; peintures et vernis ; lubrifiants ; pneumatiques ; additifs pour les ciments, couchage du papier, etc. L'entreprise Rhodia (maintenant Solvay), avec laquelle nous avons collaboré pour mettre au point le procédé MADIX, commercialise des copolymères diblocs (gamme Rhodibloc[®]) employés principalement dans le traitement de l'eau. La compagnie Lubrizol fabrique par le biais des trithiocarbonates (**64**, $Z = SR'$) des copolymères en étoile (gamme Asteric[®]) qui améliorent nettement les qualités des lubrifiants, utilisés actuellement dans les boîtes de vitesse des voitures haut de gamme.

Conclusions et perspectives

Les xanthates ont été décrits pour la première fois par Zeise en 1822, mais leur chimie est loin d'avoir été complètement épuisée. Au cours de notre travail, nous avons eu l'occasion à plusieurs reprises d'observer des transformations complètement inattendues, et pas seulement au niveau des réactions radicalaires. Nous avons par exemple remarqué qu'un S-propargyle xanthate **66** subissait par chauffage un réarrangement sigmatropique [3,3] pour donner le S-allényle xanthate isomère **67**, et que ce dernier était en équilibre avec une bétaine **68** d'un type nouveau dont la réactivité est extrêmement intéressante. Nous avons ainsi tiré profit de cette observation pour mettre au point une synthèse d'esters, d'halogénures, et autres dérivés à partir des alcools correspondants. Ces transformations, analogues à celles de la réaction de Mitsunobu, s'effectuent avec une inversion de configuration dans le cas des alcools secondaires. La conversion du xanthate de cholestanol **69** en ester **71** et en fluorure **72** avec une nette inversion du carbone secondaire dans les deux cas est représentative. Une fois protonée, la bétaine devient effectivement un excellent groupe partant (cf. **70**) (figure 20).

Nous ne pouvons dans un article de cette nature que présenter de manière superficielle une infime partie du travail accompli au cours du quart de siècle écoulé. La chimie des xanthates représente à elle seule plus de cent cinquante publications émanant de notre équipe ! Nous espérons cependant avoir réussi à donner une idée de notre recherche et notre façon de l'aborder.

« *Je cherche à comprendre* » disait Jacques Monod. Nous avons, à notre modeste échelle, cherché à comprendre les mécanismes réactionnels avec suffisamment de profondeur et de finesse pour pouvoir concevoir des réactions utiles pour le chimiste organicien. Cette approche, qui mêle exploration et travail de détective, est non seulement intellectuellement satisfaisante et stimulante, mais aussi très ludique et jamais routinière. La seule frustration est le manque de temps et de moyens pour pouvoir aller plus loin. Dans toutes les allées de la chimie dans lesquelles nous nous sommes aventurés, il reste des recoins qui n'ont pas été examinés et des questions encore sans réponse pour le moment. Il reste aussi de nombreuses allées dans lesquelles nous aurions aimé nous enfoncer mais qu'il ne nous sera pas possible d'explorer. Le mot de la fin doit sans doute revenir à Michel de Montaigne, un des plus grands penseurs de tous les temps : « *Je veux que la mort me trouve plantant mes choux, mais nonchalant d'elle, et encore plus de mon jardin imparfait.* »

Les auteurs expriment leur profonde reconnaissance à leurs collaborateurs, stagiaires, doctorants et post-docteurs. Leur talent, leur dévouement et leur enthousiasme sont pour beaucoup dans l'aboutissement de ces projets. Ils remercient également leurs collègues industriels pour les échanges nombreux et fructueux, ainsi que les organismes qui ont généreusement financé leur laboratoire.

Références

- [1] Zard S.Z., Some aspects of the chemistry of nitro compounds, *Helv. Chim. Acta*, **2012**, *95*, p. 1730.
- [2] Cette réaction est basée sur les travaux antérieurs du Pr Ulrich Schöllkopf, décédé en 1998. Il serait donc plus équitable de nommer cette synthèse de pyrroles la réaction de Schöllkopf-Barton-Zard. Cette correction commence à être adoptée : A. Hassner, I. Namboothiri, *Organic Syntheses Based on Name Reactions: A Practical Guide to 750 Transformations*, Elsevier, **2011**.
- [3] Dumez E., Durand A.-C., Guillaume M., Roger P.-Y., Faure R., Pons J.-M., Herbet G., Dulcère J.-P., Bonne D., Rodriguez J., *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, p. 12470.
- [4] Zard S.Z., New syntheses of alkynes: a tale of serendipity and design, *Chem. Commun.*, **2002**, p. 1555.
- [5] Zard S.Z., The art of the soluble: synthetic problems from industry as a springboard for the discovery of new chemical reactions. A personal account, *Synlett*, **2009**, p. 333.
- [6] Zard S.Z., Recent progress in the generation and use of nitrogen-centred radicals, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, p. 1603.
- [7] Quiclet-Sire B., Zard S.Z., Fun with radicals: some new perspectives for organic synthesis, *Pure & Appl. Chem.*, **2011**, *83*, p. 519.
- [8] Zard S.Z., The genesis of the reversible radical addition-fragmentation-transfer of thiocarbonylthio derivatives from the Barton-McCombie deoxygenation: a brief account and some mechanistic observations, *Aust. J. Chem.*, **2006**, *59*, p. 663.
- [9] a) Corpart P., Charmot D., Biadatti T., Zard D., Michelet D., Brevet WO 9858974, 1998 (*Chem. Abstr.*, **1999**, *130*, 82018) ; b) Le T.P., Moad G., Rizzardo E., Thang S.H., Int. Patent 9801478 (*Chem. Abstr.*, **1998**, *128*, 115390) ; c) *Handbook of RAFT Polymerization*, C. Barner-Kowollik (ed.), Wiley-VCH, **2008**.



B. Quiclet-Sire

Béatrice Quiclet-Sire est chargée de recherche et Samir Z. Zard, directeur de recherche et professeur à l'École Polytechnique, Laboratoire de Synthèse Organique, UMR 7652, Palaiseau*.



S.Z. Zard

* Laboratoire de Synthèse Organique, UMR 7652 CNRS/École Polytechnique, Route de Saclay, F-91128 Palaiseau.
Courriels : samir.zard@polytechnique.edu ; beatrice.sire@polytechnique.edu

La Division Chimie organique de la SCF

Au sein de la Société Chimique de France (SCF), la Division Chimie organique (DCO) représente des domaines thématiques particulièrement variés, ce qu'illustrent les articles de ce numéro spécial qui montre que la chimie organique occupe une place stratégique au cœur des évolutions de la chimie contemporaine, souvent multidisciplinaire.

La DCO, présente au Conseil d'administration de la SCF, est pilotée par un Bureau (président, vice-président, secrétaire, trésorier, chargé de communication et membres) élu par les membres de la division, actuellement au nombre d'environ 1 300.

Son rôle consiste à **promouvoir la chimie organique dans toute sa diversité** auprès des scientifiques, mais aussi du grand public :

- Elle attribue chaque année des prix de thèse, des prix chercheur et enseignant-chercheur et le prestigieux prix de la division. Elle sélectionne et propose des candidats à la SCF pour les grands prix nationaux et binationaux, ainsi que pour la nomination de membres distingués junior et senior.
- Elle organise annuellement deux à trois journées scientifiques à Paris et en Province accueillant chacune environ 250 personnes, et tous les trois ans un grand congrès international (jusqu'à 1 000 participants). Au cours de ces manifestations, des conférenciers de renommée mondiale interviennent aux côtés des lauréats des prix de la DCO et des prix nationaux et internationaux de la SCF. Environ 80 étudiants en thèse et postdoc ainsi que des chercheurs en début de carrière présentent également des communications orales et près de 400 posters sont affichés.
- La DCO est également active au niveau européen où elle représente les chimistes organiciens français auprès de l'EuChemS, en sélectionnant par exemple les participants nationaux au « Young Investigator Workshop ».
- Enfin, elle soutient financièrement une dizaine de congrès scientifiques par an.

• www.societechimiquedefrance.fr/1/chimie-organique-11.html

Le fluor en chimie organique : une montée en puissance

Thierry Billard, Emmanuel Magnier et Jean-Pierre Vors

Résumé L'atome de fluor est exceptionnel tant les propriétés conférées aux molécules par sa présence sont intéressantes. En quelques années, l'introduction douce et sélective d'un ou de plusieurs atomes de fluor à l'aide de réactifs stables et non toxiques a connu un essor remarquable. Cet article décrit les avancées récentes en listant tour à tour les méthodes de fluoration, de trifluorométhylation, l'imagerie médicale du fluor 18 et se termine par les applications en sciences du vivant.

Mots-clés Fluor, trifluorométhylation, TEP, médicaments, agrochimie.

Abstract Fluorine in organic chemistry: gaining momentum

The fluorine atom is remarkable since properties conferred by its presence in molecules are of great interest. During recent years, the smooth and selective introduction of one or several fluorine atoms with non-toxic and stable reagents has grown exponentially. This article describes the new reactions and reagents and particularly the mono- and perfluoroalkylation methods, the medical imagery by fluorine-18 and ends by the applications in life sciences.

Keywords Fluorine, trifluoromethylation, PET, drugs, agrochemistry.

Le fluor occupe une place très particulière dans la classification périodique et dans le cœur des chimistes. Il possède en effet une double particularité. Sa présence modifie profondément les propriétés (stériques, électroniques, conformationnelles, physico-chimiques...) des molécules et la faible polarisabilité de la liaison C-F confère une certaine inertie chimique. L'ensemble de ces caractéristiques a permis des progrès considérables, souvent méconnus, dans la vie quotidienne (réfrigération, matériaux et polymères hydrophobes, sels pour batteries, cristaux liquides, produits de santé). Mais son introduction dans les composés organiques est un des challenges les plus ardues de la chimie organique. Des développements récents, nombreux et remarquables ont permis de « démocratiser » la chimie du fluor, jusqu'ici « réservée » à des laboratoires spécialisés. Cet article ne peut, en aucun cas, prétendre à être complet ou exhaustif tant la littérature récente est abondante mais présente les résultats les plus marquants. Pour les lecteurs désireux d'aller plus loin, quelques revues récentes sont proposées dans les références.

L'introduction d'un seul atome de fluor sur une molécule organique est une des plus vieilles réactions de la chimie du fluor et les méthodes de fluoration industrielle des composés aromatiques restent encore assez limitées à la réaction de Balz-Schiemann et à l'échange halogène-fluor (réaction

Halex) [1]. Progressivement, la diversité moléculaire s'est fortement accrue et les réactions de fluoration se sont étendues à des motifs polyfluorés.

Méthodes de monofluoruration

État de l'art des réactifs et méthodes existantes

Récemment, de nouvelles méthodes ont émergé, donnant accès facilement à des molécules monofluorées en série aromatique et aliphatique. En série aliphatique, même si la classique substitution nucléophile avec des ions fluorures – KF, CsF, AgF, fluorure de tétrabutylammonium (TBAF)... – peut conduire à l'obtention de produits monofluorés, des réactifs permettant, entre autres, de substituer un groupement OH par un fluor sont également disponibles et très utilisés ces dernières années : Deoxo-Fluor[®], XtalFluor[®], Fluolead[™], PhenoFluor[™] (figure 1) [2].

Des équivalents de fluor électrophile (« F⁺ ») ont également été développés, permettant en particulier d'introduire un atome de fluor à la place d'hydrogènes acides. Certains de ces réactifs sont également commerciaux : Selectfluor[®], NFSI (N-fluorobenzènesulfonimide), fluoropyridiniums (figure 2) [1, 3-4].

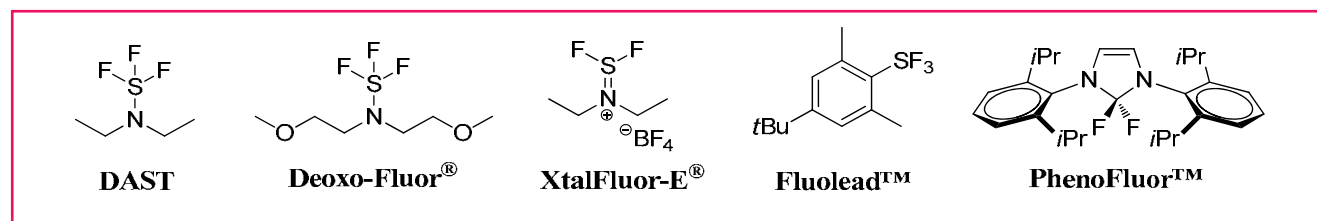


Figure 1 - Réactifs courants de déoxyfluoruration.



Figure 2 - Réactifs courants de fluoration électrophile.

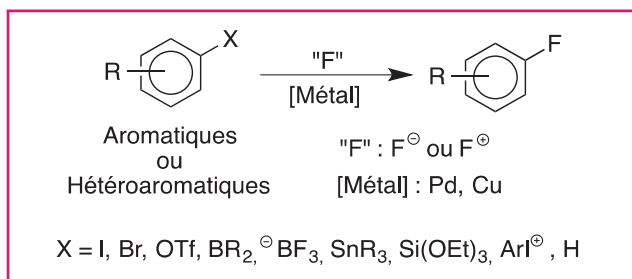


Figure 3 - Fluoration aromatique métallocatalysée.

électrophile (Selectfluor®, NFSI...), soit plus simplement des ions fluorures (CsF, AgF, KF) (figure 3).

Dans ces réactions, le métal favorise la substitution du groupe partant présent sur le noyau aromatique par un atome de fluor via des mécanismes faisant intervenir des complexes C-métallés. À l'issue du processus, le métal est régénéré, ne nécessitant ainsi son utilisation qu'en faible quantité. Ces méthodes sont des alternatives intéressantes aux méthodes de fluoration aromatiques déjà existantes car elles sont régiosélectives et nécessitent des conditions moins drastiques [3, 5-9].

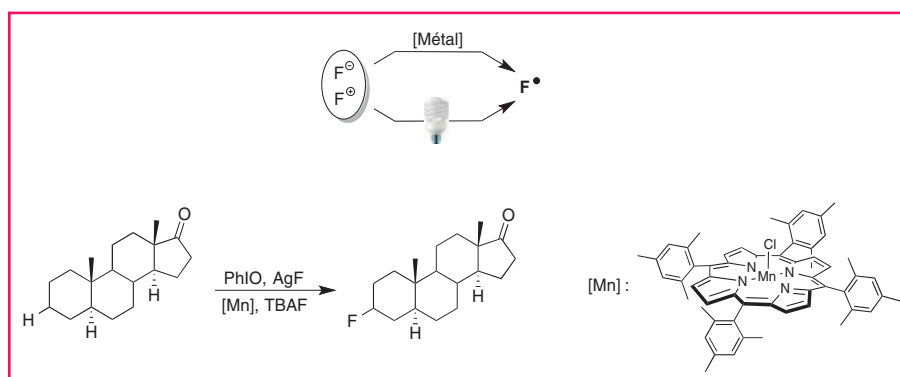


Figure 4 - Fluoration radicalaire.

Méthodes émergentes

La fluoration radicalaire a longtemps été un domaine peu développé du fait des difficultés à générer le radical F•, hormis en utilisant F₂ qui conduit à des réactions difficilement contrôlables et peu sélectives. Cependant, récemment, des méthodes de fluoration radicalaire utilisant des réactifs donneurs de « F• » ou des ions fluorures ont fait leur apparition. Ces réactions sont essentiellement basées sur l'utilisation de catalyseurs métalliques. Des processus photoredox ont également été développés (figure 4). En particulier, cette fluoration radicalaire a pu être utilisée pour réaliser des fluorations de liaisons C_{sp3}-H aliphatiques, non activées, qui jusqu'à présent n'avaient pu être fluorées qu'à partir de F₂ (figure 4) [10-12].

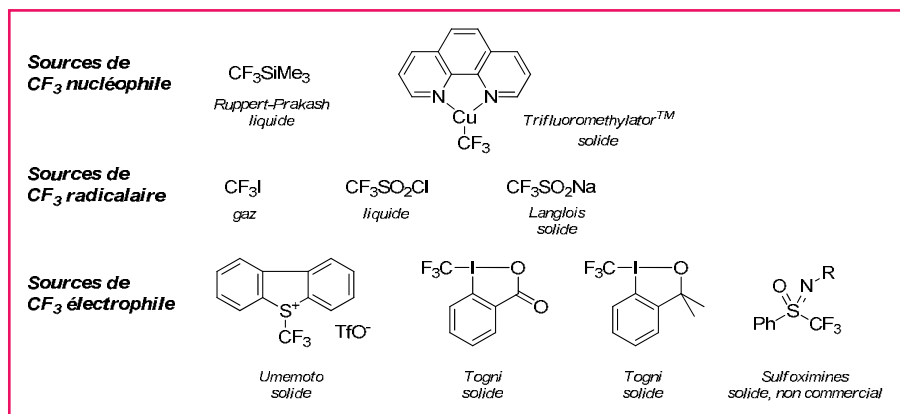


Figure 5 - Principaux réactifs de trifluorométhylation.

Méthodes de trifluorométhylation et de difluorométhylation

Les travaux de la littérature décrivant l'introduction d'un groupe trifluorométhyle sur un atome de carbone croissent de façon exponentielle. Ce phénomène s'explique à la fois par l'invention de nouveaux réactifs stables (ainsi que l'amélioration des voies de synthèse des composés « plus anciens ») et l'apport récent de la chimie organométallique (notamment de la chimie du cuivre et du palladium) [3,13].

Nouvelles méthodes utilisant la catalyse

Les réactions de couplages organométalliques, devenues maintenant classiques en chimie organique, ont trouvé ces dernières années un nouveau champ d'investigation en chimie du fluor. Ainsi des réactions de fluoration, métallocatalysées (Pd, Cu...) de composés aromatiques porteurs des motifs esters boroniques, trifluoroborates, stannanes, silyloxys, triflates, iode, brome, trifluoroborates et iodoniums aromatiques, ainsi que des réactions d'activation C-H, ont été développées en utilisant soit des agents de fluoration

État des lieux des réactifs existants

Les réactifs de trifluorométhylation sont traditionnellement présentés et classés en fonction de leurs propriétés : électrophile, radicalaire et nucléophile (figure 5). Le trifluorométhyltriméthylsilane, réactif de Ruppert-Prakash, est une

des principales sources de CF_3 nucléophile avec le trifluorométhyle cuivre. Ce dernier, longtemps formé *in situ* dans des conditions basiques donc peu tolérantes de nombreux groupes fonctionnels, est maintenant préparé dans des conditions douces et peut être stocké comme le composé commercial, le Trifluorométhylator™. Les composés, précurseurs de CF_3 radicalaire, sont l'iodotrifluorométhane, le trifluorométhane sulfinate de sodium (ou réactif de Langlois) et le chlorure de trifluorométhanesulfonyle. Enfin, les molécules stables capables de délivrer un groupe trifluorométhyle sur des nucléophiles sont les trifluorométhyle sulfoniums (réactif de Umemoto), les composés à base d'iode hypervalent (réactifs de Togni) et les sulfoximines.

Illustration du potentiel de chaque réactif

Le réactif de Ruppert-Prakash permet d'introduire une entité trifluorométhyle nucléophile par réaction avec des dérivés carbonyles ou des imines. L'association de ce composé avec du cuivre conduit à accroître significativement son spectre de réactivité et à former ainsi des liaisons avec des carbones aromatiques, vinyliques, acétyléniques et même aliphatiques de type sp^3 .

La voie radicalaire connaît elle aussi une véritable renaissance grâce à la mise au point de nouvelles méthodes et la (re)découverte de nouveaux réactifs. Ainsi, l'iodotrifluorométhane, le trifluorométhane sulfinate de sodium et le chlorure de trifluorométhanesulfonyle se sont révélés être d'excellentes sources de radicaux CF_3 , capables de réagir avec des dérivés aromatiques et vinyliques.

Enfin, les dérivés sources de CF_3 électrophile (sulfoniums, iode hypervalent, sulfoximines) réagissent avec une très large gamme de nucléophiles carbonés ou d'hétéroéléments, à l'exception des nucléophiles durs. De plus, l'utilisation de la photocatalyse a permis d'employer ces réactifs pour générer des radicaux. De même, leur association avec le cuivre engendre la formation du réactif nucléophile CF_3Cu . Ainsi, ces composés s'avèrent être très polyvalents puisqu'ils sont employés dans les trois approches : nucléophile, radicalaire et bien sûr électrophile.

Évolution vers l'introduction de CF_2H

Le groupe difluorométhyle est également au cœur des préoccupations de nombreux chimistes et sa préparation a bénéficié des progrès des réactifs de trifluorométhylation. En effet, les versions difluorométhylées des réactifs électrophiles (iode hypervalent, sulfoniums et sulfoximines), nucléophiles (difluorométhyltriméthylsilane) et radicalaires (difluorométhylsulfinate de zinc) ont récemment été décrites. Leur réactivité est très proche de leurs analogues trifluorométhylés.

Trifluorométhylation directe d'hétéroatomes

Les motifs OCF_3 et CF_3S figurent parmi les groupements fluorés les plus lipophiles. À ce titre, ils présentent un intérêt dans de nombreuses applications, et en particulier dans le domaine des sciences du vivant où la lipophilie d'une molécule est souvent directement reliée à sa biodisponibilité. L'introduction dans des édifices moléculaires complexes de

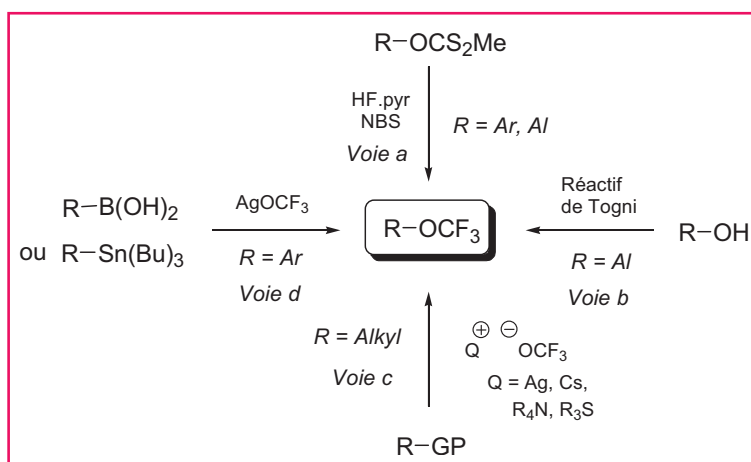


Figure 6 - Principales voies d'accès au groupe OCF_3 .

ces groupes fait l'objet de développements récents résumés ci-après.

Réactions de trifluorométhoxylation

Hormis l'emploi de réactifs onéreux, corrosifs et/ou toxiques, le groupe OCF_3 peut être préparé selon trois approches, faisant appel à des conditions relativement douces (figure 6). La première voie de synthèse (voie a) consiste à construire l'entité trifluorométhyle *via* le traitement d'un xanthate par un acide fluoré fort (HF /pyridine ou HF / Et_3N) et une source de brome (ou d'iode) électrophile [14]. La deuxième approche (voie b) permet de transformer directement les alcools en groupe OCF_3 à l'aide du réactif de trifluorométhylation électrophile de Togni (voir avant « État des lieux des réactifs existants ») [15]. L'introduction nucléophile du OCF_3 est la troisième alternative. La stabilisation de l'anion correspondant par des métaux (Ag ou Cs) ou des cations volumineux a permis de décrire soit l'emploi de ces réactifs comme nucléophiles face à des groupes partants (voie c) en série aliphatique, soit la trifluorométhoxylation d'aromatiques stannylés ou boroniques (voie d) [16].

Réactions de trifluorométhylthiolation

La trifluorométhylthiolation de molécules organiques reste la méthode la plus simple pour l'obtention de molécules portant un motif CF_3S . Récemment, de nouvelles méthodes et nouveaux réactifs ont vu le jour, offrant ainsi aux chimistes organiciens plus de facilités pour greffer ce groupe SCF_3 sur de nombreux substrats (figure 7). En particulier, des réactions de trifluorométhylthiolation métallocatalysées régiosélectives en utilisant l'anion CF_3S^- , dans des conditions douces, ont été développées. Une autre avancée majeure dans ce domaine

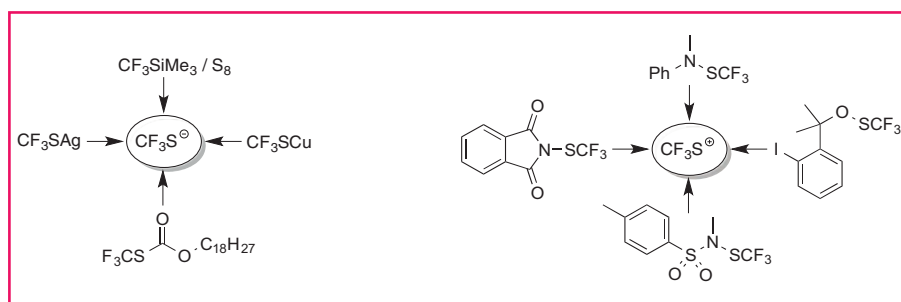


Figure 7 - Réactifs de trifluorométhylthiolation directe.

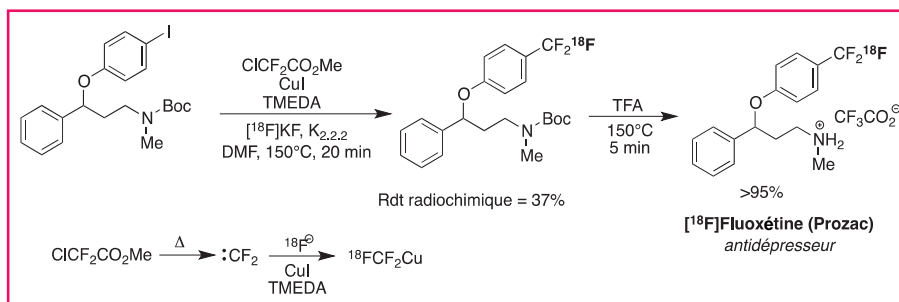


Figure 8 - Nouvelles méthodes de radiofluoration au fluor 18.

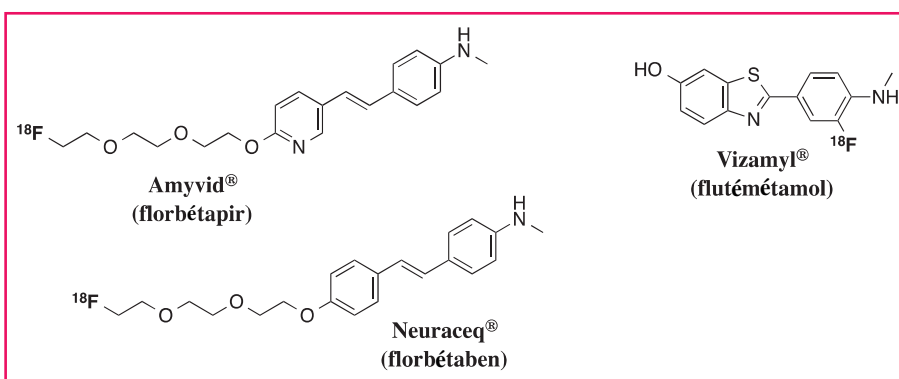


Figure 9 - Radioligands TEP pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

a été le développement de nouveaux réactifs de trifluorométhylthiolation électrophile, faciles à utiliser, susceptibles de remplacer CF_3SCl (réactif gazeux toxique). Ainsi, des trifluorométhanesulfénamides et un composé de type thioperoxyde ont été décrits. Ces réactifs se sont avérés être très efficaces dans de nombreuses réactions avec des électrophiles très variés. Des réactions de couplage métallocatalysées et de C-H activation ont également été mises au point [17].

Molécules marquées au fluor 18 et imagerie médicale

État de l'art et intérêt

La tomographie par émission de positons (TEP) permet de visualiser *in vivo* des phénomènes physiologiques, en utilisant des molécules marquées au fluor 18. Cliniquement, ce type d'imagerie est essentiellement utilisé en oncologie, mais d'autres champs d'applications sont en train d'émerger. Cependant, les méthodes d'introduction du fluor 18 sur les molécules organiques sont pour l'instant limitées à des réactions de substitution avec des ions fluorures ($^{18}\text{F}^-$). En série aromatique, la réaction de substitution nucléophile aromatique ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) nécessite la présence d'un groupement électroattracteur sur le noyau aromatique et restreint la présence de l'atome de fluor aux positions ortho et para. Ces contraintes limitent les possibilités de développement de nouveaux radiotraceurs [18].

Nouvelles méthodes

Ces dernières années ont vu naître un regain d'intérêt pour la radiochimie du fluor 18. Ceci a permis de voir émerger de nouvelles méthodes, directement inspirées des stratégies précédemment décrites, pour radiomarquer des molécules

en des positions difficilement accessibles avec les méthodes classiques déjà existantes [19-20]. La synthèse de molécules trifluorométhylées, dont un des fluors du groupe CF_3 est un fluor 18, a également pu être envisagée. Ceci a permis d'obtenir, par exemple, de la fluoxétine (Prozac®) radio-marquée (figure 8) [21]. Il faut cependant garder à l'esprit que toutes ces nouvelles méthodologies ont encore besoin d'être automatisées afin de pouvoir être utilisées en routine pour la production de divers radiotraceurs utilisables en essai clinique.

Nouveaux radiotraceurs

Même si à ce jour la principale utilisation clinique de l'imagerie TEP est dédiée à l'oncologie, via l'utilisation de $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, ce type d'imagerie commence à apparaître dans la routine clinique des maladies neurodégénératives (Alzheimer...). Ainsi trois radioligands, marqués au fluor 18, pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ont récemment obtenu leur autorisation de mise sur le marché auprès des instances européennes (EMA) et américaines (FDA) : Amyvid® (florbétapir), Vizamyli® (flutémétamol), Neuraceq® (florbétaben) (figure 9) [22].

Applications

Importantes en sciences du vivant

Depuis le premier brevet en 1959 décrivant l'usage favorable de composés fluorés sur la santé dentaire (Knoll A.-G., DE971375), le fluor a parcouru un chemin considérable dans les sciences du vivant pour être aujourd'hui présent dans environ 20 % des produits commerciaux pharmaceutiques [23] et dans 38 % de ceux dédiés à la protection des cultures [24] (figure 10). Par exemple, chez Bayer CropScience, la moitié des produits mis sur le marché ces dix dernières années comporte au moins un atome de fluor.

Nature des groupes, exemples de structures

La diversité des groupes fluorés portés par les molécules bioactives est notable (figure 11). Elle va d'un simple atome de fluor aromatique ou du groupe trifluorométhyle, considérés aujourd'hui comme entités fluorées classiques, à des substituants plus élaborés tels que les groupes trifluorométhoxy, trifluorométhylsulfinyle et difluorométhyle, portés par des hétérocycles ou des carbones chiraux.

L'analyse des groupes fluorés les plus fréquemment rencontrés dans les composés pour la protection des cultures confirme cette tendance [25].

Illustration d'une synthèse à grande échelle d'un intermédiaire clé

À titre d'illustration de la chimie réalisée à grande échelle (plusieurs centaines de tonnes), on peut citer l'engouement récent pour des pyrazoles portant un groupe difluorométhyle en position 3. Ce synthon est présent dans les fongicides à

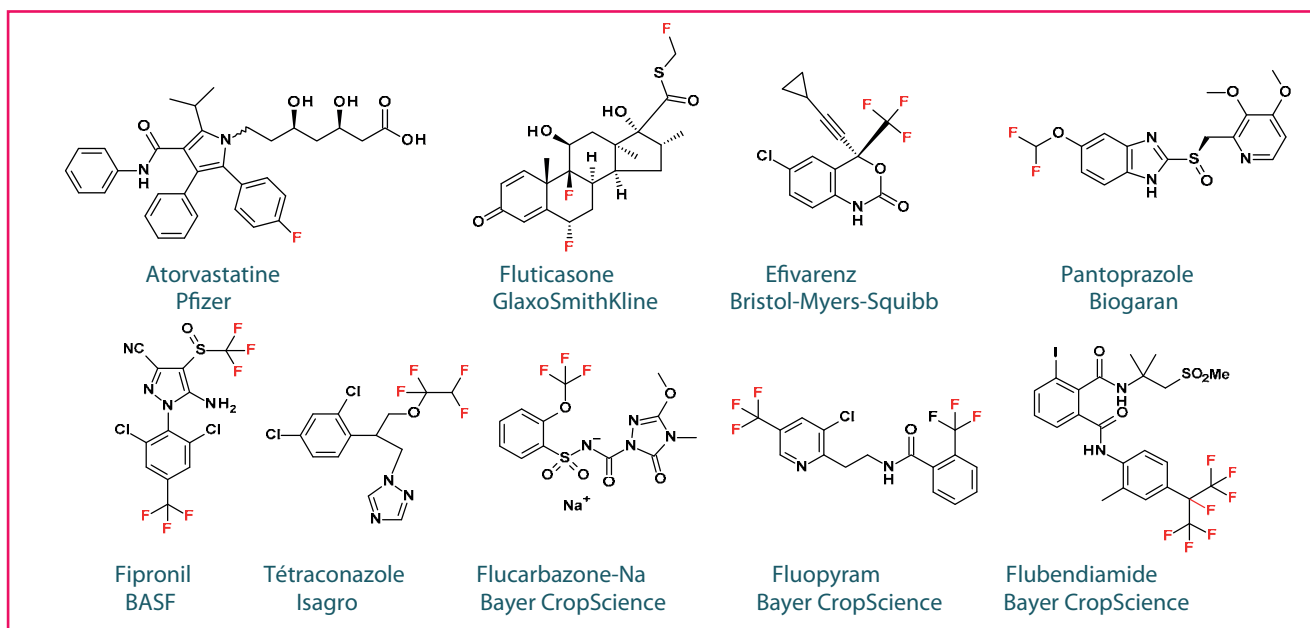


Figure 10 - Diversité des structures bioactives portant au moins un atome de fluor.

visée agrochimique inhibiteurs du complexe II de la respiration mitochondriale tels que le bixafen (Bayer CropScience),

le fluxapyroxad (BASF), et les sedaxane, isopyrazam et ben-zovindiflupyr (tous trois Syngenta) (figure 12).

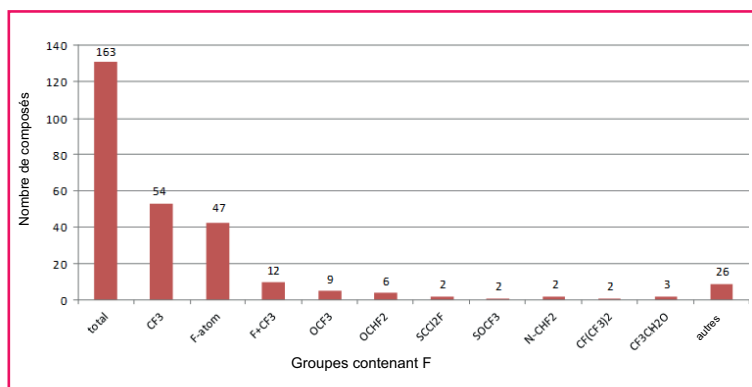


Figure 11 - Nature des groupes fluorés.

Cet hétérocycle fonctionnalisé peut être obtenu de manière classique par l'action de la méthylhydrazine sur le 2-éthoxyméthylène- α -difluoroacétoacétate [26] ou de manière plus originale par action de la TFEDMA (1,1,2-tétrafluoro-*N,N*-diméthyléthylamine) activée par le trifluorure de bore sur le 3-diméthylaminoacrylate d'éthyle (figure 13) [27].

Influence de l'atome de fluor

L'atome de fluor revêt une importance fondamentale dans la mesure où il modifie sensiblement les propriétés physico-chimiques liées à la pénétration et au transport, ainsi que la répartition électronique, modulant la métabolisation et l'affinité pour la cible. Par exemple, le remplacement d'un hydrogène aromatique par un fluor est une

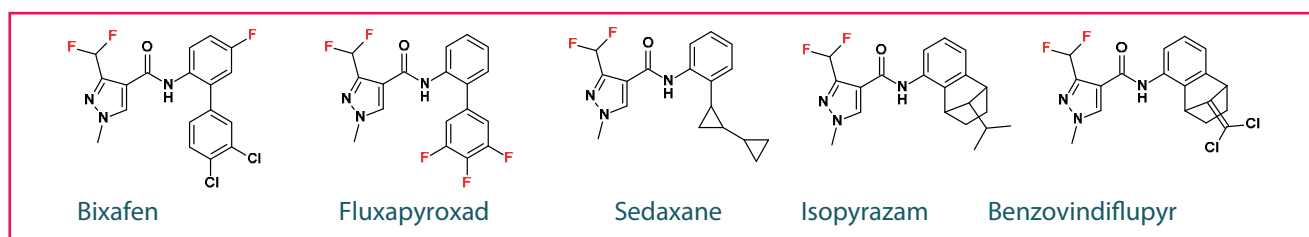


Figure 12 - Fongicides comportant un 3-difluorométhylpyrazole.

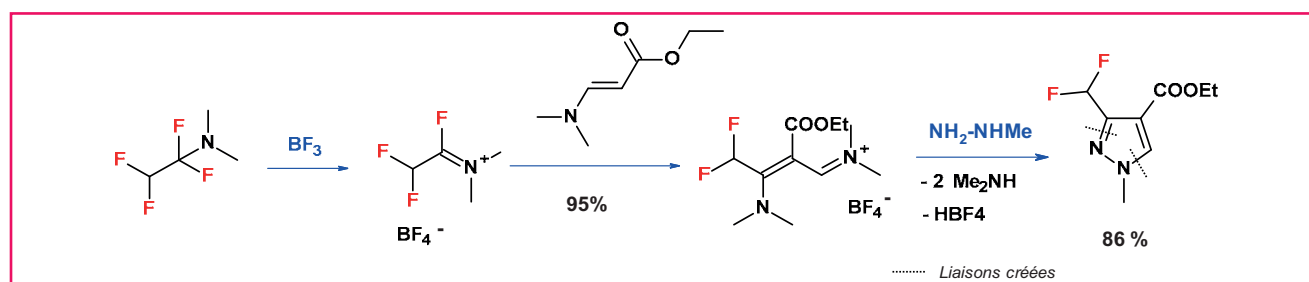


Figure 13 - Accès au 3-(difluorométhyl)-1-méthyl-1H-pyrazole-4-carboxylate.

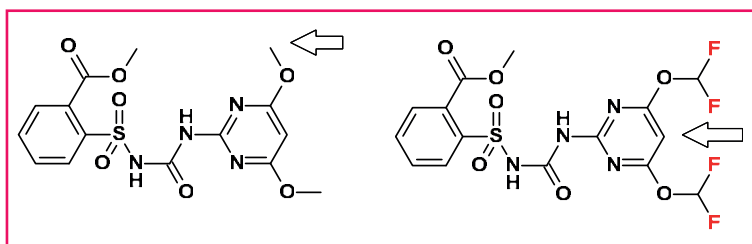


Figure 14 - Sites de métabolisation préférentielle du sulfométuron-méthyle et du primisulfuron-méthyle.

pratique courante pour empêcher l'hydroxylation par métabolisation du carbone portant cet hydrogène. Un exemple illustratif vient de la comparaison de deux herbicides inhibiteurs de l'acétolactate synthase (ou ALS), le sulfométuron-méthyle (DuPont) et le primisulfuron-méthyle (Syngenta). Le remplacement des groupes méthoxyles de la pyrimidine du premier par des groupes difluorométhoxyles modifie le site de métabolisation principal qui passe respectivement du carbone du OCH₃ au carbone en position 5 de la pyrimidine. De plus, le primisulfuron-méthyle peut être utilisé sur le maïs, contrairement au sulfométuron-méthyle qui le détruit (figure 14).

La relation entre la structure d'un composé organique de faible poids moléculaire et les activités biologiques attendues ou indésirables étant par nature multifactorielle, il est difficile de prévoir l'effet de l'introduction d'un groupe fluoré. Il est donc essentiel de tester le maximum de modifications en exploitant l'arsenal des synthons fluorés ou des méthodes de fluoration disponibles.

Conclusion

Ce bref panorama des récentes avancées de la chimie du fluor et de ses applications en sciences du vivant démontre bien l'engouement actuel que connaît la chimie organique du fluor, attirant de plus en plus d'acteurs de différents horizons. Les avancées récentes mettent à la portée des chercheurs de nouvelles méthodes de fluoration et de nouveaux intermédiaires fluorés qui peuvent être utilisés pour de multiples applications. D'un point de vue industriel, cette course à l'enrichissement de la panoplie des objets fluorés favorise l'exploration de l'espace chimique autour d'un « lead » (tête de série) dans la recherche du meilleur compromis entre coût, propriétés physico-chimiques, activité biologique, sécurité des personnes et de l'environnement. Cet intérêt croissant des chercheurs industriels tire la chimie du fluor vers l'avant et peut justifier de fructueuses collaborations université-industrie.

Références

- [1] Kirsch P., *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley, 2013.
- [2] Al-Maharik N., O'Hagan D., Organofluorine chemistry: deoxyfluorination reagents for C-F bond synthesis, *Aldrichimica Acta*, 2011, 44, p. 65.
- [3] Liang T., Neumann C.N., Ritter T., Introduction of fluorine and fluorine-containing functional groups, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52, p. 8214.
- [4] Ma J.A., Cahard D., Asymmetric fluorination, trifluoromethylation, and perfluoroalkylation reactions, *Chem. Rev.*, 2008, 108, p. 1.
- [5] Brown J.M., Gouverneur V., Transition-metal-mediated reactions for C_{sp}²-F bond construction: the state of play, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, p. 8610.
- [6] Hollingworth C., Gouverneur V., Transition metal catalysis and nucleophilic fluorination, *Chem. Commun.*, 2012, 48, p. 2929.
- [7] Watson D.A., Su M., Teverovskiy G., Zhang Y., Garcia-Fortanet J., Kinzel T., Buchwald S.L., Formation of ArF from LPdAr(F): catalytic conversion of aryl triflates to aryl fluorides, *Science*, 2009, 325, p. 1661.
- [8] Lee H.G., Milner P.J., Buchwald S.L., Pd-catalyzed nucleophilic fluorination of aryl bromides, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136, p. 3792.

- [9] Li Y., Wu Y., Li G.-S., Wang X.-S., Palladium-catalyzed C-F bond formation via directed C-H activation, *Adv. Synth. Catal.*, 2014, 356, p. 1412.
- [10] Sibi M.P., Landais Y., C_{sp}³-F bond formation: a free-radical approach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52, p. 3570.
- [11] Rueda-Becerril M., Mahé O., Drouin M., Majewski M.B., West J.G., Wolf M.O., Sammis G.M., Paquin J.-F., Direct C-F bond formation using photoredox catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136, p. 2637.
- [12] Halperin S.D., Fan H., Chang S., Martin R.E., Britton R., A convenient photocatalytic fluorination of unactivated C-H bonds, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, 53, p. 4690.
- [13] a) Macé Y., Magnier E., The new age of electrophilic perfluoroalkylation reactions, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, p. 2479; b) Liu H., Gu Z., Jiang X., Direct trifluoromethylation of the C-H bond, *Adv. Synth. Catal.*, 2013, 355, p. 617; c) Studer A., A "renaissance" in radical trifluoromethylation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, p. 8950.
- [14] Kuroboshi M., Kanie K., Hiyama T., Oxidative desulfurization-fluorination: a facile entry to a wide variety of organofluorine compounds leading to novel liquid-crystalline materials, *Adv. Synth. Catal.*, 2001, 343, p. 235.
- [15] Koller R., Stanek K., Stolz D., Aardoom R., Niedermann K., Togni A., Zinc-mediated formation of trifluoromethyl ethers from alcohols and hypervalent iodine trifluoromethylation Reagents, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, p. 4332.
- [16] a) Kolomeitsev A.A., Vorobyev M., Gilland H., Versatile application of trifluoromethyl triflate, *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, p. 449; b) Marrec O., Billard T., Vors J.-P., Pazenok S., Langlois B., A deeper insight into direct trifluoromethoxylation with trifluoromethyl triflate, *J. Fluorine Chem.*, 2010, 131, p. 200; c) Huang C., Liang T., Harada S., Lee E., Ritter T., Silver-mediated trifluoromethoxylation of aryl stannanes and arylboronic acids, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133, p. 13308.
- [17] Toulgoat F., Alazet S., Billard T., Direct trifluoromethylthiolation reactions: the "renaissance" of an old concept, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, p. 2415.
- [18] Le Bars D., Fluorine-18 and medical imaging: radiopharmaceuticals for positron emission tomography, *J. Fluorine Chem.*, 2006, 127, p. 1488.
- [19] Tredwell M., Gouverneur V., ¹⁸F labeling of arenes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, p. 11426.
- [20] Campbell M.G., Ritter T., Late-stage fluorination: from fundamentals to application, *Org. Process Res. Dev.*, 2014, 18, p. 474.
- [21] Huiban M., Tredwell M., Mizuta S., Wan Z., Zhang X., Collier T.L., Gouverneur V., Passchier J., A broadly applicable [¹⁸F]trifluoromethylation of aryl and heteroaryl iodides for PET imaging, *Nat. Chem.*, 2013, 5, p. 941.
- [22] Mason N.S., Mathis C.A., Klunk W.E., Positron emission tomography radioligands for in vivo imaging of Aβ plaques, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 2013, 56, p. 89.
- [23] Prakash G.K.S., Fluorine: the new kingpin of drug discovery, *Chemistry Today*, 2012, 30, p. 30.
- [24] *E-Pesticide Manual*, <http://bcpcdata.com/pesticide-manual.html>
- [25] a) Manteau B., Pazenok S., Vors J.-P., Leroux F.R., New trends in the chemistry of alpha-fluorinated ethers, thioethers, amines, and phosphines, *J. Fluorine Chem.*, 2010, 131, p. 140; b) *The Pesticide Manual*, XVI^e ed., C.D.S. Tomlin (ed), BCPC, 2012 (voir [24]).
- [26] Syngenta, Process for the production of pyrazoles, EP1997808, 2008.
- [27] Bayer CropScience, Process for preparing 3-dihalomethylpyrazole-4-carboxylic acid derivatives, WO2008022777, 2008.



T. Billard



E. Magnier



J.-P. Vors

Thierry Billard

est directeur de recherche CNRS à l'Institut de Chimie et Biochimie de Lyon (ICBMS, UMR 5246) et au CERMEP-Imagerie du vivant¹.

Emmanuel Magnier

est directeur de recherche CNRS à l'Institut Lavoisier de Versailles (UMR 8180)².

Jean-Pierre Vors

est responsable d'un groupe de recherche chez Bayer SAS³.

¹ Université Claude Bernard – Lyon 1, Bât. Raulin, 43 bd du 11 Novembre 1918, F-69622 Villeurbanne.

Courriel : thierry.billard@univ-lyon1.fr

² Université de Versailles-Saint-Quentin, ILV, Bât. Lavoisier, 45 avenue des États-Unis, F-78035 Versailles Cedex.

Courriel : emmanuel.magnier@uvsq.fr

³ Bayer SAS, 14 impasse Pierre Baizet, La Dargoire, F-69263 Lyon Cedex 09. Courriel : jean-pierre.vors@bayer.com

Couplages mixtes catalysés par le fer, le cobalt et le chrome

Sarah Fernandez, Andreas K. Steib, Olesya M. Kuzmina et Paul Knochel

Résumé Le couplage mixte catalysé par un métal de transition est une des réactions de formation de liaisons C-C les plus utilisées en recherche pharmaceutique et agrochimique. En vue d'une alternative au palladium, le fer, le cobalt ou encore le chrome ont déjà montré leur efficacité. Cet article présente quelques travaux récents de notre laboratoire concernant des réactions de couplage catalysées par ces trois métaux de transition.

Mots-clés Fer, cobalt, chrome, réactions de couplage, catalyse.

Abstract Iron-, cobalt- and chromium-catalyzed cross-coupling reactions

Transition-metal catalyzed cross-coupling reaction is one of the most used C-C bond forming reactions in pharmaceutical and agrochemical research. In order to replace palladium, iron, cobalt and chromium proved already their efficiency. This article presents our recent work on cross-coupling reactions catalyzed by these three transition metals.

Keywords Iron, cobalt, chromium, cross-coupling, catalysis.

Les complexes de métaux de transition sont d'excellents catalyseurs permettant la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone de façon très efficace dans les situations classiques de chimie organique.

Le palladium est certainement le métal qui a trouvé le plus d'applications en synthèse organique. Cependant, son prix excessif (10,018 €/mol [1]) ainsi que sa grande toxicité (ORL-Rat LD₅₀ = 2 700 mg/kg [2]) ont conduit à la recherche de métaux alternatifs respectant davantage l'environnement, plus abordables, et possédant malgré tout des propriétés chimiques intéressantes permettant la formation de nouvelles molécules carbonées polyfonctionnelles. Dans ce sens, les travaux pionniers des groupes de Gérard Cahiez [3], de Corinne Gosmini [4] et de Janine Cossy [5] en France ont popularisé la catalyse au fer [6] (FeCl₂ : ORL-Rat LD₅₀ = 450 mg/kg [2] ; 398 €/mol [1]) et au cobalt [7] (CoCl₂ : ORL-Rat LD₅₀ = 766 mg/kg [2] ; 98 €/mol [1]).

Dans ce court article, nous souhaitons présenter les travaux récents effectués dans notre laboratoire de l'Université Ludwig-Maximilians de Munich décrivant l'utilisation du fer, du cobalt et du chrome comme catalyseurs efficaces dans la formation de produits de couplages mixtes.

Préparation d'hétérocycles azotés utilisant une catalyse au fer ou au cobalt

Le couplage mixte impliquant des halogénures *N*-hétérocycliques est difficile si l'on utilise une catalyse au palladium ou au nickel. En revanche, les sels de Fe(II) ou de Fe(III) ont trouvé de nombreuses applications [8].

Nous avons récemment pu montrer que la présence d'un co-solvant tel que le méthyl *tert*-butyl éther, solvant étheré populaire dans le milieu industriel grâce à son haut point d'ébullition et sa tendance à former beaucoup moins de peroxydes explosifs,

permet d'améliorer le couplage mixte entre différents chlorures hétérocycliques (quinoléine, isoquinoléine, pyridine, pyrimidine...) et une variété de réactifs de Grignard aromatiques [9].

Le champ d'application de cette méthode a pu être étendu en observant que la quinoléine elle-même (**1**) peut se coordonner au fer et fortement catalyser les réactions de couplage mixte [10]. Ainsi, la réaction du dérivé chloropyrimidique (**2**) avec le chlorure de phénylmagnésium conduit au produit désiré (**3**) en 5 minutes à 25 °C en présence de 7 % de quinoléine, avec un rendement isolé de 89 %. En l'absence de quinoléine, un temps de réaction de 2 h à 25 °C est requis et le rendement isolé en produit **3** n'est seulement que de 76 % (figure 1).

Suite à un criblage, nous avons pu rapidement montrer que cette réaction peut également être catalysée par l'isoquinoléine (**4**). Dans ce cas, non seulement une catalyse au fer est possible, mais le couplage mixte promu par le cobalt est dorénavant envisageable. Ainsi, la réaction de la chloropyridine **5** avec un organomagnésien aromatique est achevée en 10 minutes à 25 °C en présence de 3 % de CoCl₂, conduisant à la pyridine arylée **6** avec un rendement isolé de 71 %. Un couplage hautement chimiosélectif avec la pyrimidine polyhalogénée **7** et un réactif de Grignard aromatique nous donne la pyrimidine diarylée **8** avec un rendement de 70 % en présence de 10 % d'isoquinoléine (**4**) (figure 2) [10].

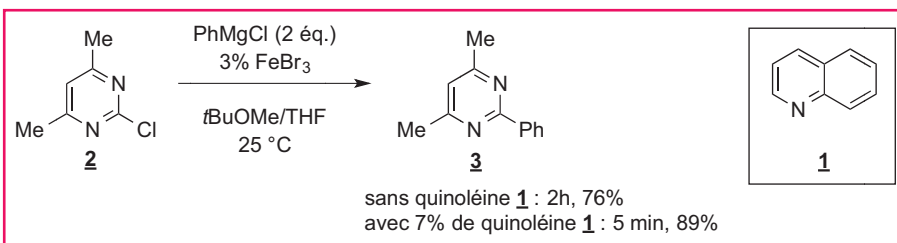


Figure 1 - Effet catalytique de la quinoléine sur le couplage mixte d'une chloropyrimidine **2** avec PhMgCl.

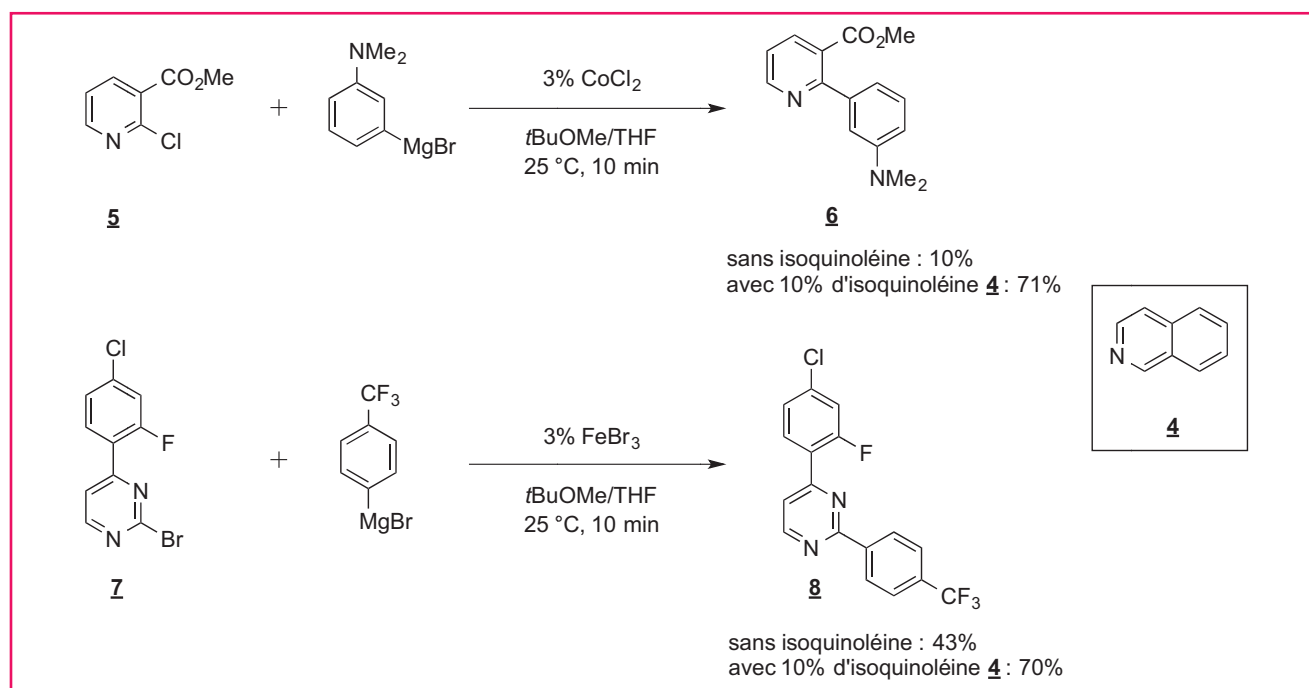


Figure 2 - Couplages mixtes catalysés par le fer ou le cobalt en présence de 10 % d'isoquinoléine.

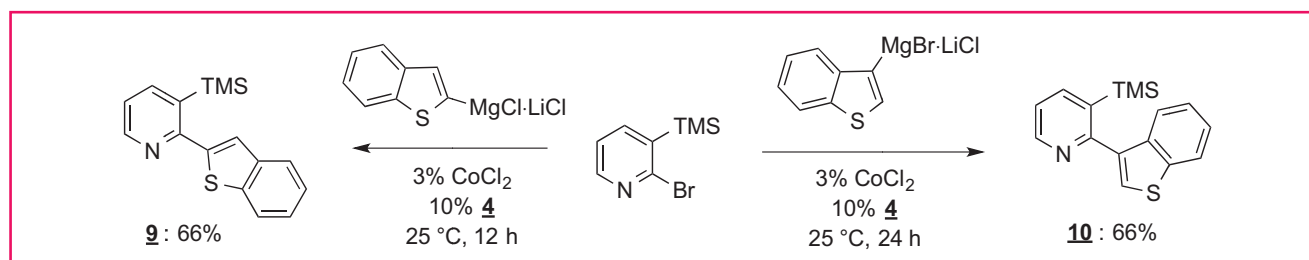
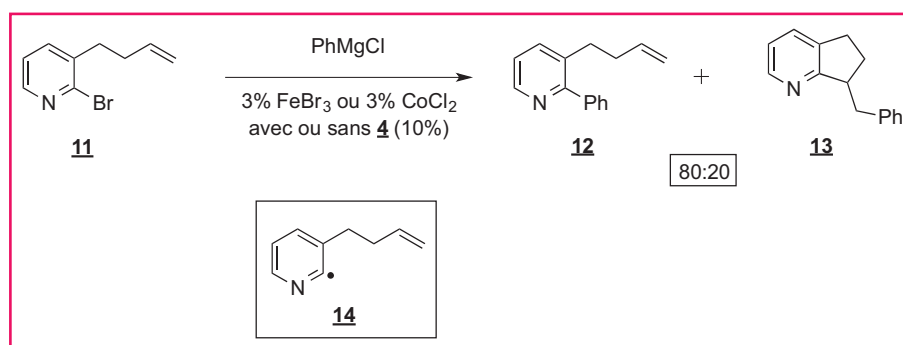
Figure 3 - Couplages mixtes entre deux hétérocycles en présence de 3 % de CoCl_2 et 10 % d'isoquinoléine (**4**).

Figure 4 - Le mécanisme de la réaction de couplage possède un caractère radicalaire.

tions de couplage habituelles (en présence ou en l'absence d'isoquinoléine), non seulement au produit de couplage usuel **12**, mais aussi au composé bicyclique **13**. Ceci nous indique qu'une espèce radicalaire telle que **14** est impliquée au moins partiellement dans cette réaction de couplage (figure 4) [10].

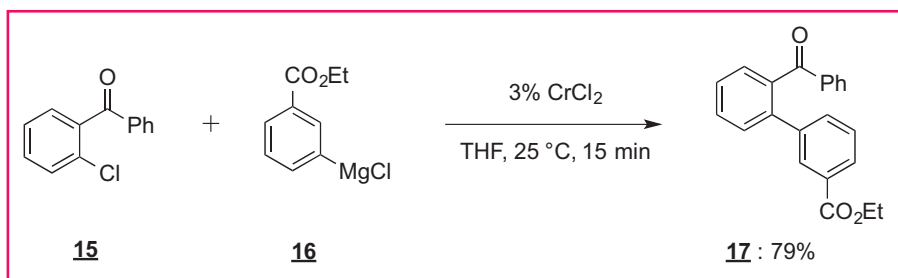
Réactions de couplage mixte catalysées par les sels de chrome

Cette réaction peut être étendue à l'emploi d'organomagnésiens hétérocycliques utilisant aussi bien le cobalt que le fer en tant que catalyseur. L'emploi de CoCl_2 conduit à des rendements sensiblement supérieurs et permet de préparer des composés reliant deux hétérocycles différents, tels que **9** et **10** (figure 3) [10].

Une brève étude mécanistique nous a permis de suggérer la présence d'espèces radicalaires intermédiaires, notamment par la présence de produits d'homocouplage. Effectivement, le couplage d'une bromopyridine (**11**) portant en position 3 une chaîne insaturée conduit, dans les réac-

Les réactions de couplage au fer ou au cobalt comportent néanmoins quelques désavantages. En effet, un champ d'application restreint ainsi que la formation de produits secondaires d'homocouplages du réactif de Grignard limitent l'application de cette méthode.

Contrairement au fer ou au cobalt, l'utilisation du chrome [11] permet de négliger ces inconvénients, tout en présentant un prix et une toxicité acceptables (1,130 €/mol [1]; ORL-Rat LD_{50} (Cr^{VI}) = 1,870 mg/kg [2]). En effet, la réaction de la 2-chloropyridine avec le chlorure de phénylmagnésium conduit à la 2-phénylpyridine avec un rendement de 90 % et à la formation de moins de 1 % de biphenyle. Cette réaction

Figure 5 - Couplage aryle-aryle catalysé par le CrCl₂ (3 %).

de couplage permet d'utiliser une large gamme de magnésiens aromatiques ou hétérocycliques. Le couplage peut notamment être réalisé entre un aromatique chloré tel que **15** avec un magnésien aromatique fonctionnalisé tel que **16**. Le produit attendu **17** est obtenu avec un rendement de 79 % en 15 minutes à 25 °C (figure 5).

Conclusions

L'emploi de sels de fer, de cobalt et de chrome semble très prometteur pour promouvoir des réactions de couplage mixte avec de bons rendements et dans des conditions de réaction très douces. Le champ d'application de ces réactions est actuellement à l'étude.

Notes et références

- [1] Prix pour des catalyseurs anhydres chez Sigma Aldrich ou Alfa Aesar en juin 2013 (qualité 97-99 %).
- [2] ORL-Rat DL₅₀ : dose létale médiane par ingestion chez le rat. Valeurs de toxicité données par l'IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) en juin 2013.
- [3] Concernant le cobalt : a) Cahiez G., Chaboche C., Duplais C., Moyeux A., A new efficient catalytic system for the chemoselective cobalt-catalyzed cross-coupling of aryl Grignard reagents with primary and secondary alkyl bromides, *Org. Lett.*, **2008**, *11*, p. 277 ; b) Cahiez G., Chaboche C., Duplais C., Giulliani A., Moyeux A., Cobalt-catalyzed cross-coupling reaction between functionalized primary and secondary alkyl halides and aliphatic Grignard reagents, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, p. 1484 ; c) Cahiez G., Moyeux A., Cobalt-catalyzed cross-coupling reactions, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, p. 1435. Concernant le fer : d) Cahiez G., Moyeux A., Buendia J., Duplais C., Manganese or iron-catalyzed homocoupling of Grignard reagents using atmospheric oxygen as an oxidant, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, p. 13788 ; e) Cahiez G., Foulgoc L., Moyeux A., Iron-catalyzed oxidative heterocoupling between aliphatic and aromatic organozinc reagents: a novel pathway for functionalized aryl-alkyl cross-coupling reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 2969.
- [4] a) Gosmini C., Begouin J.-M., Moncomble A., Cobalt-catalyzed cross-coupling reactions, *Chem. Comm.*, **2008**, *28*, p. 3221 ; b) Gosmini C., Moncomble A., Cobalt-catalyzed cross-coupling reactions of aryl halides, *Isr. J. Chem.*, **2010**, *50*, p. 568.
- [5] Concernant le cobalt : a) Nicolas L., Izquierdo E., Angibaud P., Stansfield I., Meerpoel L., Reymond S., Cossy J., Cobalt-catalyzed diastereoselective synthesis of C-furanosides : total synthesis of (-)-isoalcoholactone, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, p. 11807. Concernant le fer : b) Guérinot A., Reymond S., Cossy J., Iron-catalyzed cross-coupling of alkyl halides with alkenyl Grignard reagents, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 6521 ; c) Cantagrel G., de Carné-Carvalho B., Meyer C., Cossy J., Iron trichloride-promoted cyclization of o-alkynylaryl isocyanates: synthesis of 3-(chloromethylene)oxindoles, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, p. 4262 ; d) Bensoussan C., Rival N., Hanquet G., Colobert F., Reymond S., Cossy J., Iron-catalyzed cross-coupling between C-bromo mannopyranoside derivatives and a vinyl Grignard reagent: toward the synthesis of the C31-C52 fragment of amphotidinol 3, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, p. 7759 ; e) Cornil

- J., Guérinot A., Reymond S., Cossy J., FeCl₃·6H₂O, a catalyst for the diastereoselective synthesis of cis-isoxazolidines from N-protected δ-hydroxylamino allylic acetates, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, p. 10273.
- [6] a) Bauer E.B., Recent advances in iron catalysis in organic synthesis, *Curr. Org. Chem.*, **2008**, *12*, p. 1341 ; b) Blanchard S., Derat E., Desage-El Murr M., Fensterbank L., Malacria M., Mouries-Mansuy V., Non-innocent ligands: new opportunities in iron catalysis, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, *2012*, p. 376 ; c) Gopalaiah K., Chiral iron catalysts for asymmetric synthesis, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, p. 3248 ; d) Sun C.-L., Li B.-J., Shi Z.-J., Direct C-H transformation via iron catalysis, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, p. 1293.
- [7] a) Hess W., Treutwein J., Hilt G., Cobalt-catalyzed carbon-carbon bond formation reactions, *Synthesis*, **2008**, p. 3537 ; b) Gao K., Yoshikai N., Low-valent cobalt catalysis: new opportunities for C-H functionalization, *Acc. Chem. Res.*, **2014**, *47*, p. 1208.
- [8] a) Bolm C., Legros J., Le Paih J., Zani L., Iron-catalyzed reactions in organic synthesis, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, p. 6217 ; b) Shinokubo H., Oshima K., Transition metal-catalyzed carbon-carbon bond formation with Grignard reagents: novel reactions with a classic reagent, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, p. 2081 ; c) Enthaler S., Junge K., Beller M., Sustainable metal catalysis with iron: from rust to a rising star?, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, p. 3317 ; d) Sherry B.D., Fürstner A., The promise and challenge of iron-catalyzed cross coupling, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, p. 1500 ; e) Plietker B., *Iron catalysis in organic chemistry: Reactions and applications*, Wiley-VCH, **2008** ; f) Fürstner A., From oblivion into the limelight: iron (domino) catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 1364.
- [9] Kuzmina O.M., Steib A.K., Flubacher D., Knochel P., Iron-catalyzed cross-coupling of N-heterocyclic chlorides and bromides with arylmagnesium reagents, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, p. 4818.
- [10] Kuzmina O.M., Steib A.K., Markiewicz J.T., Flubacher D., Knochel P., Ligand-accelerated iron- and cobalt-catalyzed cross-coupling reactions between N-heteroaryl halides and aryl magnesium reagents, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 4945.
- [11] Steib A.K., Kuzmina O.M., Fernandez S., Flubacher D., Knochel P., Efficient chromium(II)-catalyzed cross-coupling reactions between Csp²-centers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, p. 15346.



S. Fernandez



A.K. Steib



O.M. Kuzmina

Sarah Fernandez, Andreas K. Steib et Olesya M. Kuzmina sont actuellement en thèse dans le laboratoire du professeur Paul Knochel (auteur correspondant) à l'Université Ludwig-Maximilians de Munich (Allemagne)*.

Paul Knochel a reçu de nombreux prix et distinctions, notamment le prix Herbert C. Brown en 2014, la Médaille d'or Nagoya en 2012 ou encore le prix Karl Ziegler en 2009.



P. Knochel

* Ludwig-Maximilians-Universität, Department of Chemistry, Butenandtstr. 5-13, Building F, D-81377 Munich. Courriel : paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

Deux évolutions récentes dans les réactions de couplage catalytiques

Marc Taillefer et Olivier Baudoin

Résumé	Cet article traite des avancées récentes dans les réactions de couplage croisé catalytiques grâce à l'utilisation de la catalyse par le cuivre et de la fonctionnalisation de liaisons C-H. Après quelques considérations historiques et conceptuelles, un accent particulier est mis sur les exemples d'applications pratiques démontrant l'impact grandissant de ces deux méthodes en synthèse organique fine.
Mots-clés	Catalyse, cuivre, nucléophile, aromatique halogéné, activation C-H, palladium, ruthénium, rhodium.
Abstract	Two recent advances in catalytic cross-coupling reactions This article deals with recent advances in catalytic cross-coupling reactions thanks to the use of copper catalysis and of C-H bond functionalization. After a few historical and conceptual considerations, a particular emphasis is made on examples of practical applications demonstrating the growing impact of both of these methods in fine organic synthesis.
Keywords	Catalysis, copper, nucleophile, aromatic halide, C-H activation, palladium, ruthenium, rhodium.

La découverte de nouvelles méthodes efficaces et sélectives en synthèse moléculaire permettant l'obtention de molécules polyfonctionnalisées constitue l'un des défis majeurs de la chimie organique.

L'une d'entre elles, qui consiste à effectuer un couplage entre un nucléophile (NuH) et un dérivé halogéné aromatique (ArX) par catalyse au cuivre, procure au chimiste de synthèse des outils très efficaces pour accéder à une multitude de molécules, actives en santé (humaine, animale, végétale) ou utiles dans le domaine des matériaux. Après des travaux fondateurs au début des années 2000, l'arylation catalysée au cuivre a connu en un temps très court un spectaculaire développement à la fois dans le domaine académique et industriel. Dans ce domaine, les méthodes au cuivre offrent dorénavant une alternative complémentaire et souvent très compétitive aux systèmes catalytiques traditionnels plus toxiques et plus coûteux, basés sur l'utilisation du palladium associé à des ligands sophistiqués. D'un point de vue général, la recherche de nouveaux catalyseurs d'arylation à base de métaux peu coûteux et peu toxiques (cuivre et fer) répond à une demande grandissante pour disposer de nouveaux outils de synthèse écocompatibles (réglementation REACH), qui se situe dans le cadre plus large du développement durable.

La fonctionnalisation* directe de liaisons carbone-hydrogène (C-H) a récemment émergé comme autre méthode de couplage sélective et efficace. Grâce au développement de la catalyse organométallique dans les années 1970, les chimistes ont disposé d'outils permettant de fonctionnaliser des liaisons C-H jusqu'alors non réactives, mimant les systèmes naturels enzymatiques. Ces réactions d'activation C-H*, qui permettent d'accéder de façon rapide à partir de pré-curseurs simples à un large panel de molécules, sont en train de révolutionner notre façon de concevoir la construction de molécules complexes.

Cet article traite de manière générale de ces deux grandes méthodes de synthèse, pour lesquelles des avancées significatives ont eu lieu depuis le début des années 2000.

Formation de liaisons C-N, C-O, C-C, C-S et C-P par couplage catalysé au cuivre : de la découverte académique à l'application industrielle

Le couplage des dérivés halogénés aromatiques avec les amines [1] et les phénols [2] (condensation d'Ullmann), les amides et les carbamates (condensation d'Ullmann-Goldberg) [3], ainsi qu'avec les composés comprenant un méthylène activé (condensations Ullmann-Hurtley) [4], sont des réactions permises par la présence de grandes quantités de cuivre dans le milieu réactionnel. Leur champ d'applications potentiel en tant qu'outils de synthèse, très vaste, s'étend de la pharmacie aux matériaux. Apparues au début du siècle dernier, ces méthodes ont cependant été limitées par diverses contraintes qui n'ont pas permis de libérer leur considérable potentiel intrinsèque. Au nombre de leurs inconvénients, peuvent être avancés des conditions réactionnelles très dures telles que des températures élevées, un choix restreint de substrats, des rendements modérés, ou encore l'utilisation, souvent sous la forme de sels, de grandes quantités de cuivre. Il en résulte des toxicités résiduelles élevées et une pollution importante, de sorte que les systèmes correspondants ne sont plus en phase avec les exigences du développement durable et les réglementations européennes dans le domaine (REACH).

En 2001, les groupes de Buchwald (MIT, Boston) [5] et Taillefer (ENSCM, Institut Charles Gerhardt, Montpellier) [6]

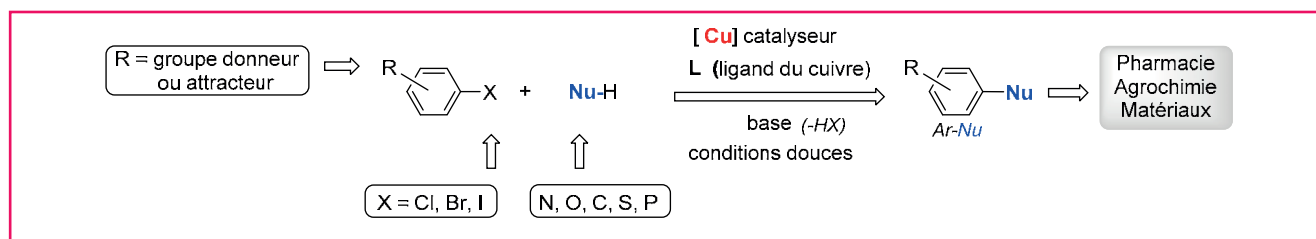


Figure 1 - Formation de liaisons C-N, C-O, C-C, C-S et C-P par couplages catalysés au cuivre de dérivés halogénés aromatiques avec des nucléophiles azotés, oxygénés, carbonés, soufrés ou phosphorés.

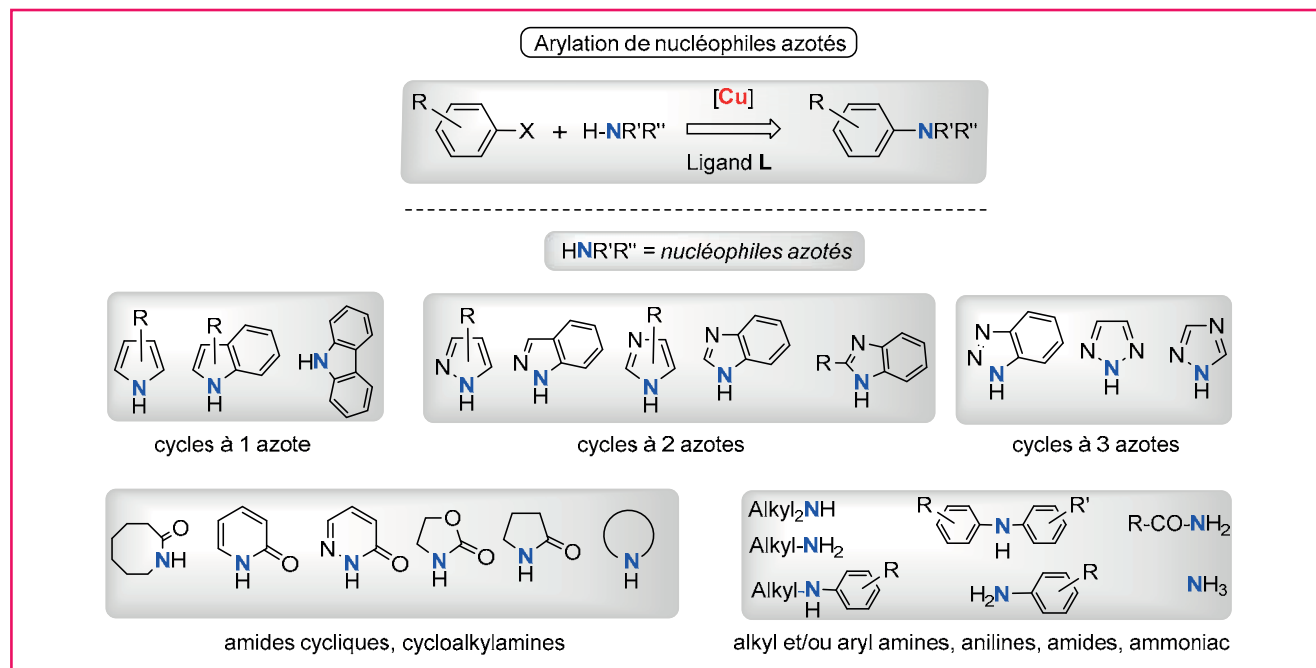


Figure 2 - Nucléophiles azotés cycliques ou acycliques engagés dans les couplages catalysés au cuivre.

ont indépendamment montré dans deux brevets généraux de méthodologie que le couplage des dérivés halogénés aromatiques avec les grandes familles de nucléophiles azotés, oxygénés et carbonés (formation de liaisons C(aryl)-N, C(aryl)-O et C(aryl)-C) pouvait être réalisé en utilisant un système unique constitué de très faibles quantités de sels de cuivre (quantités catalytiques) associés à des ligands simples et polyvalents. Cette percée déterminante a rendu possible la synthèse d'une multitude de molécules (de type **nucléophile** arylé - Ar-Nu) dans des conditions simples, douces (faible température), peu toxiques, peu polluantes et économiquement très compétitives (figure 1). Le domaine d'application de ces réactions de couplage est considérable puisque entre 60 et 70 % des molécules actives en santé humaine, animale ou végétale possèdent dans leur structure un motif Ar-Nu.

Ainsi, ces deux brevets clés ont constitué le point de départ de ce qu'il est maintenant convenu d'appeler dans la littérature scientifique, la « renaissance de la catalyse au cuivre ».

Dresser un tableau exhaustif des travaux parus depuis les deux brevets fondateurs de 2001 est impossible. La production scientifique sur le sujet compte actuellement environ 2 000 papiers et brevets, un chiffre en constante progression [7].

Le couplage qui revient le plus souvent est celui permettant la création de nouvelles molécules par formation d'une liaison carbone-azote (C-N) entre un dérivé halogéné aromatique (Ar-X) et un nucléophile azoté (Nu-H = R'R''N-H). Ce dernier peut être de nature cyclique (pyrazole, imidazole,

triazole, amide, cycloalkylamine), acyclique (amide, alkyl et/ou arylamine, amide, aniline), ou même être tout simplement l'ammoniac NH₃ (figure 2).

De très nombreuses familles de molécules (Ar-NR'R''), dont le domaine d'application concerne la santé (humaine,

Glossaire

Les termes suivis d'un astérisque* dans le texte sont définis ci-dessous.

Activation C-H : étape élémentaire d'une réaction dans laquelle une liaison C-H est coupée.

Aglycone : sous-structure d'une molécule naturelle dépourvue d'unité sucre.

Bioisostère : groupe d'atomes ou molécules qui présentent des similitudes chimiques et physiques et qui produisent approximativement la même réponse biologique.

Énantiotopes : qualifie deux atomes ou groupes d'atomes identiques pour lesquels une transformation effectuée sur l'un d'entre eux générerait deux énantiomères.

Fonctionnalisation C-H : réaction qui consiste à remplacer l'atome d'hydrogène d'une liaison C-H par un groupement fonctionnel, et qui fait intervenir une étape d'activation C-H*.

Régiosélectivité : sélectivité de formation ou de rupture d'une liaison sur une position particulière d'un groupement fonctionnel.

Réaction péricyclique : réaction dans laquelle une réorganisation concertée des liaisons passe par un ensemble cyclique d'atomes liés en permanence.

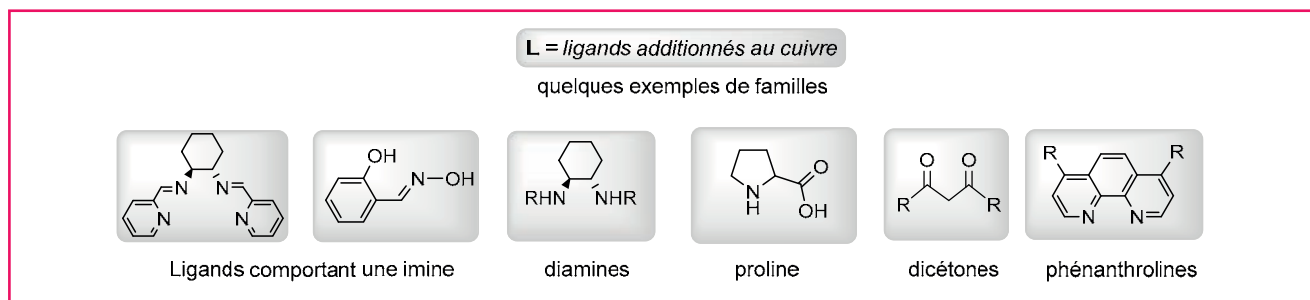
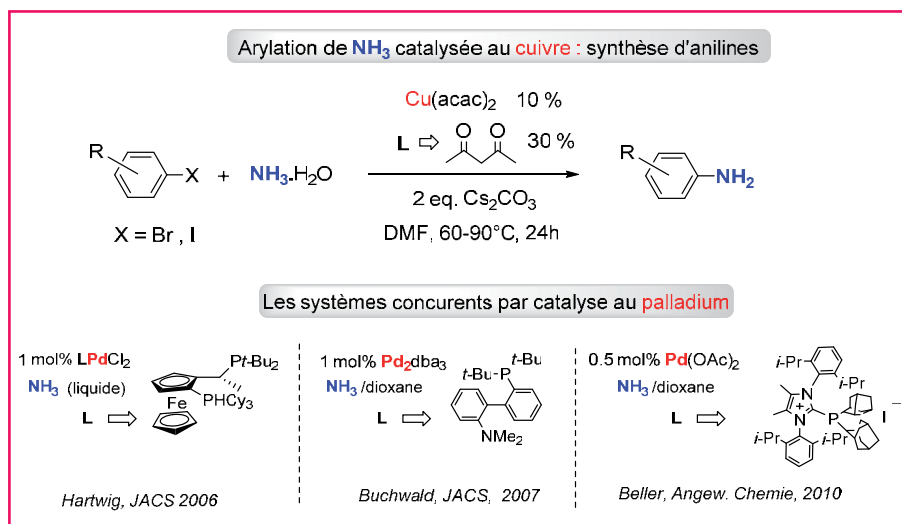
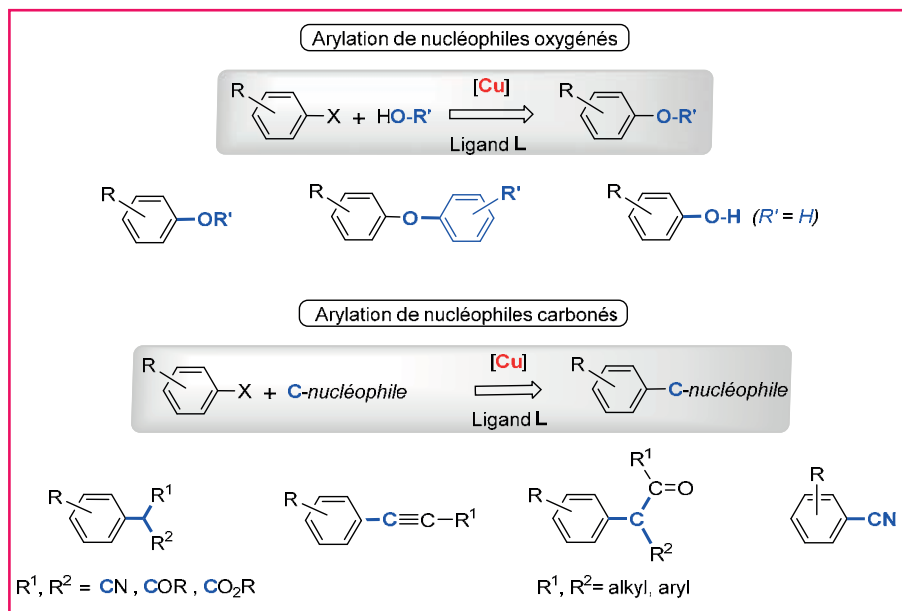
Figure 3 - Exemples de familles de ligands **L** utilisés pour l'arylation de nucléophiles catalysée au cuivre.Figure 4 - Arylation de NH_3 (synthèse d'anilines) par catalyse au cuivre. Comparaison avec les systèmes au palladium.

Figure 5 - Arylation de nucléophiles oxygénés et carbonés catalysée au cuivre.

animale végétale) et les matériaux ont ainsi été synthétisées (figure 1, $\text{Nu} = \text{NR}'\text{R}''$, et figure 2) dans des conditions très douces de température (parfois même à température ambiante), par des systèmes faisant appel à de très faibles quantités (catalytiques) de cuivre $[\text{Cu}]$. La présence dans le milieu réactionnel de bases simples (K_2CO_3 , Cs_2CO_3 ,

K_3PO_4 ...) et de ligands de coordination du cuivre riches en électrons (**L**) est nécessaire. C'est l'utilisation de ces derniers qui a véritablement été la clé du renouveau de la chimie de ce métal en synthèse organique et organométallique. De nombreuses familles de ligands (**L**) ont été découvertes et utilisées, parmi lesquelles peuvent être citées à titre indicatif des diimines, des diamines, des dicétones ou des phénanthrolines (figure 3). Leur mode d'action sera commenté dans la partie traitant du mécanisme.

Nous citerons un seul exemple pour illustrer l'extrême simplicité de ces méthodes : la synthèse d'anilines par couplage entre un dérivé halogéné aromatique (ArX) et NH_3 (en solution dans l'eau) [8]. La combinaison d'un précurseur catalytique au cuivre et d'un ligand dicétoné très simple ouvre en effet l'accès aux anilines d'une manière très compétitive comparée aux méthodes récentes faisant appel à des catalyseurs au palladium associés à des ligands sophistiqués (figure 4).

Une deuxième catégorie de couplage permet la synthèse d'alkylaryl éthers, de biaryl éthers symétriques ou dissymétriques ou de phénols, par couplage catalysé au cuivre entre un dérivé halogéné aromatique (Ar-X) et un nucléophile oxygéné ($\text{R}'\text{O-H}$) (figure 5). Ici encore, les conditions très douces de température ont permis la synthèse, *via* la formation d'une liaison C-O , d'un large spectre de molécules ayant des applications dans les domaines déjà évoqués du médicament, de la protection des plantes ou des matériaux.

La dernière catégorie de couplage, illustrée dans la figure 5, permet la formation de liaisons carbone-carbone (C-C) par arylation de nucléophiles carbonés. Le concept de catalyse au cuivre fonctionne ici également de manière performante, autorisant l'utilisation de très faibles quantités de ce métal associées à des ligands (**L**) pour le couplage de dérivés halogénés aromatiques avec des malonates et dérivés (synthèse d'anti-inflammatoires non stéroïdiens), avec des alcynes (réaction de Sonogashira en absence de palladium), des cétones énolisables (synthèse d'anticancéreux) ou avec l'anion cyanure CN^- (les ArCN obtenus sont à la fois des cibles et des intermédiaires de synthèse en santé humaine, animale ou végétale).

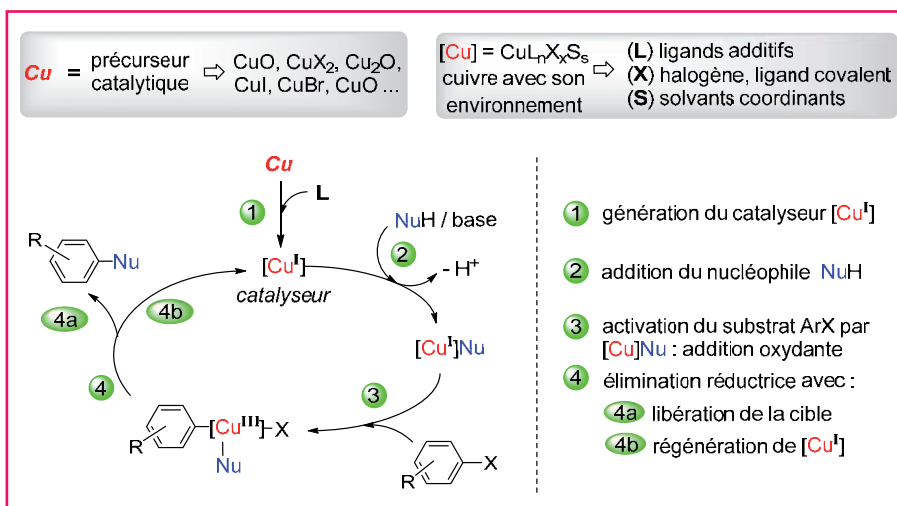


Figure 6 - L'un des mécanismes possibles de l'arylation de nucléophiles catalysée au cuivre.

D'autres types de couplages sont tout aussi efficaces : la catalyse au cuivre conduit en effet à partir de nucléophiles soufrés ou phosphorés à la formation de liaisons C-S et C-P, dont le champ d'application couvre respectivement la santé et le domaine des matériaux, ainsi que celui de la synthèse de ligands pour la catalyse organométallique.

Mécanisme

Les couplages catalysés au cuivre étant récents, leur mécanisme a été beaucoup moins étudié que ceux catalysés par des complexes du palladium, découverts antérieurement et désormais bien compris. Il n'en est pas de même pour les couplages au cuivre, pour lesquels il n'est d'ailleurs pas certain qu'un seul type de mécanisme prévale pour tous les nucléophiles, azotés, oxygénés, carbonés ou soufrés [7].

Dans l'une des hypothèses mécanistiques fréquemment avancées (figure 6), la première étape (①) consiste à préparer *in situ* le catalyseur $[Cu]$ par addition dans un solvant d'un précurseur catalytique du cuivre **Cu** (CuO, CuI, CuX₂...) et d'un ligand **L**. La présence de ce dernier sur le cuivre confère au métal de nouvelles propriétés électroniques et stériques qui vont le rendre actif dans les diverses étapes du cycle catalytique. Le catalyseur $[Cu]$, qui se présente sous la forme d'un complexe de coordination du cuivre au degré d'oxydation I (noté $[Cu^I]$), peut être entièrement ou partiellement soluble dans le milieu. Dans ce dernier cas, la quantité juste nécessaire de cuivre actif est délivrée en solution au fur et à mesure des besoins de la réaction, le reste du complexe insoluble servant de réservoir et de protection au catalyseur.

Un consensus semble se dégager pour l'étape suivante (②), puisque les auteurs s'accordent à considérer qu'elle consiste en l'addition du nucléophile NuH sur le catalyseur (avec élimination de H⁺ piégé en présence d'une base) sans modification du degré d'oxydation du cuivre I. L'espèce intermédiaire $[Cu^I]Nu$ en résultant, très enrichie électroniquement, est particulièrement apte à activer l'aromatique halogéné dans l'étape suivante (③). Celle-ci procède par addition oxydante de ArX sur $[Cu^I]Nu$ pour donner un nouvel intermédiaire du cuivre au degré d'oxydation III. Une élimination réductrice clôturé le cycle catalytique (④) en libérant la molécule attendue et régénérant dans le milieu le catalyseur $[Cu^I]$ ainsi disponible pour effectuer un cycle catalytique supplémentaire.

Il faut noter que d'autres hypothèses mécanistiques ont été envisagées, parmi lesquelles un mécanisme radicalaire

(transfert monoélectronique), un mécanisme faisant intervenir l'activation de ArX par le cuivre(I) via un intermédiaire à quatre centres, et enfin l'intervention d'une π complexation du $[Cu^I]$ sur le noyau aromatique de ArX.

De nombreuses études seront encore nécessaires pour élucider le ou les mécanismes de ces réactions. De cette compréhension dépendront probablement les progrès à venir dans le domaine en termes de défis synthétiques et d'application industrielle.

Application industrielle [7]

Un nombre considérable (entre 60 et 70 %) de molécules actives dans le domaine du vivant possèdent dans leur squelette des liaisons C-N, C-O, C-C ou

C-S. Aussi, si les travaux académiques initiés au début de la dernière décennie ont donné lieu à une explosion de publications, ils ont également constitué le point de départ de l'application industrielle de l'arylation de nucléophiles catalysée au cuivre.

Le point de rupture technologique a été atteint par la possibilité nouvelle d'utiliser des quantités catalytiques de cuivre, un métal moins coûteux, moins toxique et par ailleurs plus facile à éliminer à l'échelle de traces que le palladium, utilisé traditionnellement pour ce type de réaction (en janvier 2015, le palladium se négociait à environ 21 000 € le kg pour 5 € le kg de cuivre).

En seulement une petite dizaine d'années, de nombreuses compagnies ont protégé ou adopté la technologie au cuivre pour la production de molécules actives (cibles ou intermédiaires de synthèse) en santé humaine, animale ou végétale et dans le domaine des matériaux (figure 7).

• Pharmacie

Les couplages catalysés au cuivre ont suscité dès leur découverte académique un grand intérêt dans l'industrie pharmaceutique. Un nombre considérable d'applications, dont nous reportons quelques exemples (figure 7A), ont été décrites dans ce domaine. GlaxoSmithKline a produit, de manière très compétitive, un nouvel agoniste, le « corticotropin release factor » (CFR) (formation de C-N). Par ailleurs, les quantités résiduelles de métal présentes dans la molécule finale sont extrêmement faibles, un atout déterminant dans le domaine de la santé. Un anticancéreux, le tamoxifène, a également été obtenu via l'arylation catalysée au cuivre (formation de C-C). Ce médicament est le plus prescrit dans le monde depuis trente ans pour le traitement du cancer du sein. Le Thymitaq est également un anticancéreux (action sur le foie) synthétisé par la société DuPont en faisant appel à la technologie au cuivre (formation de liaison C-S). La société deCODE genetics s'est pour sa part intéressée au développement industriel de la synthèse d'un inhibiteur de la LTA4H (formation de C-O).

• Protection des plantes

Grâce à l'utilisation de cuivre en quantité catalytique, Saltigo, associé à Beller, a mis au point une méthode très compétitive de synthèse d'un insecticide, le diafenthion, par création d'une liaison C-N (aryl-pyrazole). Un nouvel insecticide, le cyazypyr, a également été synthétisé par DuPont, la catalyse au cuivre intervenant dans la formation d'une liaison C-C avec

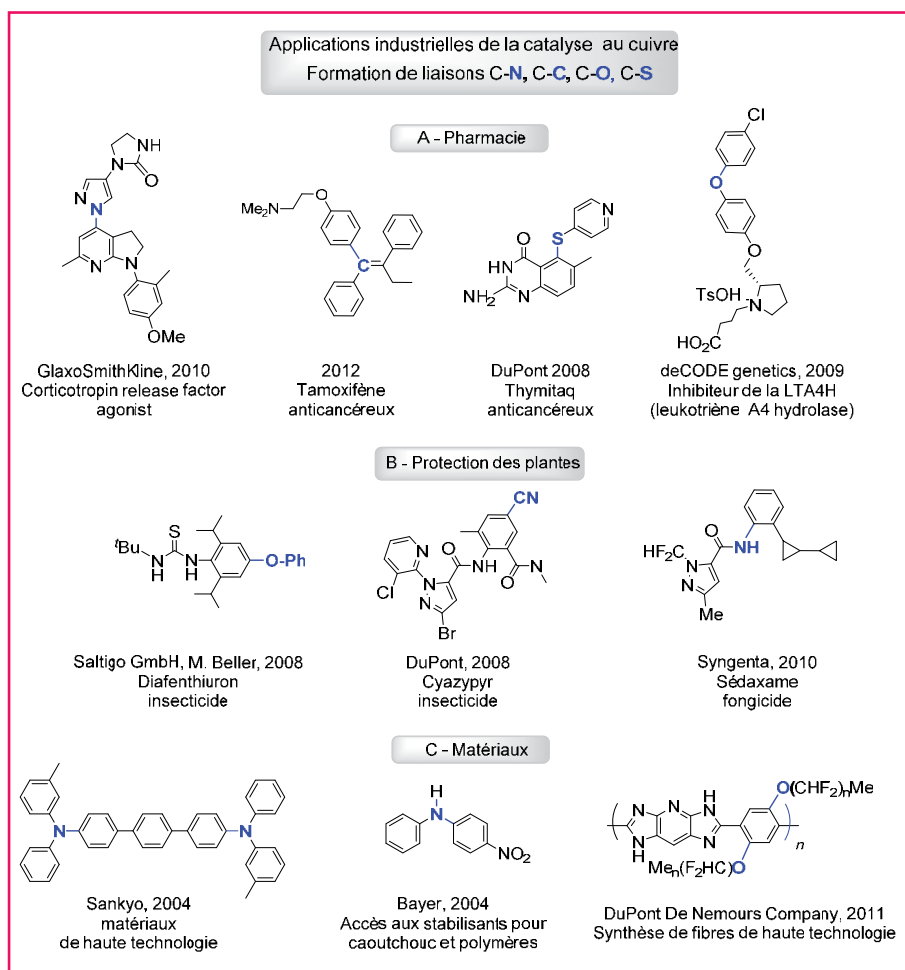


Figure 7 - Quelques exemples d'applications industrielles de l'arylation de nucléophiles par catalyse au cuivre. Domaines concernés : santé, protection des plantes, matériaux.

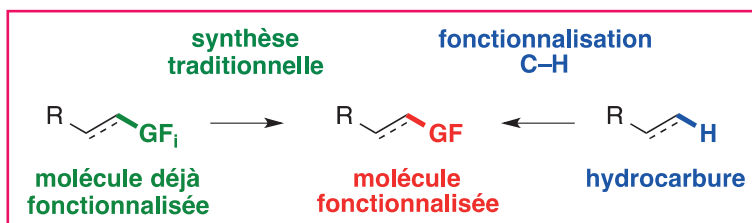


Figure 8 - Comparaison entre méthode de synthèse « traditionnelle » et fonctionnalisation C-H. La première part d'une molécule contenant un groupement fonctionnel initial (GF_i), qui est transformé en groupement fonctionnel désiré (GF). La seconde permet d'introduire directement le groupement fonctionnel désiré à partir d'une liaison C-H et donc d'un précurseur moins fonctionnalisé (hydrocarbure ou fragment hydrocarboné). Ceci est généralement rendu possible grâce à l'utilisation d'un catalyseur.

l'introduction sur la structure d'une fonction **cyano**. Syngenta a, par le biais d'une N-arylation, mis au point la synthèse du sédaxame, un fongicide (figure 7B).

• Matériaux

La fabrication d'intermédiaires clés pour l'élaboration de matériaux à haute performance est un autre domaine pour lequel l'arylation catalysée au cuivre a fait l'objet d'un intérêt marqué de la part des industriels. À titre d'exemple, la société Bayer AG a utilisé cette technologie pour synthétiser le 4-aminodiphénylamine (formation de C-N) qui intervient comme intermédiaire dans la chaîne de production du caoutchouc

ainsi que de polymères. Sankyo a également récemment mis à profil la catalyse au cuivre dans le cadre de la production de dérivés de type polyaryldiamines qui trouvent des applications en tant que matériaux de haute technologie. La société DuPont s'est elle intéressée au concept cuivre catalytique pour présenter une nouvelle voie d'accès à des molécules de type polypyridobisimidazoles qui trouvent leur application dans la synthèse de fibres de haute technologie (formation de liaison C-O) (figure 7C).

Autres applications

L'arylation de nucléophiles catalysée au cuivre a également trouvé récemment de très nombreuses autres applications dans des domaines tels que, entre autres, la synthèse d'hétérocycles (création du cycle par catalyse au cuivre) et de produits naturels par création de liaisons C-N, C-O, C-C ou C-S (illustrée en particulier par les travaux d'Evano) [7]. Ces domaines prolifères et très prometteurs ne seront pas traités ici.

Activation et fonctionnalisation de liaisons carbone-hydrogène

La fonctionnalisation directe de liaisons carbone-hydrogène (C-H) est un domaine ancien de la chimie organique de synthèse, que l'on peut dater de la fin du XIX^e siècle avec la découverte des réactions de Friedel-Crafts et de Hofmann-Löffler-Freytag, et qui a par la suite suscité l'attention de plusieurs générations de chercheurs. En effet, la fonctionnalisation C-H permet de limiter, voire de s'affranchir de l'introduction préalable de groupements fonctionnels sacrificiels, et en ce sens elle représente une alternative économe en atomes et en étapes aux méthodes de couplage « traditionnelles » pour la synthèse de molécules organiques fonctionnalisées (figure 8) [9].

Le développement de la catalyse organométallique dans les années 1970 a fourni aux chimistes de synthèse de nouveaux outils pour fonctionnaliser des liaisons C-H jusqu'alors non réactives, mimant ainsi les systèmes naturels enzymatiques comme la méthane monooxygénase. Deux ensembles principaux de réactions homogènes catalysées par les métaux de transition ont ainsi été développés, d'une part celles dont le mécanisme fait intervenir un transfert d'atomes du catalyseur au substrat sans passer par la formation d'une liaison carbone-métal intermédiaire (réactions de type I, dites « par sphère de coordination externe »), et d'autre part celles au cours desquelles une liaison carbone-métal est formée par coupure de la liaison C-H (réactions de type II, dites « par sphère de coordination interne ») (figure 9).

Dans la première catégorie, on trouve principalement les réactions d'oxydation radicalaires et les réactions d'insertion de carbènes et de nitrènes, dont les premiers exemples catalytiques en métal remontent aux années 1950-60. La seconde catégorie a, depuis les travaux pionniers de Fujiwara et Moritani

(1967) et de Shilov (1969), vu l'émergence de réactions importantes comme les arylations C-H directes (1982-83), la réaction domino de Catellani (1985) et la réaction d'hydroarylation de Murai (1993). Ce domaine de recherche s'est considérablement développé au cours de la dernière décennie, grâce à l'avènement de nouveaux catalyseurs et de ligands plus

efficaces et sélectifs, d'additifs clés, et d'outils expérimentaux et théoriques plus adaptés pour l'étude des mécanismes réactionnels. Souvent initiées en milieu académiques, ces recherches font désormais l'objet d'applications toujours plus nombreuses en recherche et développement industriel. Dans cet article, seuls quelques exemples de réactions métallo-catalysées, développées en milieux académique et industriel sont présentés, afin de donner au lecteur un aperçu des potentialités qu'offre ce domaine [10].

Quelques exemples en R & D industrielle

La rebeccamycine est un produit naturel à forte activité antitumorale (figure 10). Au cours d'un programme dédié à l'optimisation de son profil pharmacologique, une équipe de Bristol-Myers Squibb a mis au point en 2001 une synthèse d'analogues de la partie aglycone* du produit naturel, basée sur une étape de couplage déshydrogénant intramoléculaire catalysé par le palladium (5 mol%) [11]. Ce système est particulièrement économe en atomes puisqu'il met en œuvre un précurseur non fonctionnalisé (deux liaisons C-H) au niveau de la liaison créée. La synthèse d'un de ces analogues, représentée sur la figure 10, a été conduite sur une échelle de 3 kg.

En 2006, une équipe de chercheurs de Merck & Co a décrit la synthèse d'agonistes des récepteurs GABA α 2/3 via une réaction d'arylation C-H directe pallado-catalysée (figure 11, haut) [12]. Cette méthode remplace avantageusement la voie de synthèse précédente en matière d'efficacité et de rapidité. En effet, cette dernière mettait en œuvre un couplage de Suzuki-Miyaura, nécessitant deux étapes supplémentaires pour préparer les deux précurseurs plus fonctionnalisés (introduction d'un atome de brome sur l'imidazopyrimidine et d'un boronate sur le biphenyle).

Une méthode similaire a été employée par une équipe de Pfizer pour synthétiser le celecoxib (Celebrex[®]), médicament anti-inflammatoire, en seulement trois étapes (figure 11, bas) [13]. Dans ces deux exemples, la régiosélectivité* de l'arylation sur la liaison C-H ciblée, liée à la réactivité intrinsèque du substrat hétéroaromatique (en première approximation, une combinaison de l'acidité de la liaison C-H et de l'interaction du substrat avec le métal), peut être prédite grâce à des études mécanistiques théoriques [14].

Le ruthénium offre un avantage économique certain par rapport à d'autres métaux précieux comme le palladium. Des méthodes d'arylation C-H catalysées par le ruthénium, où la régiosélectivité est contrôlée par un groupement directeur proximal, ont ainsi été développées ces dernières années, en particulier par l'équipe de P. Dixneuf et C. Bruneau à Rennes [15]. Des chercheurs de Merck Process Research ont récemment appliqué ce type de méthode à la synthèse d'un précurseur de l'anacetrapib, molécule active contre l'hypercholestérolémie (figure 12, haut) [16]. Dans cette réaction, qui a été menée sur une échelle de plusieurs kilogrammes en présence de 2 mol% de ruthénium, le groupement oxazoline dirige

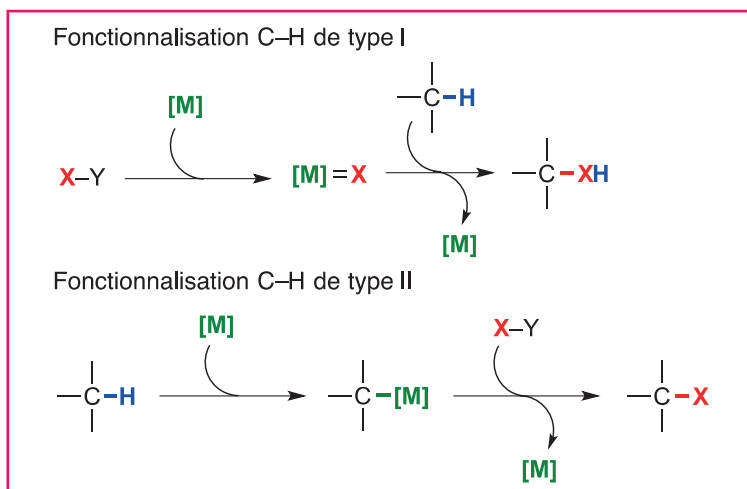


Figure 9 - Les deux modes principaux de fonctionnalisation C-H catalysée par un complexe métallique ([M] : catalyseur métallique ; X : groupement fonctionnel). Dans la fonctionnalisation de type I, une espèce très réactive [M]=X formée *in situ* à partir du catalyseur s'insère directement dans la liaison C-H. Dans la fonctionnalisation de type II, le catalyseur coupe la liaison C-H pour donner une espèce organométallique intermédiaire (C-[M]), qui subit ensuite une fonctionnalisation.

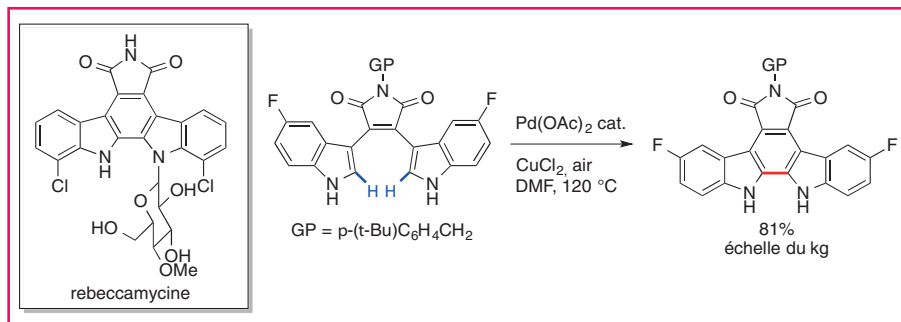


Figure 10 - Synthèse d'un analogue de l'aglycone de la rebeccamycine utilisant un couplage déshydrogénant pallado-catalysé.

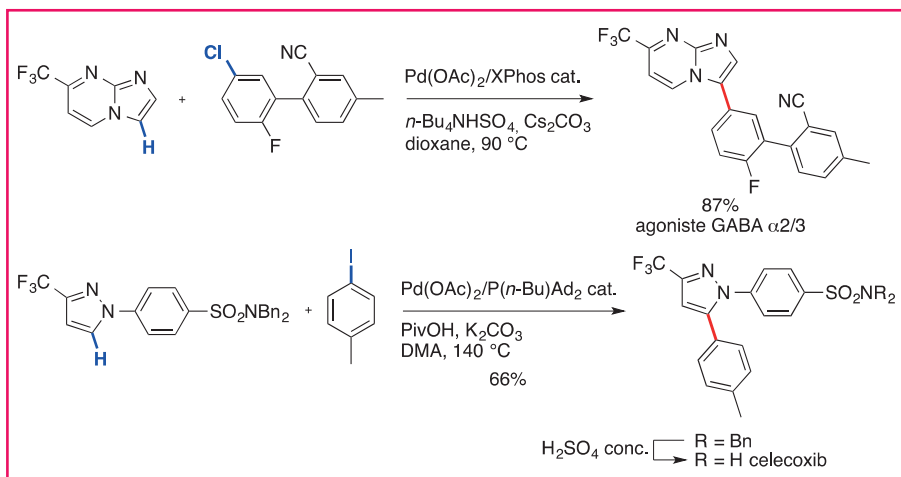


Figure 11 - Synthèse d'un agoniste des récepteurs GABA α 2/3 (haut) et du celecoxib (bas) par arylation C-H directe pallado-catalysée.

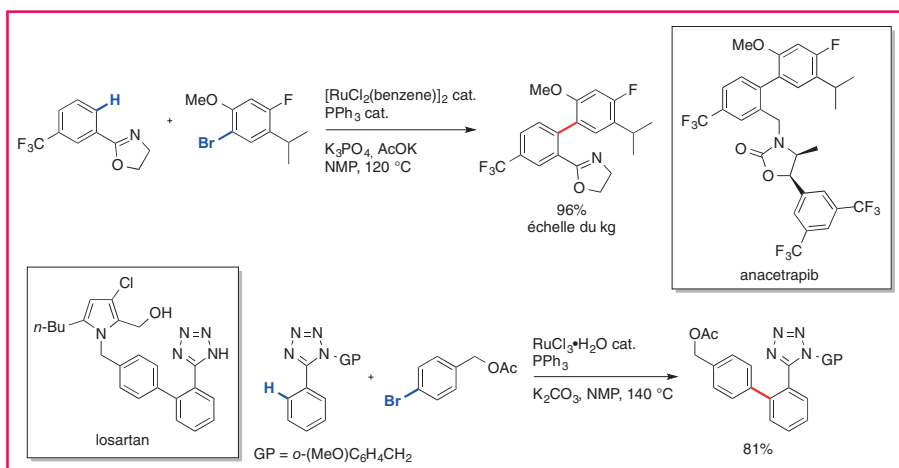


Figure 12 - Synthèse de précurseurs de l'anacetrapib (haut) et du losartan (bas) par arylation C-H dirigée catalysée par le ruthénium.

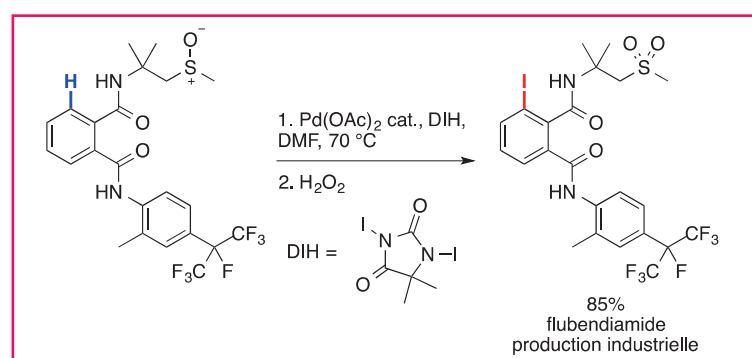


Figure 13 - Étapes finales de la synthèse industrielle du flubendiamide (Belt®), mettant en œuvre une iodation C-H dirigée pallado-catalysée.

l'activation C-H en *ortho* sur le cycle aromatique, contrôlant ainsi totalement la régiosélectivité. Le même type de réaction a été employé par un fabricant japonais de principes actifs (API Corporation) pour synthétiser le losartan, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (figure 12, bas) [17]. Dans cet exemple, l'activation C-H est dirigée par un atome d'azote du cycle tétrazole, également présent dans le composé cible.

La fonctionnalisation d'une liaison C-H activée par un métal n'est nullement limitée à la construction de liaisons C-C comme dans les exemples ci-dessus. De nombreux cas de formation de liaisons carbone-hétéroatome ont également été rapportés. Ainsi, la synthèse industrielle du flubendiamide (Belt®), un insecticide commercialisé par Bayer CropScience, fait intervenir une étape d'*ortho*-iodation d'une liaison C-H, catalysée par le palladium, qui est réalisée à grande échelle (figure 13) [18]. Dans cette réaction, l'activation C-H se produit sélectivement sur une des positions aromatiques grâce au double effet directeur d'un des groupements amides et du groupement sulfoxyde. Ainsi, loin d'être une curiosité de laboratoire, les réactions d'activation C-H sont déjà appliquées depuis plusieurs années en synthèse organique fine en milieu industriel, y compris en production.

Quelques exemples en recherche académique

La recherche académique dans le domaine de la fonctionnalisation C-H métallo-catalysée est actuellement très active, avec un essor particulièrement impressionnant depuis une dizaine d'années, et ne peut être présentée en quelques pages. Par souci de concision, nous n'avons choisi d'illustrer ici que quelques exemples récents provenant de laboratoires français.

Les fluoroalcènes sont des fonctions bio-isostères* de liaisons peptidiques, non hydrolysables, qui sont à ce titre présentes dans une variété de molécules bioactives. Récemment, deux équipes rouennaises ont réussi à introduire cette fonction sur une variété d'hétérocycles aromatiques de façon très simple et directe par alcénylation C-H

pallado-catalysée (figure 14) [19].

Au-delà des applications en chimie pharmaceutique et en agrochimie mentionnées ci-dessus, les méthodes de fonctionnalisation C-H offrent des opportunités uniques pour l'élaboration de matériaux organiques aux propriétés photophysiques originales. Ainsi, les équipes rennaises de H. Doucet et V. Guerchais ont récemment montré qu'il est possible de réaliser l'arylation C-H de noyaux thiophènes liés à des complexes iridium par catalyse au palladium (figure 15, haut) [20]. Cette méthode permet d'accéder de façon très directe et remarquablement sélective à une variété de complexes d'iridium luminescents à aromaticité étendue. Les mêmes équipes ont également réalisé le couplage de différents hétéroaromatiques non préfonctionnalisés comme le thiazole avec le 1,2-dichloroperfluorocyclopentène, afin de synthétiser une variété d'interrupteurs photochromiques (figure 15, bas) [21]. Dans ces deux cas, la fonctionnalisation C-H remplace avantageusement les méthodes de couplage plus classiques qui mettent en jeu des partenaires davantage préfonctionnalisés.

Dans tous les cas de figure présentés jusqu'ici, la liaison C-H fonctionnalisée est portée par un carbone aromatique, hybridé sp^2 . Cependant, la fonctionnalisation catalytique de liaisons C-H portées par des carbones aliphatiques, hybridés sp^3 , est également possible *via* les deux types de mécanismes mentionnés plus haut (figure 9). Ainsi, l'équipe de P. Dauban à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette a développé une méthode d'amination C-H intermoléculaire, qui permet par un mécanisme de type I d'introduire un atome d'azote de façon hautement sélective sur une molécule organique fonctionnalisée. Sur l'exemple de la figure 16 [22], une seule des liaisons C-H allyliques d'un dérivé du géraniol est coupée et aminée sélectivement en présence de deux alcènes et de nombreuses autres liaisons C-H. L'utilisation combinée d'un catalyseur dinucléaire de rhodium chiral, employé en faible quantité (0,3 mol%), et d'un réactif azoté chiral de type sulfonimidamide permet de discriminer



Figure 14 - Construction de fluoroalcènes par alcénylation C-H catalysée par le palladium.

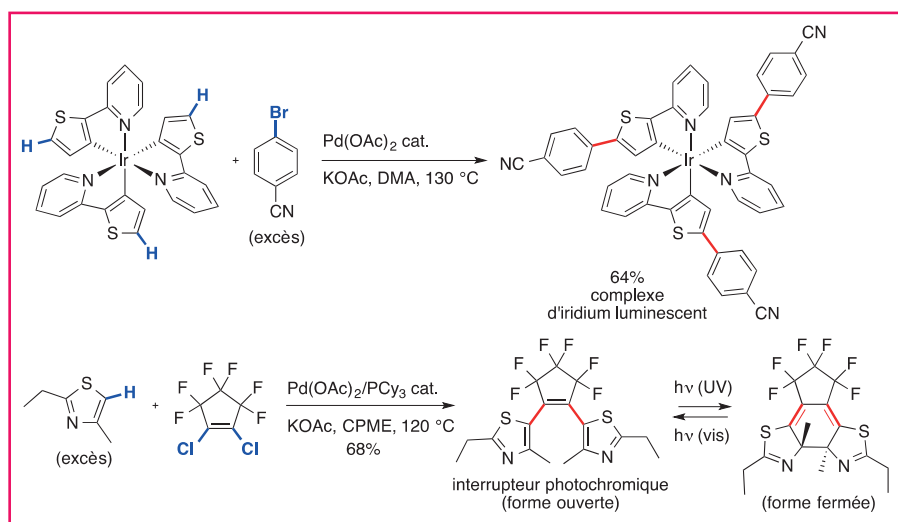


Figure 15 - Synthèse d'un complexe d'iridium luminescent (haut) et d'un interrupteur photochromique (bas) par arylation ou alcénylation C-H pallado-catalysée.

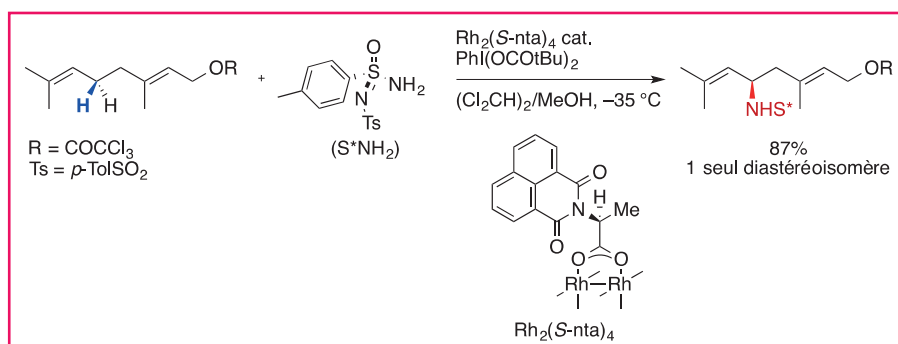


Figure 16 - Amination intermoléculaire stéréosélective d'un dérivé du géranol catalysée par le rhodium.

les deux liaisons C(sp³)-H énantiotopes* portés par le même atome de carbone.

De façon conceptuellement différente, l'équipe de O. Baudoin a développé une méthode catalysée par le palladium, permettant d'accéder à un ensemble de molécules polycycliques par activation de liaisons C(sp³)-H non activées. En particulier, cette équipe a réussi à construire des benzocyclobutènes, dont la tension de cycle peut être exploitée par la suite dans des réactions péricycliques* (figure 17) [23]. Cette propriété a notamment permis de synthétiser un produit naturel de la classe des alcaloïdes, la coralydine [24]. Le mécanisme de ce type de réactions d'activation C(sp³)-H (de type II, figure 9) a été étudié de façon approfondie à travers une collaboration avec une équipe de chimistes théoriciens de l'Université de Montpellier (E. Clot). D'une manière générale, l'apport de la chimie théorique à l'étude des méca-

l'industrie car peu coûteux, sont peu réactifs. Les tosylates et triflates, qui utilisés comme agents électrophiles ouvrirait la chimie des couplages aux phénols dont ils sont issus, sont eux totalement inactifs. Il faudrait également abaisser les charges en catalyseur tout en restant performant et reproductible, faire des progrès en termes de chimie durable (solvants, système réutilisables, etc.) et bien sûr, progresser dans la compréhension du ou des mécanismes à l'œuvre. Mais un autre défi, qui consiste à remplacer le cuivre par le fer comme catalyseur pour l'arylation de nucléophiles, se profile. Quelques rares systèmes pionniers utilisant ce métal (seul ou associé au cuivre) ont été publiés [7]. Leurs performances sont cependant très insuffisantes pour détrôner le palladium ou le cuivre, même en tenant compte du gain économique et environnemental lié intrinsèquement au fer (abondant, peu coûteux et peu toxique). D'un point de vue général, la recherche de nouveaux

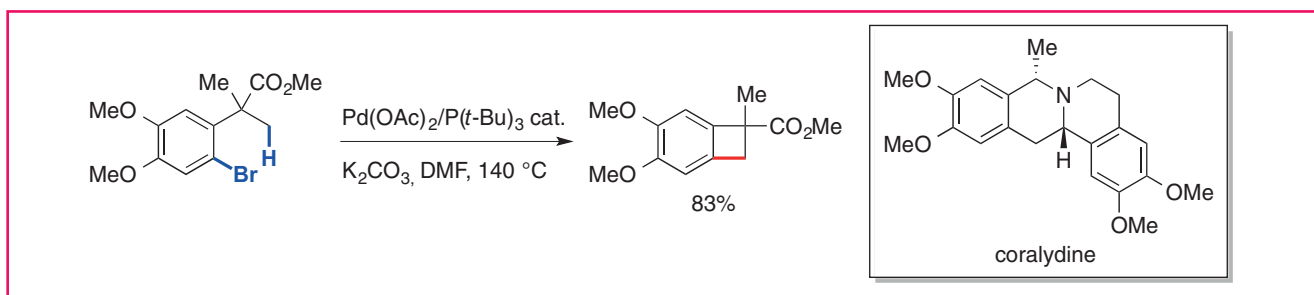


Figure 17 - Construction d'un benzocyclobutène par activation C(sp³)-H intramoléculaire catalysée par le palladium, dans le contexte d'une synthèse totale de la coralydine.

nismes des réactions de fonctionnalisation C-H est croissant et facteur d'accélération de découvertes.

Conclusions et perspectives

Les couplages entre nucléophiles (NuH) et dérivés halogénés aromatiques (ArX) par catalyse au cuivre procurent au chimiste de synthèse des outils très efficaces permettant d'accéder à une multitude de molécules, actives en santé ou concernant le domaine des matériaux. Les systèmes au cuivre offrent maintenant une alternative complémentaire souvent très compétitive aux catalyseurs plus toxiques et plus coûteux basés sur l'utilisation du palladium et de ligands sophistiqués. L'arylation de nucléophiles catalysée au cuivre a depuis environ dix ans été adoptée dans de très nombreux laboratoires académiques. Dans l'industrie, le recours à ce concept se généralise également à grande vitesse (des dizaines de compagnies l'ont déjà mis en pratique). Les termes de « renaissance de la chimie du cuivre », de « new landmark » ou « d'avalanche » sont désormais fréquemment évoqués pour qualifier la vague de travaux académiques et industriels qui s'est propagée à partir des premiers brevets de méthodologie générale de 2001 dans le domaine (*vide supra*) [5-6]. De nombreux défis demeurent cependant sans réponse. Les substrats aromatiques chlorés, intéressants pour

catalyseurs d'arylation à base de métaux peu coûteux répond à une demande pressante de nouvelles méthodes de synthèse écocompatibles qui s'inscrivent dans le cadre plus large du développement durable. C'est probablement dans le domaine de la catalyse au fer et dans celui de la compréhension des mécanismes (pour le cuivre et le fer) que se situeront les défis académiques et industriels à venir les plus stimulants dans le domaine.

Par ailleurs, les exemples présentés ci-dessus démontrent le potentiel de la fonctionnalisation C-H en synthèse organique pour accéder de façon rapide à des molécules fonctionnalisées à partir de précurseurs simples. Un grand nombre de méthodes ont été développées au cours des dernières années et ont permis un accès rapide à des composés montrant un large panel d'applications. Ce domaine est ainsi en train de révolutionner, en la simplifiant, notre façon de concevoir la construction de molécules complexes. Les catalyseurs les plus fréquemment utilisés pour réaliser ces transformations durant ces dernières années sont basés sur des métaux nobles tels que le palladium, le rhodium, le ruthénium et l'iridium, mais les catalyseurs à base de métaux de la première ligne (Fe, Co, Cu, Ni), plus abondants et moins onéreux, sont en pleine expansion. Les efforts de recherche actuels s'orientent notamment vers le développement de catalyseurs plus performants, le développement de réactions stéréosélectives, et la mise au point de groupements fonctionnels et de catalyseurs permettant de mieux contrôler la sélectivité du site fonctionnalisé.

Références

- [1] a) Ullmann F., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1903**, 36, p. 2382 ; b) Ullmann F., Illgen E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1914**, 47, p. 380.
- [2] a) Ullmann F., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1904**, 37, p. 853 ; b) Ullmann F., Sponagel P., *Chem. Ber.*, **1905**, 38, p. 2211.
- [3] a) Goldberg I., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1906**, 39, p. 1691 ; b) Goldberg I., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1907**, 40, p. 4541.
- [4] Hurtley W.R.H., *J. Chem. Soc.*, **1929**, p. 1870.
- [5] Buchwald S.L., Klapars A., Antilla J.C., Job G.E., Wolter M., Kwong F.Y., Nordmann G., Hennessy E.J., WO02/085838 (Pr US 2001 0286268).
- [6] Taillefer M., Cristau H.-J., Cellier P.P., Spindler J.-F., Patents Fr 2833947-WO0353225 (Pr. Nb. Fr 2001 16547) ; Taillefer M., Cristau H.-J., Cellier P.P., Spindler J.-F., Ouali A., Fr 2840303-WO03101966 (Pr. Nb. Fr 2002 06717).
- [7] La littérature correspondante pourra être abordée dans des revues et ouvrages traitant de l'arylation de nucléophiles catalysée par des complexes du cuivre : a) Chemler S.R., Fuller P.H., *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, p. 1153 (condensation intramoléculaire) ; b) Evano G., Blanchard N., Toumi M., *Chem. Rev.*, **2008**, 108, p. 3054 (revue incluant la synthèse de produits naturels) ; c) Monnier F., Taillefer M., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48, p. 6954 (revue sur la formation de liaisons C-N, C-O, C-C) ; d) Sperotto E., van Klink G.P.M., van Koten G., de Vries J.G., *Dalton Trans.*, **2010**, 39, p. 10338 (revue sur le mécanisme) ; e) Su Y., Jia W., Jiao N., *Synthesis*, **2011**, 11, p. 1678 (revue sur les co-catalyseurs Cu-Fe) ; f) Beletskaya I.P., Cheprakov A.V., *Organometallics*, **2012**, 31, p. 7753 (Cu versus Pd, formation de liaisons C-N) ; g) Lefèvre G., Franc G., Tlili A., Adamo C., Taillefer M., Ciofini I., Jutand A., *Organometallics*, **2012**, 31, p. 7694 (revue sur le mécanisme pour l'arylation au cuivre : formation de liaisons C-N et C-O) ; h) *Topics in Organometallic Chemistry*, vol. 46, Springer, D. Ma, M. Taillefer (eds), **2013** (formation de liaisons C-N) ; i) Sambaglio C., Marsden S.P., Blacker A.J., McGowan P.C., *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, p. 3525 (revue sur les mécanismes) ; j) *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*, Wiley & Sons, **2013**, G. Evano, N. Blanchard (eds) (ouvrage couvrant de nombreux domaines de l'arylation catalysée au cuivre).
- [8] Xia N., Taillefer M., A very simple copper-catalyzed synthesis of anilines employing aqueous, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48, p. 337.
- [9] C-H activation, *Topics in Current Chemistry*, Vol. 292, J.-Q. Yu, Z. Shi (eds), Springer, **2010**.
- [10] Yamaguchi J., Yamaguchi A.D., Itami K., C-H bond functionalization: emerging synthetic tools for natural products and pharmaceuticals, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, p. 8960.
- [11] Wang J., Rosingana M., Watson D.J., Dowdy E.D., Discordia R.P., Soundarajan N., Li W.-S., Practical synthesis of the rebeccamycin aglycone and related analogs by oxidative cyclization of bisindolymaleimides with a Wacker-type catalytic system, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, p. 8935.
- [12] Cameron M., Foster B.S., Lynch J.E., Shi Y.-J., Dolling U.-H., The expedient synthesis of 4,2'-difluoro-5'-(7-trifluoromethylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)biphenyl-2-carbonitrile, a GABA α 2/3 agonist, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2006**, 10, p. 398.
- [13] Gaulier S.M., McKay R., Swain N.A., A novel three-step synthesis of Celecoxib via palladium-catalyzed direct arylation, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, p. 6000.
- [14] Gorelsky S.I., Origins of regioselectivity of the palladium-catalyzed (aromatic) C-H bond metalation-deprotonation, *Coord. Chem. Rev.*, **2013**, 257, p. 153.
- [15] Özdemir I., Demir S., Çetinkaya B., Gourlaouen C., Maseras F., Bruneau C., Dixneuf P.H., Direct arylation of arene C-H bonds by cooperative action of NHcarbene-ruthenium(II) catalyst and carbonate via proton abstraction mechanism, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, p. 1156.
- [16] Ouellet S.G., Roy A., Molinaro C., Angelaud R., Marcoux J.-F., O'Shea P. D., Davies I.W., Preparative scale synthesis of the biaryl core of Anacetrapib via a ruthenium-catalyzed direct arylation reaction: unexpected effect of solvent impurity on the arylation reaction, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, p. 1436.
- [17] Seki M., Nagahama M., Synthesis of angiotensin II receptor blockers by means of a catalytic system for C-H activation, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, p. 10198.
- [18] Tsubata K., Tohnishi M., Kodama H., Seo A., Chemistry of flubendiamide: discovery, synthesis, and X-ray structure, *Pflanzenschutz-Nachr. Bayer*, **2007**, 60, p. 105.
- [19] Schneider C., Masi D., Couve-Bonnaire S., Pannecoucke X., Hoarau C., Palladium- and copper-catalyzed stereocontrolled direct C-H fluoroalkenylation of heteroarenes using gem-bromofluoroalkenes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, p. 3246.
- [20] Beydoun K., Zaarour M., Gareth Williams J.A., Doucet H., Guerschais V., Palladium-catalyzed direct arylation of a tris-cyclometallated Ir(III) complex bearing 2,2'-thienylpyridine ligands: a powerful tool for the tuning of luminescence properties, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, p. 1260.
- [21] Beydoun K., Roger J., Boixel J., Le Bozec H., Guerschais V., Doucet H., A straightforward access to photochromic diarylethene derivatives via palladium-catalyzed direct heteroarylation of 1,2-dichloroperfluorocyclopentene, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, p. 11951.
- [22] Lescot C., Darses B., Collet F., Retailleau P., Dauban P., Intermolecular C-H amination of complex molecules: insights into the factors governing the selectivity, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, p. 7232.
- [23] Chaumontet M., Piccardi R., Audic N., Hitce J., Peglion J.-L., Clot E., Baudoin O., Synthesis of benzocyclobutenes by palladium-catalyzed C-H activation of methyl groups: method and mechanistic study, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, p. 15157.
- [24] Chaumontet M., Piccardi R., Baudoin O., Synthesis of 3,4-dihydroisoquinolines by a C(sp³)-H activation/electrocyclization strategy: total synthesis of coralydine, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, p. 179.



M. Taillefer

Marc Taillefer

est directeur de recherche à l'Institut Charles Gerhardt de Montpellier, AM₂N groupe « Méthodologie de synthèse moléculaire »*.

Olivier Baudoin

est professeur de chimie organique à l'Université Claude Bernard de Lyon**.



O. Baudoin

* Institut Charles Gerhardt, UMR 5253 - AM₂N, École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, 8 rue de l'École normale, F-34296 Montpellier Cedex 5.

** ICBMS - UMR CNRS 5246, Université Claude Bernard Lyon 1, CPE Lyon, 43 bd du 11 novembre 1918, F-69622 Villeurbanne Cedex. Courriel : olivier.baudoin@univ-lyon1.fr

La catalyse duale synergique

Vers de nouvelles réactivités/sélectivités en synthèse organique

Maxime R. Vitale, Dominique Lesuisse, Véronique Michelet et Virginie Ratovelomanana-Vidal

Résumé Cet article décrit quelques exemples récents issus des réactions de catalyse duale synergique impliquant un catalyseur métallique et un organocatalyseur. Les activations orthogonales et complémentaires de divers réactifs par chacun des catalyseurs organométallique et organique mis en jeu permettent d'accéder à de nouvelles réactivités et à la mise au point de nouveaux modes de contrôle des sélectivités associées. Les travaux récents impliquant l'organocatalyse de type énamine et iminium sont présentés. En particulier, l'utilisation de complexes de palladium, iridium, ruthénium et cuivre associés à des organocatalyseurs chiraux ont conduit à des aldéhydes ou cétones fonctionnalisés en α ou β avec d'excellentes énantiosélectivités. Quelques exemples de réactivité des imines en présence de complexes d'argent, fer et rhodium et d'acides de Brønsted sont également présentés.

Mots clés Catalyse duale, synergie, énamine, iminium, acides de Brønsted, catalyse asymétrique.

Abstract **Synergistic dual catalysis: towards new reactivities/selectivities in synthetic organic chemistry** This article presents some recent examples from synergistic dual catalysis involving a metal catalyst and an organocatalyst. Orthogonal and complementary activations of various reagents by both organometallic and organic catalysts provide access to novel reactivities and the development of new modes of control of selectivities. Recent work involving organocatalysis of enamine and iminium types are presented. In particular, the use of palladium, iridium, ruthenium and copper complexes associated with chiral organocatalysts led to α - or β -functionalized aldehydes or ketones with excellent enantioselectivities. Some examples of reactivity of imines in the presence of silver, iron and rhodium complexes associated with Brønsted acids are also presented.

Keywords Dual catalysis, synergy, enamine, iminium, Brønsted acid, asymmetric catalysis.

La catalyse duale synergique

La catalyse est devenue au cours des dernières décennies un axe de recherche particulièrement essentiel aussi bien d'un point de vue fondamental qu'industriel. En effet, la catalyse est un moyen sans égal pour promouvoir des transformations chimiques de manière efficace et sélective, tout en limitant l'utilisation de réactifs en quantités stœchiométriques et/ou l'utilisation de températures élevées, et tend ainsi à restreindre l'impact de la production chimique sur notre environnement [1]. De surcroît, l'utilisation de catalyseurs chiraux s'est révélée particulièrement efficace pour la préparation contrôlée de produits énantio-purs possédant de hautes valeurs ajoutées. Usuellement différencié en trois familles – la catalyse par les métaux de transition [2], l'organocatalyse [3] et la biocatalyse [4] –, ce domaine de recherche s'est également enrichi de systèmes multicatalytiques intégrant plusieurs modes d'activation. Au sein de cette catégorie particulière, fréquemment appelée « catalyse duale », de nombreux processus catalytiques dits « tandems/relais » ont été développés. Cette stratégie présente l'avantage de permettre de multiplier le nombre de transformations chimiques « one pot », et cela, sans avoir à isoler

des intermédiaires réactionnels parfois instables (*figure 1*) [5].

Récemment, la catalyse duale s'est particulièrement illustrée par les découvertes de transformations chimiques dans lesquelles s'opère une synergie entre les divers catalyseurs employés (*figure 1*). Selon ce concept ingénieux de « catalyse duale synergique », les activations orthogonales (n'interférant pas entre elles) et complémentaires de divers réactifs par chacun des catalyseurs mis en réaction permettent d'entrevoir de nouvelles réactivités jusqu'ici invisibles par les stratégies catalytiques classiques. Par conséquent, la catalyse duale synergique est aujourd'hui à considérer comme une opportunité de choix pour la découverte de nouvelles réactions et/ou la mise au point de nouveaux modes de contrôle des sélectivités associées [6].

Ce domaine de recherche, qui est aujourd'hui en plein essor, présente une forte potentialité pour la levée des verrous technologiques existants, que nous nous efforcerons ici de démontrer au travers de divers exemples bibliographiques sélectionnés. Bien qu'à ce jour de nombreuses combinaisons catalytiques ont été décrites, nous nous focaliserons sur de récents développements obtenus par association de la catalyse métallique à l'organocatalyse (de type

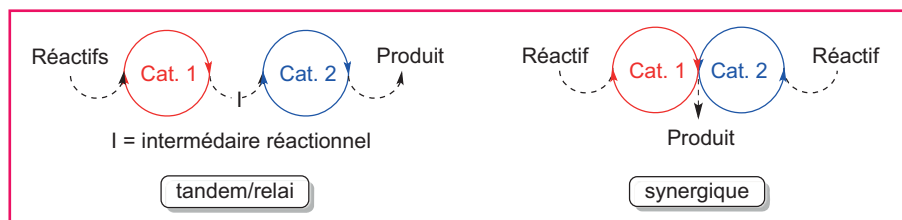
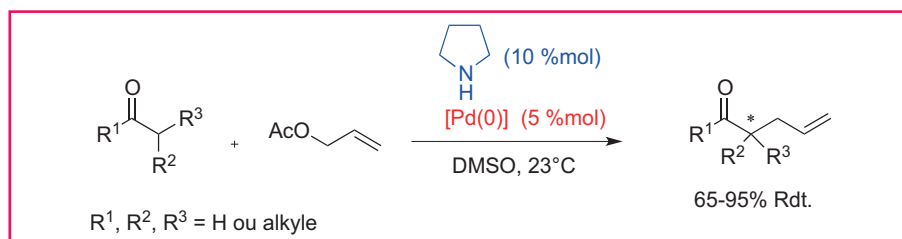
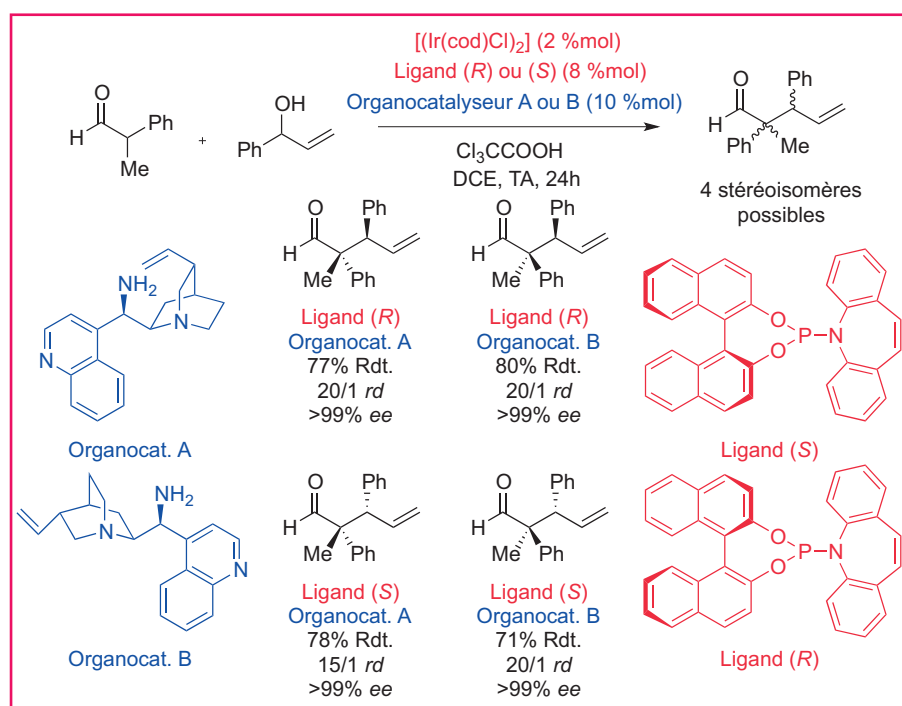


Figure 1 - Types de catalyse duale.

Figure 2 - α -allylation de dérivés carbonyles par catalyse duale synergique.Figure 3 - α -allylations diastéréodivergentes d'aldéhydes.

énamine, de type iminium, ou par les acides de Brønsted), deux familles de catalyse ayant démontré une complémentarité particulièrement fructueuse [7-8].

La catalyse duale synergique : quelques exemples

Organocatalyse de type énamine

• Réactions d' α -allylation d'aldéhydes

Depuis sa renaissance au début des années 2000, l'organocatalyse de type énamine a connu un essor considérable et offre aujourd'hui une large gamme de réactions permettant la fonctionnalisation en position α de dérivés carbonyles par divers électrophiles [3]. Cependant, l'organocatalyse seule possède ses limites comme l' α -alkylation intermoléculaire des aldéhydes et des cétones par des halogénures d'alkyle

[9-10]. En 2006, le groupe de Córdova (Stockholm University/Mid Sweden University) a montré que ce problème pouvait être partiellement résolu en associant l'organocatalyse de type énamine à la catalyse métallique [11]. Partant d'aldéhydes ou de cétones et d'acétate d'allyle, l'utilisation concomitante en quantités catalytiques de pyrrolidine et d'un complexe de palladium(0) a permis l'accès aux produits d' α -allylation correspondants avec de bons rendements, selon un processus apparenté à la réaction de Tsuji-Trost (figure 2).

Ces résultats pionniers mettant en évidence une réactivité singulière ont sans nul doute participé à l'engouement de nombreux groupes de recherche pour la catalyse duale synergique métallo-organique. Le groupe de Breit (Albert Ludwigs Universität Freiburg) a montré que des alcools allyliques pouvaient être également employés en substituant l'organocatalyseur par de la proline et en modulant les propriétés du complexe de palladium(0) par l'utilisation du ligand Xantphos [12]. Des versions intramoléculaires permettant la préparation de carbo- ou hétérocycles ont également été mises au point en utilisant des complexes de palladium(0) ou d'iridium(I) [13-14].

Dans le même temps, des versions asymétriques de ces transformations ont été développées, le contrôle de l'énantiosélectivité ayant pu être réalisé par l'utilisation d'un organocatalyseur chiral [15-17], par l'utilisation de complexes métalliques chiraux [13-14, 18], ou encore très récemment par double induction asymétrique [19-20]. Grâce à cette dernière stratégie, le groupe de Carreira (ETH Zürich) a pu montrer que la préparation diastéréodivergente d'aldéhydes α -allyliques est réalisable, chaque catalyseur ayant permis de diriger l'énantioface réactive lors de la formation de la liaison C-C, et ainsi de conduire à un contrôle quasi parfait des diastéréo- et énantiosélectivités associées (figure 3).

Dernièrement, le groupe de Córdova a inclus ce type de réactivité dans des processus catalytiques domino plus complexes dans lesquels une cascade organocatalytique de type iminium-énamine rentre en jeu et permet de manière rapide la préparation diastéréo- et énantiosélective de carbocycles hautement fonctionnalisés (figure 4) [21].

Enfin, il est important de noter que d'autres catalyseurs métalliques inaptes à former des complexes π -allyliques ont également été utilisés avec succès pour ce type de transformation, et cela grâce à l'exploitation de leurs propriétés acides de Lewis [22-25]. Dans ce cadre, le groupe de Dixon (Université d'Oxford) a récemment réalisé l' α -allylation intramoléculaire d'aldéhydes par cycloisomérisation d'allényl-aldéhydes (figure 5) [25].

• Réactions d' α -propargylation d'aldéhydes

Le groupe de Nishibayashi (Université de Tokyo) a développé une réaction d' α -propargylation énantiosélective d'aldéhydes en combinant l'organocatalyse chirale de type

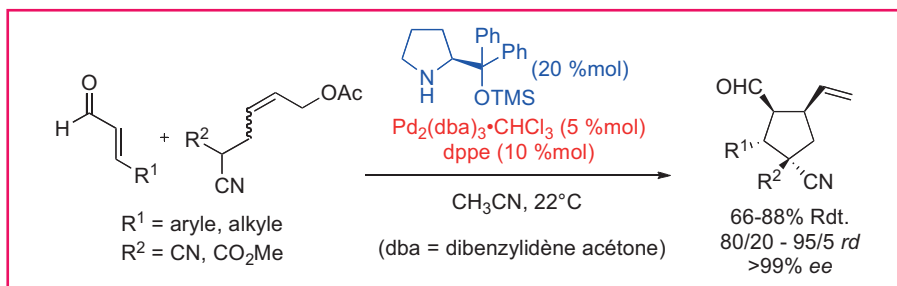


Figure 4 - Cascade iminium-énamine en catalyse duale synergique métal-organique.

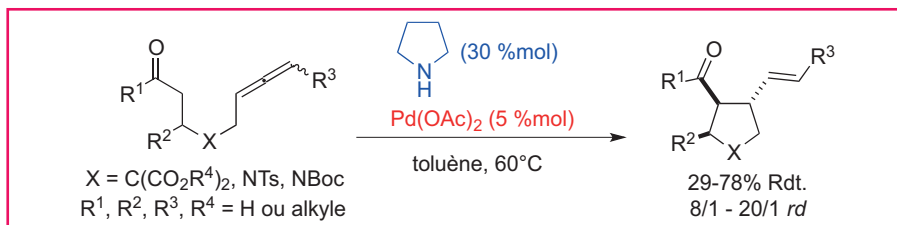


Figure 5 - α-allylation intramoléculaire d'aldéhydes par cycloisomérisation.

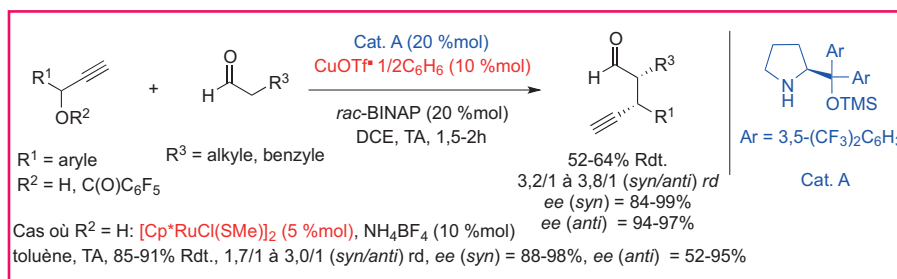


Figure 6 - Réactions d'α-propargylation énantiosélectives d'aldéhydes.

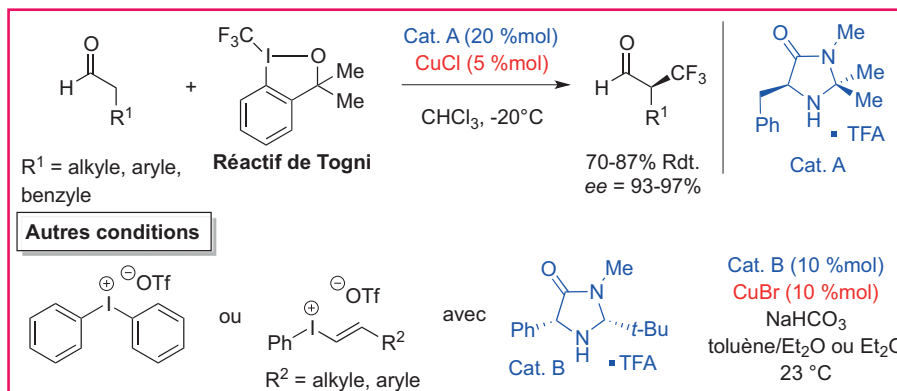


Figure 7 - Réactions d'α-fonctionnalisation énantiosélective d'aldéhydes en présence d'hypervalents de l'iode.

• Utilisation de dérivés hypervalents de l'iode

Les dérivés hypervalents de l'iode, comme le réactif de Togni (ETH Zürich) [29], ont été utilisés en 2011 par le groupe de MacMillan (Université de Princeton), dans le cadre de l'α-trifluorométhylation énantiosélective d'aldéhydes (figure 7). L'utilisation d'une quantité catalytique d'un complexe métallique de cuivre comme acide de Lewis pour activer l'électrophilie du réactif de Togni permet en effet de réaliser très efficacement ces transformations en présence d'une amine secondaire comme organocatalyseur chiral [30-31]. La modification de l'organocatalyseur (Cat. B) et l'utilisation de bromure de cuivre a permis d'accéder à des aldéhydes α-arylés [32] (utilisation d'ions diaryliodonium), et plus récemment à des aldéhydes α-vinylés [33]. Les auteurs ont obtenu de très bons rendements et excès énantiomériques à partir d'une large gamme d'aldéhydes α-substitués par des chaînes alkyles ou par des groupements aromatiques.

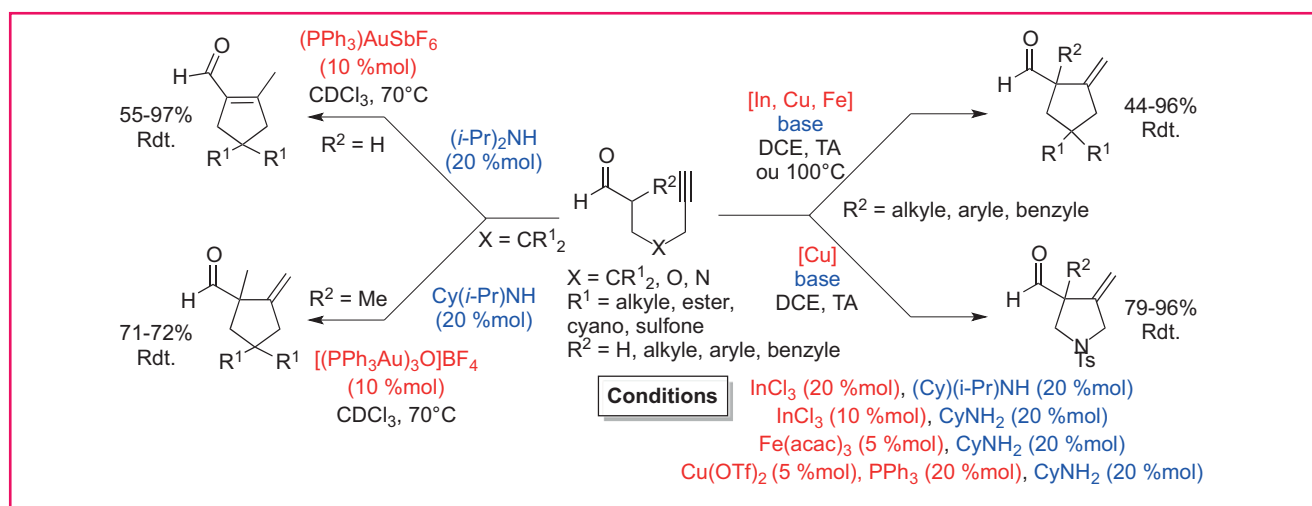
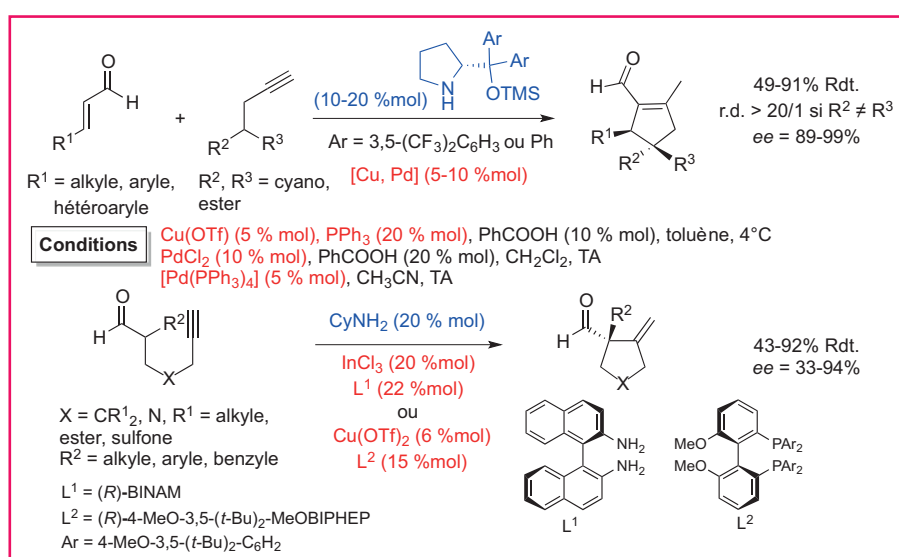
• Réactions d'α-alcénylation et α-alcénylation/isomérisation d'aldéhydes

L'association de l'organocatalyse de type énamine avec l'activation π de triples liaisons carbone-carbone par des métaux acides de Lewis π a fait l'objet de nombreuses études depuis les travaux du groupe de Kirsch (Bergische Universität Wuppertal) en 2008 (figure 8) [34]. L'utilisation d'une quantité catalytique d'un complexe d'Au(I) associée à une amine secondaire a conduit à un processus de carbocyclisation d'aldéhydes acétyléniques suivi d'une isomérisation des cyclopentènes. Les cyclopentanes peuvent être obtenus à partir d'aldéhydes acétyléniques α-disubstitués, rendant l'isomérisation après carbocyclisation impossible. Une plus grande quantité catalytique d'or s'est avérée nécessaire et la diversité des structures est assez faible (R² = Me).

Simultanément à ces travaux, l'équipe de Dixon a mis au point une réaction tandem permettant d'obtenir à température ambiante le même type de cyclopentènes fonctionnalisés à partir de cétones α,β-insaturées et de dérivés maloniques propargyliques [35]. L'accès à une grande diversité de structures de dérivés cyclopentaniques a été possible à travers la mise au point par notre équipe de plusieurs systèmes catalytiques basés sur l'association d'une base organique et de complexes d'indium [36], de cuivre [37] et de fer [38] (figure 8). Le système catalytique à base de cuivre s'est avéré le plus efficace pour les substrats carbonés, mais également parfaitement compatible avec la synthèse d'hétérocycles azotés. Plusieurs versions asymétriques ont été décrites, à la fois pour la synthèse de cyclopentènes et cyclopentanes chiraux (figure 9). L'équipe de Jørgensen (Université Aarhus, Danemark) a réalisé la synthèse

énamine à l'activation par un complexe métallique d'alcools ou de benzoates propargyliques (figure 6) [26]. L'utilisation du complexe binucléaire de ruthénium permet d'obtenir de meilleurs rendements que ceux obtenus avec le complexe de cuivre, alors que ce dernier, en revanche, conduit à de meilleures énantiosélectivités.

Pour les composés possédant une fonction alcyne interne, les groupes de Nishibayashi [27] et Cozzi [28] (Université de Bologne) ont montré qu'il est possible d'effectuer l'α-propargylation d'aldéhydes par passage par un carbocation propargylique en présence de complexes d'indium et de fer.

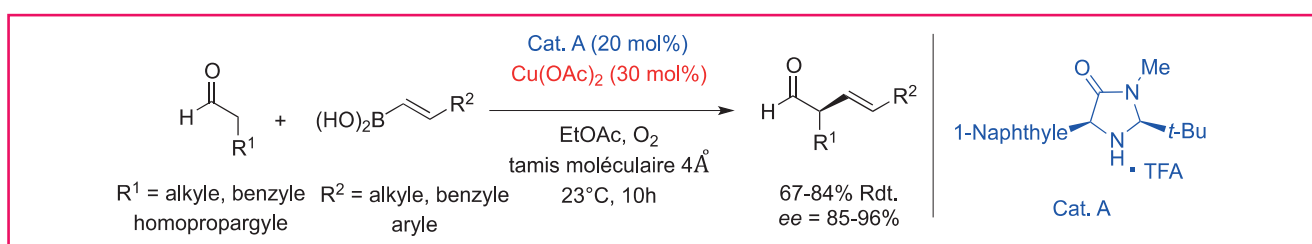
Figure 8 - Réactions d' α -alcénylation et α -alcénylation/isomérisation d'aldéhydes.Figure 9 - Réactions d' α -alcénylation et α -alcénylation/isomérisation d'aldéhydes.

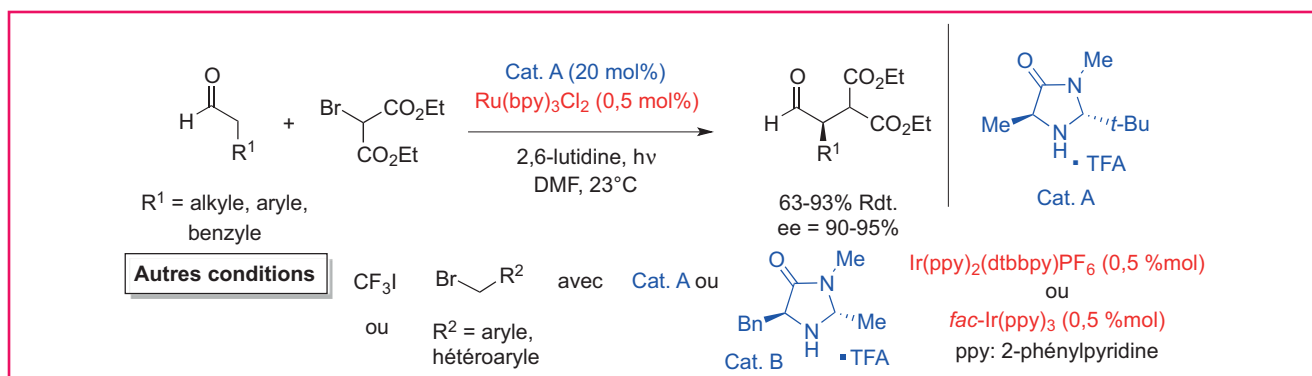
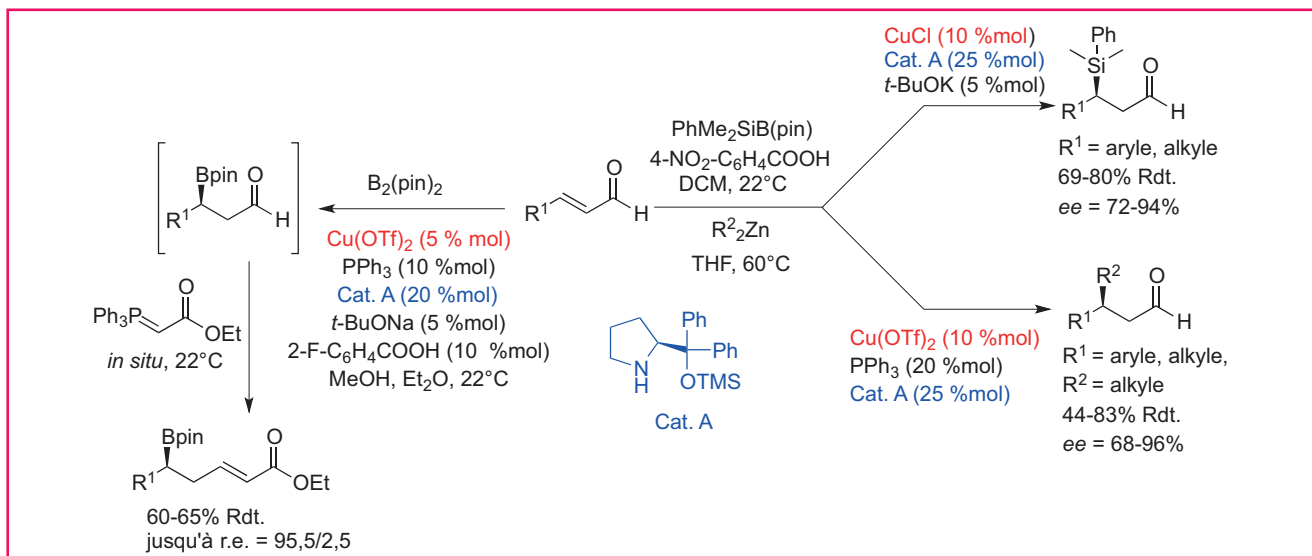
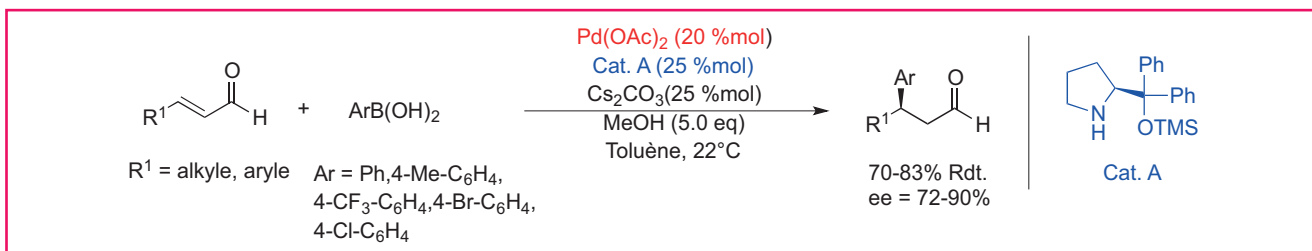
énantiosélective de cyclopentènes avec un lien malonitrile à partir d'aldéhydes α,β -insaturés et de propargyle de malonitrile en présence d'une quantité catalytique d'un complexe de cuivre(I) stabilisé par de la triphénylphosphine [39]. Des conditions similaires basées sur des complexes de palladium ont également été décrites [40-42] (figure 9) et ont permis la synthèse de dihydro-furanes [43] et pyrrolidines [44] chirales. L'utilisation de complexes d'indium associés au ligand BINAM permet, en présence de cyclohexylamine, d'accéder à des carbocycles avec de bons rendements (figure 9) [45]. Les meilleurs résultats ont été obtenus en présence d'un complexe de cuivre associé à un ligand atropoisomère et ont permis

la préparation de carbo- et d'hétérocycles et le contrôle d'un centre chiral quaternaire. L'association synergique d'une amine chirale et d'un complexe de cuivre a récemment été utilisée par le groupe de MacMillan dans la mise au point de réactions d' α -alcénylation intermoléculaire d'aldéhydes en présence d'acides vinylboroniques fonctionnalisés (figure 10) [46]. Les rendements sont très bons, à partir de composés simples d'accès, et les excès énantiomériques atteignent 96 %.

• **Réactions d' α -fonctionnalisation (alkylation, benzoylation, trifluorométhylation) d'aldéhydes selon un processus photoredox**

En général, l'utilisation de l'organocatalyse de type énamine pour l' α -alkylation d'aldéhydes à partir de composés halogénés ne permet pas d'obtenir les produits souhaités avec de bons rendements. Une solution a consisté à générer *in situ* à partir du dérivé halogéné un radical électrophile beaucoup plus réactif en présence d'un complexe organométallique photosensible [47-48]. La catalyse photoredox utilisant des complexes de ruthénium, associée à l'organocatalyse énantiosélective de type énamine, a conduit en présence de lumière visible aux produits d' α -alkylation avec de très bons rendements et excès énantiomériques (figure 11). Selon la même stratégie, l'équipe de MacMillan a réalisé des réactions d' α -trifluorométhylation et d' α -benzoylation [49-50], les complexes d'iridium conduisant à de meilleurs résultats que ceux obtenus avec le complexe de ruthénium.

Figure 10 - Réactions d' α -alcénylation intermoléculaire énantiométrique d'aldéhydes.

Figure 11 - Réactions d' α -fonctionnalisation énantiosélective d'aldéhydes.Figure 12 - Réactions de β -fonctionnalisation d'aldéhydes.Figure 13 - Réactions de β -arylation d'aldéhydes.

Organocatalyse de type iminium

• Réactions de β -fonctionnalisation (β -alkylation, β -silylation, β -borylation et β -arylation) d'aldéhydes

L'organocatalyse de type iminium permet d'activer l'électrophilie de dérivés carbonyles α,β -insaturés [51-53]. En particulier, un organocatalyseur de type d'amine secondaire chirale permet de contrôler l'énantiosélectivité d'addition de divers nucléophiles sur l'iminium α,β -insaturé intermédiairement formé. Ce type d'activation a été associé à des nucléophiles activés par des complexes organométalliques. Dans ce cadre, l'équipe de Córdova a décrit des réactions de β -silylation [54] et de β -alkylation [55] d'aldéhydes α,β -insaturés en associant l'organocatalyse asymétrique de type iminium à l'activation nucléophile par des complexes de cuivre(I) de composés silylés et carbonés (figure 12). Pour ces deux

réactions, les aldéhydes α,β -insaturés substitués en position β par des groupements aromatiques conduisent à de meilleures énantiosélectivités que ceux substitués par des chaînes alkyles. Le groupe de Córdova a également synthétisé de manière énantiosélective des homoallylboronates en utilisant le même principe à partir d'aldéhydes α,β -insaturés [56]. L'aldéhyde β -boronique intermédiairement formé par catalyse duale synergique est ensuite engagé dans une réaction de Wittig pour conduire au composé désiré.

L'équipe de Córdova a développé des réactions de β -arylation d'aldéhydes α,β -insaturés avec des acides arylboroniques par association synergique d'un complexe de palladium et d'une amine secondaire chirale comme organocatalyseur (figure 13). Les réactions sont hautement énantiosélectives et les adduits correspondants sont obtenus avec de bons rendements [57].

Organocatalyse avec des acides de Brønsted

• Réactions d'alcynylation d'imines

Le groupe de Rueping (Université de Aachen, Aix-la-Chapelle) a montré que la réaction entre un α -iminoester et des alcynes aromatiques vrais catalysée par un acide phosphorique dérivé du BINOL comme acide de Brønsted et une quantité catalytique d'un complexe d'argent permet d'accéder efficacement et dans des conditions douces à une grande variété de produits d'alcynylation (figure 14). Les dérivés d'acides aminés propargyliques sont obtenus avec de bons rendements et des énantiosélectivités atteignant 92 % [58].

L'équipe d'Arndtsen (Université de McGill) a également réalisé l'alcynylation d'une large gamme d'imines avec d'excellents excès énantiomériques en utilisant un dérivé de la proline comme organocatalyseur et un complexe de cuivre(I) [59]. De même, la réaction l'alcynylation d'imines cycliques développée par Maruoka (Université de Kyoto) et coll. a permis l'obtention d'une série de tétrahydroisoquinoléines portant un centre quaternaire en position C1. La réaction est hautement stéréocontrôlée en utilisant l'association synergique d'un complexe Cu(I)/Pybox et d'un diacide carboxylique atropoisomère comme organocatalyseur [60].

• Réactions d'hydrogénation d'imines

Le groupe de Beller (Leibniz-Institut für Katalyse, Rostock) a montré que la catalyse duale synergique faisant intervenir un acide de Brønsted chiral tel que le (S)-TRIP avec un

complexe organométallique de fer de type complexe de Knölker [61] permet l'hydrogénation énantiosélective d'une grande variété d'imines (figure 15). De très bons résultats sont obtenus aussi bien pour des imines aromatiques ou hétéroaromatiques (80-98 % ee) que pour des imines aliphatiques (63-83 % ee). Dans tous les cas, les réactions d'hydrogénation conduisent à des rendements élevés [62].

Le groupe de Xiao (Université de Liverpool) a développé des réactions d'amination réductrice sous pression d'hydrogène dans des conditions douces en utilisant un complexe d'iridium comme catalyseur organométallique combiné à un acide phosphorique atropoisomère chiral comme acide de Brønsted [63]. Les amines chirales correspondantes sont préparées avec d'excellents rendements et des énantiosélectivités atteignant 95 % que les réactions s'effectuent sur des cétones aromatiques ou aliphatiques.

• Réactions d'insertion énantiosélective dans des composés de type diazo

La formation d'un carbène de rhodium à partir d'un composé diazo permet de générer un intermédiaire à la fois nucléophile et électrophile. Dans ce cadre, l'équipe de Hu et Gong (East China Normal University et University of Science and Technology of China) a mis au point une synthèse multicomposante de β -amino- α -hydroxyesters chiraux en associant l'organocatalyse de type acide de Brønsted et l'utilisation d'une quantité catalytique d'un complexe de rhodium(II) (figure 16) [64]. De très bons résultats en termes de rendements,

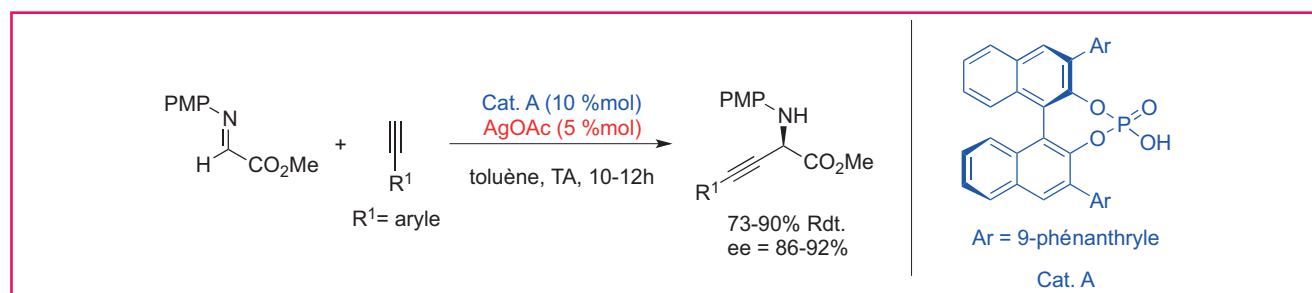


Figure 14 - Réactions d'alcynylation d'imines.

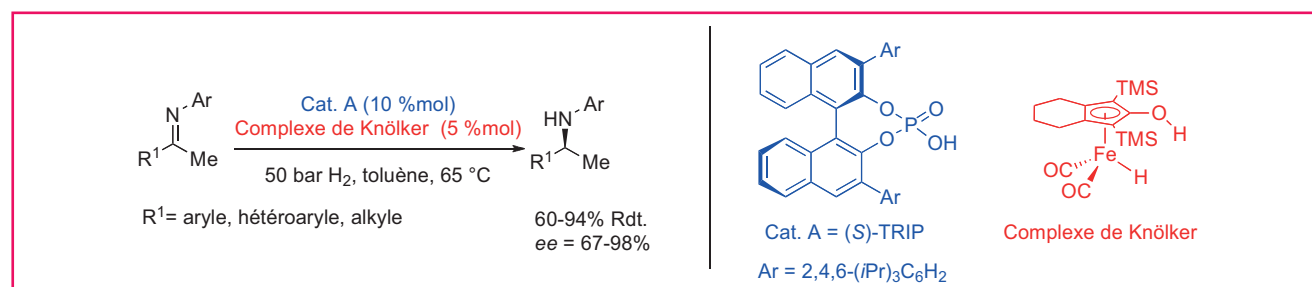


Figure 15 - Réactions d'hydrogénation d'imines.

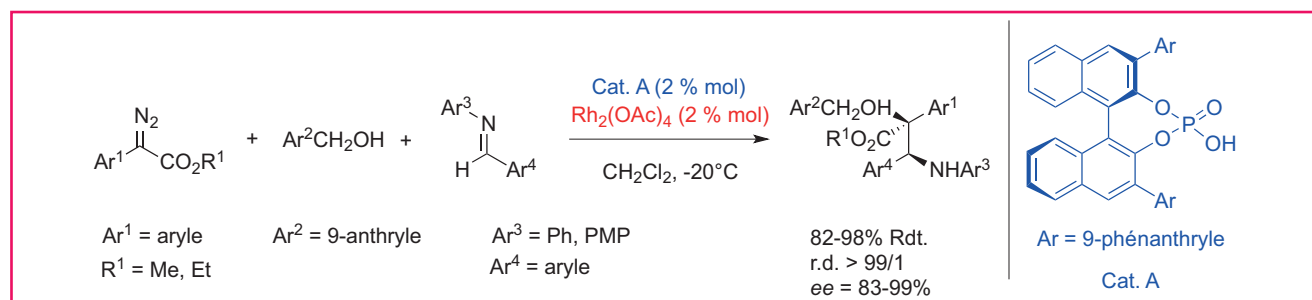


Figure 16 - Réactions d'insertion énantiosélective dans des composés de type diazo.

diastéréo- et énantiosélectivités sont obtenus à partir d'imines aromatiques. Dans le cas d'une imine aliphatique dérivée du cyclohexanecarboxaldéhyde, le système catalytique s'avère moins efficace puisque le rendement pour ce substrat n'est plus que de 34 % et l'excès énantiomérique ne dépasse pas 49 %.

Conclusion et perspectives industrielles

Même si aujourd'hui peu (ou pas) de procédés industriels l'utilisent, la catalyse duale synergique est une méthode puissante qui présente plusieurs avantages, dont plus particulièrement (i) de permettre des transformations nouvelles non possibles par les méthodologies existantes, (ii) d'améliorer l'efficacité de transformations existantes, et (iii) de créer ou améliorer l'énantiosélectivité des réactions [6].

Les méthodes de catalyse duale synergique font souvent appel à des métaux de transition. L'application de la catalyse par les métaux de transition dans des procédés chimiques nécessite qu'ils soient fiables, sûrs et reproductibles sur grande échelle ; pour l'industrie pharmaceutique en outre, un critère essentiel est que le procédé doit fournir un principe actif (API) de très grande pureté. La séparation produit-catalyseur en fin de synthèse reste un problème d'importance. Même si certains procédés à l'échelle de plusieurs milliers de tonnes tels l'hydroformylation des oléfines, certaines hydrogénations asymétriques ou encore des cyclisations par métathèses utilisent des métaux de transitions tels que le rhodium, l'iridium ou le ruthénium [65], les procédés faisant appel à des métaux de transition restent assez peu nombreux dans l'industrie. Parmi les quelques métaux de transition utilisés, le palladium est le plus fréquent, le ruthénium, le rhodium ou le molybdène étant moins répandus [66]. Un métal comme l'or restera toujours beaucoup trop cher et, sauf à produire un principe actif dont la valeur ajoutée serait très élevée et la quantité produite faible, sera rarement envisagé dans l'industrie pharmaceutique. Pour des raisons environnementales, de santé et économiques, les industriels n'ont de cesse d'essayer d'identifier des alternatives permettant de remplacer ces métaux de transition nobles par ceux plus abondants de la première couche [67]. Les ressources en palladium sont limitées (10^{-6} % en poids de la croûte terrestre) ; il présente un prix élevé (2 770 \$/mole) et une toxicité avérée. Le remplacement par le fer, le deuxième métal le plus abondant sur la Terre (4,5 % en poids de la croûte terrestre), très bon marché et considéré comme non toxique car présent dans plusieurs systèmes biologiques, ou le nickel a actuellement le vent en poupe [68-69]. Le cuivre, qui est utilisé fréquemment dans ces réactions de catalyse duale synergique, est à ce titre un très bon candidat également.

L'un des autres aspects très importants de la catalyse duale synergique est son potentiel d'énantiosélectivité. Une des caractéristiques principales des réactions présentées dans cette revue est qu'elles font toutes apparaître de nouveaux centres chiraux. Ce troisième aspect prend tout son sens dans une perspective de chimie pharmaceutique. Pendant plusieurs années, et avec notamment l'avènement d'une part de la synthèse parallèle et d'autre part l'engouement pour la chimie de couplage type Suzuki-Miyaura ou Buchwald par exemple, la chimie médicinale a produit beaucoup de molécules possédant un contenu élevé en cycles aromatiques (ce paradigme étant à bout de souffle). Par ailleurs, jusqu'il y a quelques années encore, on s'efforçait d'éviter les centres chiraux afin de ne pas compliquer le développement chimique

et introduire des séparations chirales. Aujourd'hui, on réalise que la planéité de ces molécules est à l'origine de toxicités notamment liées à leur promiscuité, et que les molécules qui réussissent leur parcours de développement clinique ont un contenu en carbone sp^3 plus élevé et de préférence un ou plusieurs centres stéréogènes [70]. Le développement de méthodes qui améliorent ou permettent la stéréosélectivité sera évidemment bénéfique et facilitera la mise au point de procédés permettant une stéréosélectivité maximale. À ce titre, l'utilisation d'enzymes (modifiées ou non) ainsi que la biologie de synthèse pourraient prendre aussi de plus en plus de place dans l'arsenal du chimiste.

Références

- [1] Sheldon R.A., Arends I., Hanefeld U., *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, 2007.
- [2] *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Vol. 1-2, B. Cornils, W.A. Herrmann (eds), Wiley-VCH, 1996.
- [3] *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications*, Vol. 1-3, P.I. Dalko (ed), Wiley-VCH, 2013.
- [4] Bommaris A.S., Riebel-Bommaris B.R., *Biocatalysis: Fundamentals and Applications*.
- [5] Pour un exemple récent, voir : Quintard A., Constantieux T., Rodriguez J., An iron/amine-catalyzed cascade process for the enantioselective functionalization of allylic alcohols, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 56, p. 12883.
- [6] Allen A.E., MacMillan D.W.C., Synergistic catalysis: a powerful synthetic strategy for new reaction development, *Chem. Sci.*, 2012, 3, p. 633.
- [7] Du Z., Shao Z., Combining transition metal catalysis and organocatalysis: an update, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, 42, p. 1337.
- [8] Patil N.T., Shinde V.S., Gajula B., A one-pot catalysis: the strategic classification with some recent examples, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, 10, p. 211.
- [9] Alba A.-N., Viciano M., Rios R., The holy grail of organocatalysis: intermolecular α -alkylation of aldehydes, *ChemCatChem*, 2009, 1, p. 437.
- [10] Vesely J., Rios R., Organocatalytic enantioselective α -alkylation of aldehydes, *ChemCatChem*, 2012, 4, p. 942.
- [11] Ibrahim I., Córdova A., Direct catalytic intermolecular α -allylic alkylation of aldehydes by combination of transition-metal and organocatalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45, p. 1952.
- [12] Usui I., Schmidt S., Breit B., Dual palladium- and proline-catalyzed allylic alkylation of enolizable ketones and aldehydes with allylic alcohols, *Org. Lett.*, 2009, 11, p. 1453.
- [13] Bihelovic F., Matovic R., Vulovic B., Saicic R.N., Organocatalyzed cyclizations of π -allylpalladium complexes: a new method for the construction of five- and six-membered rings, *Org. Lett.*, 2007, 9, p. 5063.
- [14] Vulovic B., Bihelovic F., Matovic R., Saicic R.N., Organocatalyzed Tsuji-Trost reaction: a new method for the closure of five- and six-membered rings, *Tetrahedron*, 2009, 65, p. 10485.
- [15] Afewerki S., Ibrahim I., Rydofjord J., Breistein P., Córdova A., Direct regio-specific and highly enantioselective intermolecular α -allylic alkylation of aldehydes by a combination of transition-metal and chiral amine catalysts, *Chem. Eur. J.*, 2012, 18, p. 2972.
- [16] Mukherjee S., List B., Chiral counteranions in asymmetric transition-metal catalysis: highly enantioselective Pd/Brønsted acid-catalyzed direct α -allylation of aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, p. 11336.
- [17] Jiang G., List B., Direct asymmetric α -allylation of aldehydes with simple allylic alcohols enabled by the concerted action of three different catalysts, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 50, p. 9471.
- [18] Zhao X., Liu D., Xie F., Liu Y., Zhang W., Efficient palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation of ketones and aldehydes, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, 9, p. 1871.
- [19] Krautwald S., Sarlah D., Schafroth M.A., Carreira E.M., Enantio- and diastereodivergent dual catalysis: α -allylation of branched aldehydes, *Science*, 2013, 340, p. 1065.
- [20] Krautwald S., Schafroth M.A., Sarlah D., Carreira E.M., Stereodivergent α -allylation of linear aldehydes with dual iridium and amine catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136, p. 3020.
- [21] Ma G., Afewerki S., Deiana L., Palo-Nieto C., Liu L., Sun J., Ibrahim I., Córdova A., A palladium/chiral amine co-catalyzed enantioselective dynamic cascade reaction: synthesis of polysubstituted carbocycles with a quaternary carbon stereocenter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52, p. 6050.
- [22] Capdevila M.G., Benfatti F., Zoli L., Stenta M., Cozzi P.G., Merging organocatalysis with an indium(III)-mediated process: a stereoselective α -alkylation of aldehydes with allylic alcohols, *Chem. Eur. J.*, 2010, 16, p. 11237.
- [23] Xiao J., Merging organocatalysis with transition metal catalysis: highly stereoselective α -alkylation of aldehydes, *Org. Lett.*, 2012, 14, p. 1716.
- [24] Chiarucci M., di Lillo M., Romaniello A., Cozzi P.G., Cera G., Bandini M., Gold meets enamine catalysis in the enantioselective α -allylic alkylation of aldehydes with alcohols, *Chem. Sci.*, 2012, 3, p. 2859.
- [25] Li M., Datta S., Barber D.M., Dixon D.J., Dual amine and palladium catalysis in diastereo- and enantioselective allene carbocyclization reactions, *Org. Lett.*, 2012, 14, p. 6350.

- [26] Yoshida A., Ikeda M., Miyake Y., Nishibayashi Y., Cooperative catalytic reactions using organocatalysts and transition metal catalysts: enantioselective propargylic alkylation of propargylic esters with aldehydes, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, p. 592.
- [27] Motoyama K., Ikeda M., Miyake Y., Nishibayashi Y., Cooperative catalytic reactions using Lewis acids and organocatalysts: enantioselective propargylic alkylation of propargylic alcohols bearing an internal alkyne with aldehydes, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, p. 2239.
- [28] Sinisi R., Vita M.V., Gualandi A., Emer E., Cozzi P.G., SN_1 -type reactions in the presence of water: indium(III)-promoted highly enantioselective organocatalytic propargylation of aldehydes, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, p. 7404.
- [29] Eisenberger P., Gischig S., Togni A., Novel 10-I-3 hypervalent iodine-based compounds for electrophilic trifluoromethylation, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, p. 2579.
- [30] Allen A.E., MacMillan D.W.C., The productive merger of iodonium salts and organocatalysis: a non-photolytic approach to the enantioselective α -trifluoromethylation of aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, p. 4986.
- [31] Pour une activation du TEMPO conduisant à des réactions d' α -oxyamination : Simonovich S.P., Van Humbeck J.F., MacMillan D.W.C., A general approach to the enantioselective α -oxidation of aldehydes via synergistic catalysis, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, p. 58.
- [32] Allen A.E., MacMillan D.W.C., Enantioselective α -arylation of aldehydes via the productive merger of iodonium salts and organocatalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, p. 4260.
- [33] Skucas E., MacMillan D.W.C., Enantioselective α -vinylation of aldehydes via the synergistic combination of copper and amine catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, p. 9090.
- [34] Binder J.T., Crone B., Haug T.T., Menz H., Kirsch S.F., Direct carbocyclization of aldehydes with alkynes: combining gold catalysis with aminocatalysis, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, p. 1025.
- [35] Yang T., Ferrali A., Campbell L., Dixon D.J., Combination iminium, enamine and copper(I) cascade catalysis: a carboannulation for the synthesis of cyclopentenes, *Chem. Commun.*, **2008**, p. 2923.
- [36] Montaignac B., Vitale M.R., Michelet V., Ratovelomanana-Vidal V., Combined $AlCl_3$ - and amine-catalyzed intramolecular addition of α -disubstituted aldehydes onto unactivated alkynes, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, p. 2582.
- [37] Montaignac B., Östlund V., Vitale M.R., Ratovelomanana-Vidal V., Michelet V., Copper(I)-amine metallo-organocatalyzed synthesis of carbo- and heterocyclic systems, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, p. 2300.
- [38] Praveen C., Levêque S., Vitale M.R., Michelet V., Ratovelomanana-Vidal V., Synergistic iron- and amine-catalysis in carbocyclizations, *Synthesis*, **2014**, *46*, p. 1334.
- [39] Jensen K.L., Franke P.T., Arróniz C., Kobbelgaard S., Jørgensen K.A., Enantioselective synthesis of cyclopentene carbaldehydes by a direct multicatalytic cascade sequence: carbocyclization of aldehydes with alkynes, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, p. 1750.
- [40] Yu C., Zhang Y., Zhang S., He J., Wang W., Highly enantioselective Michael-cyclization cascade promoted by synergistic asymmetric aminocatalysis and Lewis acid catalysis, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, p. 1742.
- [41] Zhao G.-L., Ullah F., Deiana L., Lin S., Zhang Q., Sun J., Ibrahim I., Dziedzic P., Córdova A., Dynamic kinetic asymmetric transformation (DYKAT) by combined amine- and transition-metal-catalyzed enantioselective cycloisomerization, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, p. 1585.
- [42] Deiana L., Jiang Y., Palo-Nieto C., Afewerki S., Incerti-Pradillos C.A., Verho O., Tai C.W., Johnston E.V., Córdova A., Combined heterogeneous metal/chiral amine: multiple relay catalysis for versatile eco-friendly synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, p. 3447.
- [43] Lin S., Zhao G.-L., Deiana L., Sun J., Zhang Q., Leijonmarck H., Córdova A., Dynamic kinetic asymmetric domino oxa-Michael/carbocyclization by combination of transition-metal and amine catalysis: catalytic enantioselective synthesis of dihydrofurans, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, p. 13930.
- [44] Sun W., Zhu G., Hong L., Wang R., The marriage of organocatalysis with metal catalysis: access to multisubstituted chiral 2,5-dihydropyrroles by cascade iminium/enamine-metal cooperative catalysis, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, p. 13958.
- [45] Montaignac B., Praveen C., Vitale M.R., Michelet V., Ratovelomanana-Vidal V., Enantioselective metallo-organocatalyzed preparation of cyclopentanes bearing an all-carbon quaternary stereocenter, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, p. 6559.
- [46] Stevens J.M., MacMillan D.W.C., Enantioselective α -alkenylation of aldehydes with boronic acids via the synergistic combination of copper(II) and amine catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, p. 11756.
- [47] Prier C.K., Rankic D.A., MacMillan D.W.C., Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: applications in organic synthesis, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, p. 5322.
- [48] Nicewicz D.A., MacMillan D.W.C., Merging photoredox catalysis with organocatalysis: the direct asymmetric alkylation of aldehydes, *Science*, **2008**, *322*, p. 77.
- [49] Nagib D.A., Scott M.E., MacMillan D.W.C., Enantioselective α -trifluoromethylation of aldehydes via photoredox organocatalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 10875.
- [50] Shih H.-W., Van der Wal M.N., Grange R.L., MacMillan D.W.C., Enantioselective α -benzylation of aldehydes via photoredox organocatalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, p. 13600.
- [51] Dalko P.I., Moisan L., In the golden age of organocatalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, p. 5138.
- [52] Erkkilä A., Majander I., Pihko P.M., Iminium catalysis, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, p. 5416.
- [53] Walji A.M., MacMillan D.W.C., Strategies to bypass the taxol problem: enantioselective cascade catalysis, a new approach for the efficient construction of molecular complexity, *Synlett*, **2007**, p. 1477.
- [54] Ibrahim I., Santoro S., Himo F., Córdova A., Enantioselective conjugate silyl additions to α,β -unsaturated aldehydes catalyzed by combination of transition metal and chiral amine catalysts, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, p. 245.
- [55] Afewerki S., Beistein P., Pirttilä K., Deiana L., Dziedzic P., Ibrahim I., Córdova A., Catalytic enantioselective β -alkylation of α,β -unsaturated aldehydes by combination of transition-metal- and aminocatalysis: total synthesis of bisabolane sesquiterpenes, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, p. 8784.
- [56] Ibrahim I., Beistein P., Córdova A., One-pot three-component catalytic enantioselective synthesis of homoallylboronates, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, p. 12036.
- [57] Ibrahim I., Ma G., Afewerki S., Córdova A., Palladium/chiral amine co-catalyzed enantioselective β -arylation of α,β -unsaturated aldehydes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 878.
- [58] Rueping M., Antonchick A.P., Brinckmann C., Dual catalysis: a combined enantioselective Brønsted acid and metal-catalyzed reaction-metal catalysis with chiral counterions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 6903.
- [59] Lu Y., Johnstone T.C., Armdsten B.A., Hydrogen-bonding asymmetric metal catalysis with α -amino acids: a simple and tunable approach to high enantioinduction, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 11284.
- [60] Hashimoto T., Omote M., Maruoka K., Catalytic asymmetric alkynylation of C1-substituted C,N-cyclic azomethine imines by Cu(I)/chiral Brønsted acid co-catalyst, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, p. 8952.
- [61] Pour une revue récente, voir : Quintard A., Rodriguez J., Iron cyclopentadienone complexes: discovery, properties, and catalytic reactivity, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, p. 4044.
- [62] Zhou S., Fleischer S., Junge K., Beller M., Cooperative transition-metal and chiral Brønsted acid catalysis: enantioselective hydrogenation of imines to form amines, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, p. 5120.
- [63] Li C., Villa-Marcos B., Xiao J., Metal-Brønsted acid cooperative catalysis for asymmetric reductive amination, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 6667.
- [64] Hu W.-H., Xu X.-F., Zhou J., Liu W.-J., Huang H.-X., Hu J., Yang L.-P., Gong L.-Z., Cooperative catalysis with chiral Brønsted acid-Rh₂(OAc)₄: highly enantioselective three-component reactions of diazo compounds with alcohols and imines, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, p. 7782.
- [65] Busacca C.A., Fandrick D.R., Song J.J., Senanayake C.H., The growing impact of catalysis in the pharmaceutical industry, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, p. 1825.
- [66] Magano J., Dunetz J.R., Large-scale applications of transition metal-catalyzed couplings for the synthesis of pharmaceuticals, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, p. 2177.
- [67] Gao K., Yoshikai N., Low-valent cobalt catalysis: new opportunities for C-H functionalization, *Acc. Chem. Res.*, **2014**, *47*, p. 1208.
- [68] Zhong Y., Han W., Iron-catalyzed carbonylative Suzuki reactions under atmospheric pressure of carbon monoxide, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, p. 3874.
- [69] Mesganaw T., Garg N.K., Ni- and Fe-catalyzed cross-coupling reactions of phenol derivatives, *Org. Process Res. Dev.*, **2013**, *17*, p. 29.
- [70] Lovering F., Bicker J., Humblet C., Escape from flatland: increasing saturation as an approach to improving clinical success, *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, p. 6752.



M.R. Vitale

V. Michelet

V. Ratovelomanana-Vidal

D. Lesuisse

Maxime R. Vitale est chargé de recherche, **Véronique Michelet**, directrice de recherche, et **Virginie Ratovelomanana-Vidal** (auteur correspondant), directrice de recherche, Institut de Recherche de Chimie Paris (IRCP, UMR 8247), équipe « Catalyse, Synthèse de Biomolécules et Développement Durable » (CSB2D)*, animée par V. Vidal.

Dominique Lesuisse est responsable de la chimie médicinale dans le domaine de la neurodégénération dans une unité thérapeutique de Sanofi s'intéressant aux pathologies liées au vieillissement**.

* PSL Research University, Chimie ParisTech – CNRS, Institut de Recherche de Chimie Paris, 11 rue Pierre et Marie Curie, F-75005 Paris.

Courriels : veronique.michelet@chimie-paristech.fr ; virginie.vidal@chimie-paristech.fr

** Sanofi R & D, 1 avenue Pierre Brossolette, F-91385 Chilly-Mazarin.

Courriel : dominique.lesuisse@sanofi.com

Nanotubes de carbone et catalyse hétérogène

Edmond Gravel, Daniel Bernard, Irishi N.N. Namboothiri et Éric Doris

Résumé	Les nanotubes de carbone forment une classe de matériaux en plein essor à l'instar du graphène avec lequel ils partagent de nombreuses caractéristiques. Cet article propose une introduction générale sur les formes allotropiques du carbone suivie de la description des caractéristiques structurales, des propriétés (mécaniques, électroniques, etc.) et des différentes voies de fonctionnalisation des nanotubes. Leurs applications sont ensuite abordées avec une attention particulière portée à leur emploi comme support pour la catalyse hétérogène. Pour compléter ce panorama, le lecteur pourra également se référer à un encadré consacré aux problèmes liés à la toxicité potentielle de ces nanomatériaux que certains n'ont pas hésité à comparer aux fibres d'amiante, suscitant la crainte du grand public sensible à des annonces alarmistes parfois injustifiées.
Mots-clés	Nanotube de carbone, catalyse supportée, nanoparticule, chimie organométallique, chimie verte.
Abstract	Carbon nanotubes and heterogeneous catalysis Carbon nanotubes are a class of materials that currently gather much interest, like graphene with which they share many characteristics. This article offers a general introduction to the allotropes of carbon followed by a description of the structural characteristics, the properties (mechanical, electronic, etc.), and the different techniques for the functionalization of carbon nanotubes. Their applications are then discussed with particular attention paid to their use as support for heterogeneous catalysis. To complete the picture, the reader may also refer to a box on the problems related to the potential toxicity of these nanomaterials that some did not hesitate to compare to asbestos fibers, raising fears that are likely not to be fully justified.
Keywords	Carbon nanotube, supported catalysis, nanoparticle, organometallic chemistry, sustainable chemistry.

Les différentes formes allotropiques du carbone

Le graphite et le diamant sont les deux formes les plus communes de carbone cristallin naturel (*figure 1*). Le graphite est formé d'un empilement de feuillets de graphène, eux-mêmes constitués de carbone trigonal (sp^2). Le diamant est quant à lui constitué d'atomes de carbone tétraédriques (sp^3) qui s'organisent en structures tridimensionnelles. Outre les formes naturelles, il existe également des formes allotropiques synthétiques du carbone comme le fullerène, qui a été mis en évidence accidentellement en 1985 lors d'une expérience de vaporisation laser d'un plan graphitique. Cette découverte valut l'attribution du prix Nobel de chimie à ses auteurs, Rick Smalley, Robert Curl et Harry Kroto. Quelques années plus tard, en 1991, le microscopiste japonais Sumio Iijima observe dans des suies de synthèse de fullerènes la présence de « microtubules cylindriques de carbone graphitique » : les nanotubes de carbone (NTC). Alors que leur découverte est très souvent attribuée à Iijima, Morinobu Endo, au CNRS à Orléans, fut le premier à décrire dès 1976 des structures fibrillaires appelées « vapour growth carbon fibers » (VGCF) [1].

Structure des nanotubes de carbone

La structure des NTC est aujourd'hui connue et la formation d'un nanotube peut être visualisée comme étant la

résultante de l'enroulement d'un feuillet de graphène sur lui-même. Cet enroulement conduit à un cylindre creux constitué exclusivement d'atomes de carbone hybridés sp^2 . Dans une représentation idéale, le nanotube est terminé à chacune de ses extrémités par un demi-fullerène. En fonction du nombre de feuillets enroulés en couches successives, on distingue d'une part les nanotubes simple feuillet – mono-paroi, ou « single-walled carbon nanotubes » (SWCNT) – et d'autre part les nanotubes multi-feuillets – multi-parois, ou « multi-walled carbon nanotubes » (MWCNT). La longueur des nanotubes peut atteindre plusieurs microns et leur diamètre est typiquement compris entre 1 et 2 nanomètres pour les SWCNT et quelques dizaines de nanomètres pour les MWCNT. Les techniques principales de synthèse des nanotubes de carbone impliquent soit la sublimation du graphite sous atmosphère inerte (procédés haute température), soit la décomposition d'un gaz sur un support catalytique (procédés moyenne température).

Propriétés et applications des nanotubes de carbone

Les NTC possèdent une structure particulière et un caractère unidimensionnel, ce qui leur confère des propriétés remarquables. Selon leur diamètre et leur hélicité, ils sont soit métalliques, soit semi-conducteurs (*figure 2*).

À basse température, ils ont la particularité d'être également supraconducteurs. La conductivité des nanotubes est

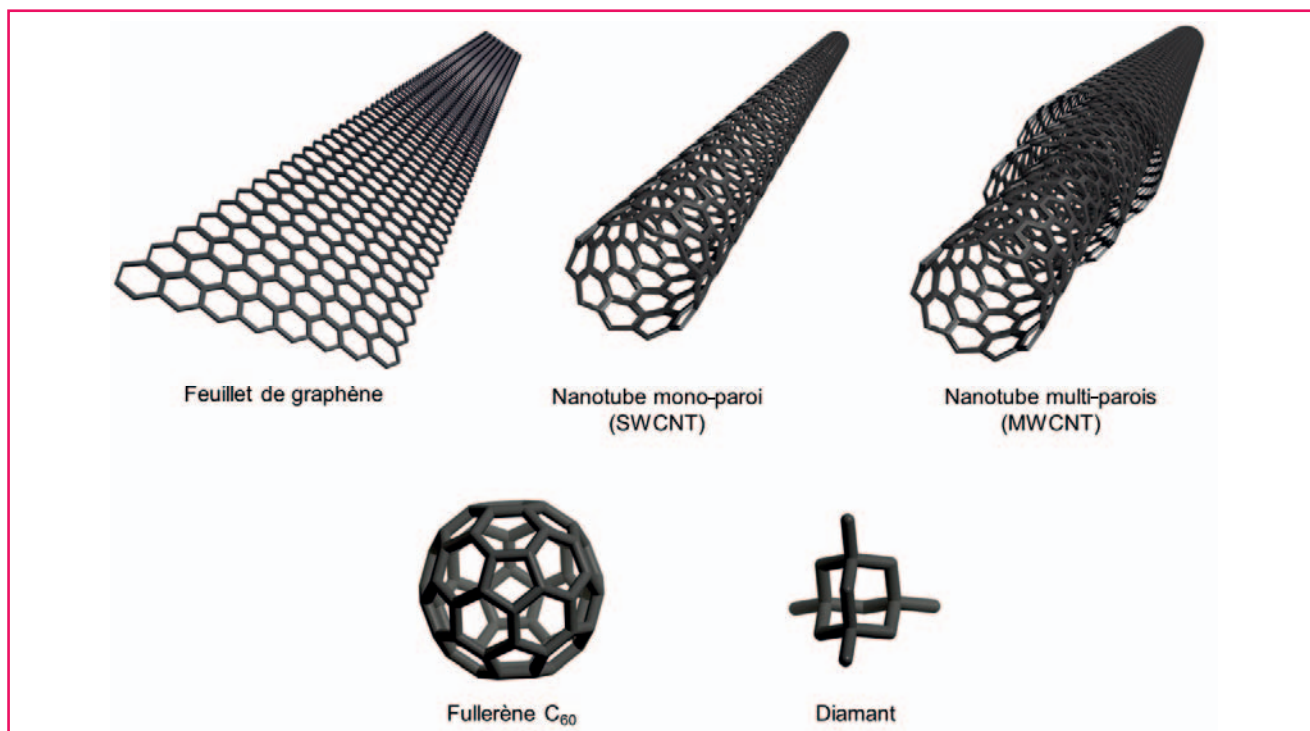


Figure 1 - Structure de différentes formes allotropes du carbone.

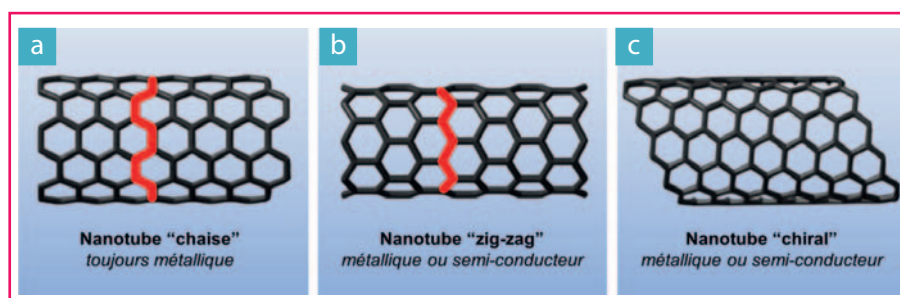


Figure 2 - Différents types de nanotubes en fonction de l'angle d'enroulement du feuillet de graphène.

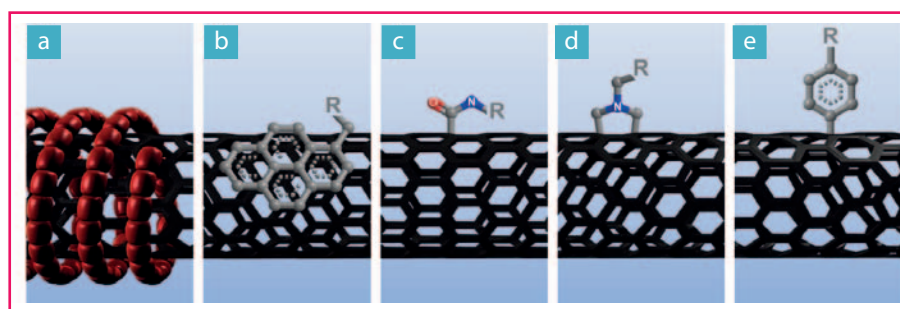


Figure 3 - Différentes approches pour la fonctionnalisation des nanotubes : a) adsorption d'un polymère ; b) interaction par pi-stacking d'un dérivé du pyrène ; c) couplage peptidique sur un groupement carboxylique de surface ; d) cycloaddition de Prato ; e) addition d'un aryle diazonium.

très sensible à l'environnement dans lequel ils « baignent » et à la présence d'espèces adsorbées à leur surface. Les nanotubes peuvent ainsi convertir des perturbations locales en signaux détectables, ce qui permet la conception de capteurs chimiques ou biologiques à base de NTC. Ils ont également déjà été intégrés dans des circuits électroniques pour la réalisation de diodes et de transistors, ou encore utilisés comme source d'électrons pour la réalisation d'écrans plats.

Les NTC possèdent en outre des propriétés mécaniques singulières avec un module d'élasticité longitudinale d'environ 1 TPa. Cette résistance mécanique a été mise à profit pour l'assemblage de matériaux composites renforcés par des nanotubes de carbone.

Un autre champ d'application potentiel est la nanomédecine, domaine dans lequel les nanotubes sont utilisés comme plateformes pour le chargement et le transport ciblé de molécules actives dans l'organisme. Il a par exemple été montré que les NTC chargés avec du paclitaxel (molécule à activité anticancéreuse) pouvaient cibler des tumeurs solides et induire un effet thérapeutique sur des modèles animaux.

L'ensemble de ces applications requiert de pouvoir manipuler les nanotubes de carbone qui sont des espèces fortement insolubles dans la plupart des milieux liquides (solvants organiques ou aqueux). Ce problème peut être contourné par la fonctionnalisation chimique des NTC qui facilite leur dispersion, purification et caractérisation. La fonctionnalisation fournit des points d'ancrage pour le greffage de molécules d'intérêt et peut conférer de nouvelles propriétés aux nanotubes. Il existe deux grands procédés de fonctionnalisation de la surface des NTC (fonctionnalisation covalente et non covalente). Les approches non covalentes sont simples à mettre en œuvre et résultent de l'adsorption en surface de polymères, de lipides ou de composés polyaromatiques *via* des interactions hydrophobes, de van der Waals ou pi-stacking (figure 3a-b). La fonctionnalisation covalente peut se faire quant à elle par le biais des fonctions acide carboxylique générées à la surface

Les aspects de santé, sécurité et environnement

Comme énoncé dans cet article, la dénomination « nanotubes de carbone » recouvre une très grande diversité de structures nanocarbonées. Les feuillets de graphène constituant les parois des nanotubes de carbone (NTC) sont susceptibles de comporter des défauts, comme par exemple des cycles à cinq ou sept atomes de carbone en lieu et place des cycles à six atomes de carbone de la structure graphitique théorique. Les NTC ont une forte tendance à s'agglomérer et/ou s'agréger sous forme de fagots pour les nanotubes mono- et di-parois, en pelote pour les multi-parois « courts et flexibles » (moins de 15-20 parois). La fonctionnalisation de surface des NTC rend l'éventail de structures encore plus large. Leurs propriétés physiques, chimiques et biologiques vont donc dépendre de ces différents paramètres.

Les données indiscutables (établies selon des protocoles reproductibles, répétables et reconnus à la fois par les experts scientifiques et réglementaires) en ce qui concerne la toxicité aiguë de NTC bien caractérisés sur le plan chimique et physique sont peu nombreuses. Il existe encore moins de données sur leur toxicité chronique, ainsi que sur leur écotoxicité, notamment à cause de l'absence de techniques validées pour générer des aérosols « représentatifs » d'une exposition à des NTC, préalable incontournable à toute étude de toxicité chronique par inhalation sur des rongeurs selon les lignes directrices de l'OCDE (90 jours d'exposition). De même, l'insolubilité en phase aqueuse des NTC ne permet pas de tirer des conclusions irréfutables des protocoles réglementaires quant à leurs impacts sur la faune et la flore, tant en milieu aquatique que dans les sols. Il n'existe donc pas de résultats expérimentaux permettant de conclure quant au danger des nanotubes. Les seuls résultats disponibles concernent des grades particuliers de NTC industriels, sur lesquels des études ont été réalisées suivant des protocoles réglementaires, pour constituer notamment les dossiers d'enregistrement REACH en Europe, ou de PMN aux États-Unis. Aucune étude n'a permis pour le moment de détecter un danger spécifique lié aux NTC courts et flexibles, alors que des doutes existent concernant les nanotubes longs et rigides.

A contrario, il n'est pas possible de démontrer que les NTC sont sans danger. Les résultats des études publiées sont globalement divergents et ne permettent pas de conclure d'une manière générale quant à leur dangerosité au travers d'une exposition par inhalation, par contact avec la peau ou les muqueuses, ou par ingestion. Mais le manque de données fiables n'empêche pas que certains résultats publiés soient largement médiatisés, surtout lorsqu'ils permettent de susciter des commentaires alarmistes. Il faut souligner également que l'on ne dispose pas de méthode simple et rapide de détection des NTC dans l'atmosphère, ce qui pose le problème du suivi de l'exposition aux postes de travail en laboratoire et dans les unités industrielles. L'absence de vision globale concernant les dangers des NTC et permettant d'évaluer un risque potentiel à leur exposition (continue ou accidentelle) pose un problème de prise de décision face à cette incertitude. L'application du « **principe de précaution** » est donc inévitable, en considérant que l'absence ou l'insuffisance de données sur les dangers d'une substance doit conduire à considérer que celle-ci est peut-être potentiellement dangereuse. Dans le cadre d'une approche responsable, face à ces **incertitudes** sur les **dangers**, des mesures destinées à prévenir l'**exposition** des chercheurs et des travailleurs doivent donc être mises en place. Ces mesures visent à maîtriser les **risques** lors de l'élaboration, la manipulation et l'utilisation des NTC, tout en prévenant leur dissémination dans les atmosphères de travail et dans l'environnement, et ce tout au long de leur cycle de vie. S'il n'existe pas encore aujourd'hui de réglementation spécifique aux NTC, les règlements sur les produits chimiques, les particules ultrafines et la sécurité au travail s'appliquent et s'imposent à tous les employeurs, aussi bien dans l'industrie que dans les organismes de recherche. Un certain nombre de normes internationales (ISO) couvrant notamment le domaine des particules ultrafines (submicrométriques), ainsi que des normes spécifiques aux NTC sont déjà disponibles et s'appliquent de fait. Des documents et recommandations émis par les industriels, les syndicats professionnels et les organismes de sécurité et d'hygiène au travail sont disponibles [18]. Par exemple, des fiches de données de sécurité et des guides de bonnes pratiques [19] donnent des indications et des recommandations pour manipuler d'une manière sûre les NTC en prévenant les risques de dissémination et en s'en protégeant par la mise en place de moyens matériels de protection et de procédures organisationnelles.

Les moyens de prévention recommandés pour prévenir toute émission, et donc tout risque d'exposition des personnes travaillant avec des NTC lors de leur élaboration, de leur manipulation, de leur conditionnement et de leur transport, de leur transformation, ainsi que toute opération qui pourrait conduire à leur aérosolisation et ainsi à leur dissémination dans l'atmosphère (par exemple l'ouverture d'un conditionnement non sécurisé après transport) consistent à :

- 1) utiliser des réacteurs de production et de transformation permettant que les NTC restent confinés dans les installations, par exemple en utilisant des procédés de production fonctionnant à pression atmosphérique ou négative ;
- 2) limiter les quantités de NTC disponibles sous forme de poudre dans un local ou un stockage donné ;
- 3) privilégier l'utilisation de formulations (solides ou liquides), afin de prévenir la manipulation de NTC sous forme de poudre dans des locaux où le risque de dissémination ne serait pas maîtrisé ;
- 4) sécuriser les locaux pour la manipulation de NTC sous forme de poudre en mettant en place : i) des équipements de protection collective (atmosphères ventilées avec extraction à la source et traitement des effluents gazeux par incinération ou filtration, collecte et traitement des effluents aqueux, gestion spécifique des déchets, sas et vestiaires séparés équipés de dispositifs de nettoyage spécifiques, comme des douches, etc.) ; ii) des équipements de protection individuelle (combinaisons jetables, masques anti-poussières, masques à air frais, gants, lunettes, voire combinaisons étanches avec apport d'air frais, etc.) ;
- 5) collecter et traiter spécifiquement les rejets et les déchets ;
- 6) conditionner les NTC dans des containers dédiés et sécurisés ;
- 7) limiter l'accès aux locaux dédiés aux NTC aux seules personnes dûment habilitées et autorisées ;
- 8) définir des procédures de travail et d'intervention, notamment pour les opérations d'entretien des installations et de nettoyage des locaux ;
- 9) analyser les postes de travail afin d'optimiser leur configuration ;
- 10) contrôler régulièrement l'application des moyens et des procédures de prévention par des audits ;
- 11) informer et former les personnes concernées ;
- 12) impliquer les instances représentatives du personnel, en commençant par le CHSCT du site, le médecin du travail et l'ingénieur sécurité ;
- 13) mettre en place un suivi médical spécifique avec registre d'exposition et dossier médical pour assurer une parfaite traçabilité des salariés, permanents ou temporaires.

L'ensemble de ces mesures de prévention et de protection doit être actualisé de manière continue et peut être amené à évoluer en fonction de l'acquisition des connaissances sur la toxicité potentielle des nanotubes de carbone.

des NTC suite à un traitement oxydant des nanotubes. Ces groupements carboxyles servent de point d'accroche à des molécules d'intérêt *via* des réactions de couplage (figure 3c). La fonctionnalisation covalente peut également se faire par la génération d'espèces hautement réactives dans le milieu (radicaux, carbènes, nitrènes ou ylures⁽¹⁾) qui viennent s'ajouter à la surface du nanotube et introduire des sites fonctionnels (figure 3d-e).

Bien que les nanotubes de carbone soient prometteurs dans de nombreux domaines, leur utilisation est actuellement considérée avec un peu d'appréhension en raison des risques potentiels pour l'environnement et la santé. La similarité structurale de certains types de NTC (tubes longs de

gros diamètres exempts de défauts structuraux) avec les fibres d'amiante génère quelques craintes. De nombreux groupes de recherche tentent d'évaluer les risques pouvant être associés à une exposition aux nanotubes, mais les résultats des différentes études restent contradictoires. Il y a donc aujourd'hui une suspicion quant à la toxicité potentielle de ce matériau et il apparaît nécessaire de prendre des mesures préventives utiles pour la manipulation des NTC (voir encadré).

Pour illustrer les applications potentielles des nanotubes de carbone, nous allons aborder ci-après leur utilisation dans le domaine de la catalyse. En effet, ils sont étudiés depuis quelques années comme supports de catalyseurs métalliques nanoparticulaires.

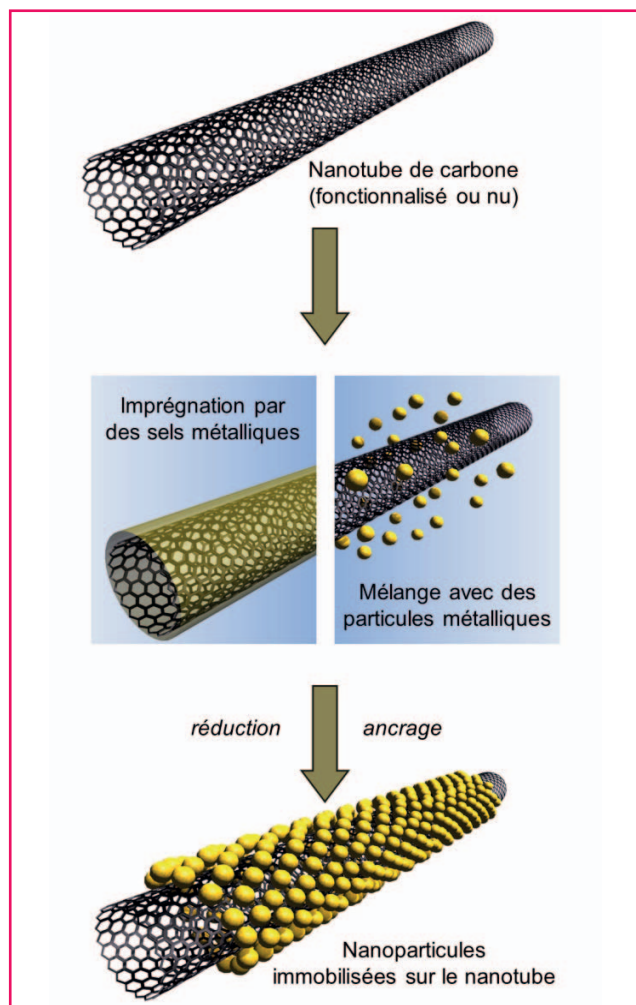


Figure 4 - Immobilisation des nanoparticules métalliques à la surface des nanotubes de carbone.

Nanotubes de carbone et catalyse

De nombreux exemples de nanoparticules métalliques supportées sur nanotubes de carbone ont été décrits dans la littérature pour des applications en catalyse hétérogène. Nous passerons ici en revue l'utilisation de nanohybrides construits par assemblage de certains métaux nobles sur des NTC pour des applications en synthèse organique. Quelques exemples choisis de réactions catalysées sont présentés ci-après.

Les NTC présentent différentes caractéristiques qui en font de bons candidats en tant que support pour la catalyse hétérogène :

- ils sont très stables, aussi bien d'un point de vue chimique, thermique que mécanique ;
- de par leur inertie chimique, ils n'interfèrent pas avec la transformation à catalyser ;
- leur très grande surface spécifique permet une exposition maximale du catalyseur métallique au milieu réactionnel ;
- leur surface peut être fonctionnalisée à façon pour leur conférer les propriétés (notamment d'affinité envers le métal catalytique) requises pour leur utilisation ;
- leurs propriétés électroniques peuvent permettre, au cours du processus catalytique, de stabiliser les états d'oxydation supérieurs transitoires des métaux qu'ils portent ;
- le catalyseur supporté peut facilement être recyclé à la fin de la réaction.

L'immobilisation de nanoparticules de catalyseurs à la surface des nanotubes de carbone peut se faire selon différentes approches qui offrent chacune un contrôle variable de la distribution et de la taille des particules (figure 4). L'ancrage des particules métalliques peut s'opérer en deux temps par l'introduction de groupes fonctionnels sur les parois des nanotubes (traitement oxydant ou fonctionnalisation chimique) et le dépôt des nanoparticules préformées sur ces surfaces activées. D'autres approches consistent à introduire des groupements fonctionnels sur les nanotubes pour créer des sites préférentiels de nucléation d'ions métalliques (processus d'imprégnation) avant leur réduction *in situ*. Ce procédé peut également être utilisé pour le chargement de la cavité interne des nanotubes de carbone. Les nanohybrides construits par l'assemblage des nanoparticules de métaux nobles sur NTC peuvent être utilisés dans différents types d'applications qui incluent les piles à combustible/l'électrocatalyse, dans des biocapteurs, mais également dans des transformations catalytiques de substrats organiques.

Des nanoparticules de métaux nobles (Ru, Rh, Pd, Ag, Os, Ir, Pt et Au) ont toutes fait l'objet d'assemblages avec des nanotubes de carbone [2]. Tous les hybrides obtenus ont été appliqués à la catalyse de réactions organiques, à l'exception de ceux contenant de l'osmium. Des réactions d'oxydation ou de réduction de substrats plus ou moins complexes forment une très large majorité des transformations étudiées.

Nous détaillons ci-après l'utilisation d'hybrides à base de nanoparticules de platine en nous appuyant sur quelques exemples de réactions de réduction, puis présentons l'utilisation d'assemblages à base d'or dans des réactions d'oxydation. Enfin, est abordée l'utilisation de nanoparticules de palladium sur nanotubes de carbone pour des réactions de couplage organométallique.

Hybrides métal-nanotube dans des réactions de réduction : cas des assemblages Pt-NTC

Sous ses formes « conventionnelles », le platine est très largement utilisé (à l'instar du palladium) pour la catalyse de réductions de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome. Il en découle qu'une grande majorité des études publiées sur l'activité catalytique de nanoparticules de platine immobilisées sur NTC traitent de réactions d'hydrogénation. Le premier hybride Pt-SWCNT a été décrit par Yao en 2001. Les nanoparticules de platine ont été obtenues par réduction de K_2PtCl_4 dans l'éthylène glycol et utilisées pour l'hydrogénation sélective de 3-méthyl-2-buténal en 3-méthyl-2-buténol sans affecter la double liaison (figure 5) [3].

Des nanoparticules de platine ont également été assemblées sur des nanotubes recouverts d'acide polyacrylique et utilisées dans la réduction du citral. Même si une conversion efficace d'environ 90 % est obtenue, les sélectivités pour le citronellal (31 %), l'isopulégol (29 %) et le citronellol (26 %) restent variables (figure 6) [4].

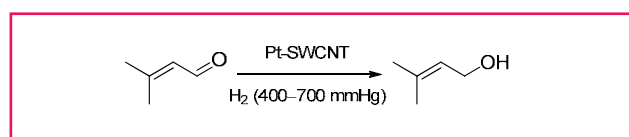


Figure 5 - Hydrogénation du 3-méthyl-2-buténal par un hybride Pt-SWCNT.

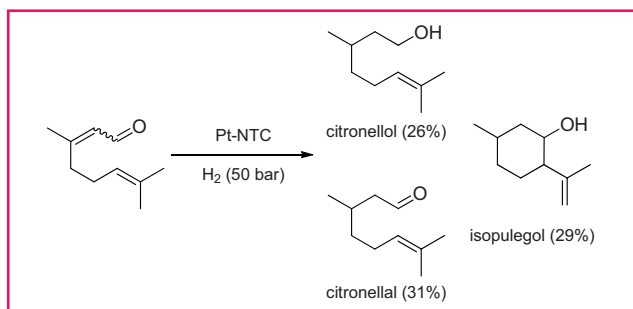


Figure 6 - Réduction du citral.

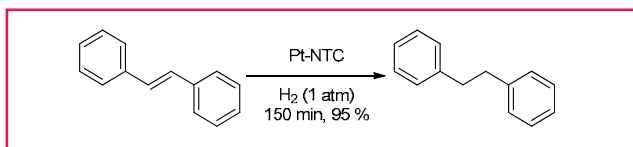
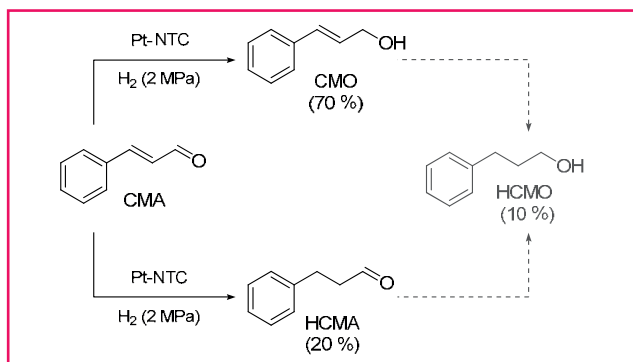
Figure 7 - Hydrogénation du *trans*-stilbène.

Figure 8 - Réduction du cinnamaldéhyde.

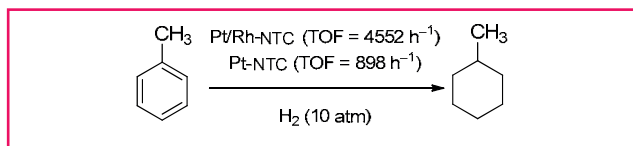


Figure 9 - Hydrogénation du toluène.

Un autre assemblage, obtenu par réduction *in situ* de sels de platine en présence de nanotubes de carbone, a été étudié pour l'hydrogénation de dérivés du styrène. Les auteurs ont mis en évidence que le catalyseur Pt-NTC était six fois plus actif que du Pt/C pour la réduction du *trans*-stilbène (figure 7) [5].

Les hybrides Pt-NTC ont également fait l'objet d'études pour la réduction du cinnamaldéhyde (CMA). Par exemple, Liu a montré que la sélectivité de cette réaction vis-à-vis de l'alcool cinnamique (CMO) ou de l'hydrocinnamaldéhyde (HCMA) était variable selon la taille du support carboné (figure 8) [6]. Cet effet a été attribué à la variabilité des propriétés électroniques des NTC selon leur diamètre qui impacte l'efficacité des transferts électroniques du nanotube vers le platine.

La réduction de cycles aromatiques par hydrogénation catalytique sur Pt-NTC a été étudiée, notamment par l'équipe de Wai [7]. Le catalyseur hybride a été assemblé par dispersion de nanotubes multi-parois dans une solution d'ions Pt²⁺ en présence d'un complexe réducteur borane-morpholine. Le nanohybride Pt-NTC a ensuite été utilisé dans la réduction

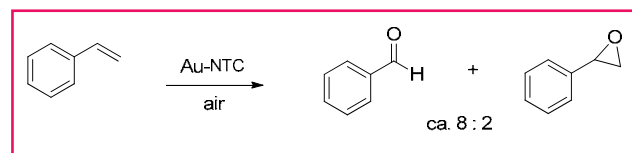


Figure 10 - Oxydation du styrène.

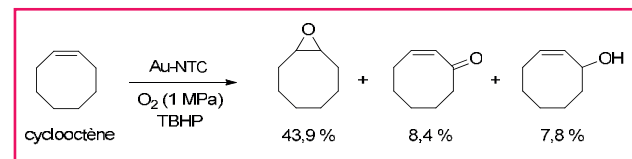


Figure 11 - Oxydation du cyclooctène.

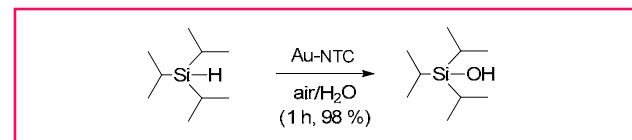


Figure 12 - Oxydation du triisopropylsilane.

douce (température ambiante) du toluène en méthylcyclohexane. Même si les rendements de conversions sont bons, une meilleure activité catalytique a été obtenue en associant le platine au rhodium. Dans ce cas, une valeur de « turn over frequency » cinq fois supérieure à celle du platine seul a été mesurée (figure 9).

Hybrides métal-nanotube dans des réactions d'oxydation : cas des assemblages Au-NTC

L'or métallique a longtemps été considéré comme une espèce très peu réactive en catalyse. Cependant, la donne a changé avec l'avènement des nanotechnologies qui ont permis la préparation de particules d'or de taille nanométrique aux propriétés catalytiques remarquables. Les nanoparticules d'or supportées sur nanotubes de carbone ont été étudiées dans la catalyse d'un certain nombre de processus chimiques, en particulier dans des réactions d'oxydation. Il a par exemple été montré que des particules de 1,1 nm de diamètre supportées sur NTC pouvaient être utilisées pour l'oxydation catalytique du styrène en benzaldéhyde et époxystyrène en utilisant l'oxygène de l'air comme source d'oxydant (figure 10) [8].

Des assemblages Au-NTC ont également été impliqués dans l'oxydation du cyclooctène en présence d'hydroperoxyde de *tert*-butyle sous pression d'oxygène (figure 11) [9]. Les auteurs de cette étude ont montré que la sélectivité de la réaction vis-à-vis de l'époxyde dépendait à la fois de la quantité d'hydroperoxyde et de la taille des nanoparticules d'or.

Des chercheurs de l'Université de Toulouse ont étudié la conversion du monoxyde de carbone en CO₂ par des catalyseurs de type Au-NTC [10]. Ils ont mis en évidence une meilleure activité des particules supportées sur des nanotubes dont la structure avait été modifiée par incorporation d'atomes d'azote. Des assemblages d'or sur NTC ont aussi été mis à profit dans l'oxydation de silanes, mêmes très encombrés (figure 12), en silanols [11].

Ces mêmes assemblages ont été exploités pour l'oxydation sélective d'alcools primaires en aldéhydes ou acides

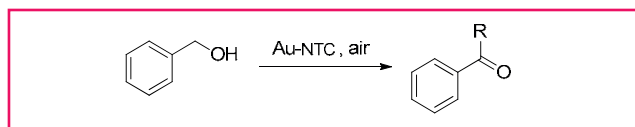


Figure 13 - Oxydation de l'alcool benzylique. En absence d'eau, R = H ; en présence d'eau, R = OH.

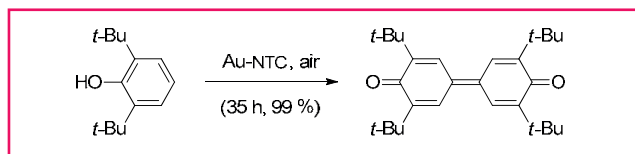


Figure 14 - Couplage oxydant d'un phénol disubstitué.

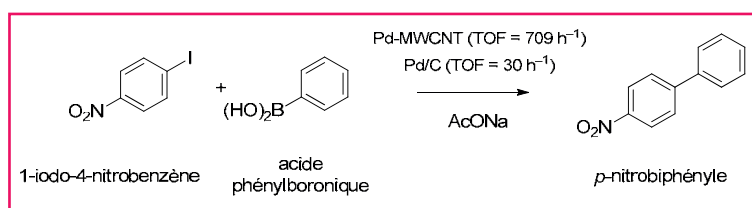


Figure 15 - Exemple de couplage de Suzuki.

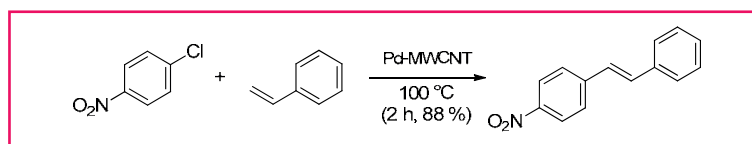


Figure 16 - Exemple de couplage de Heck avec un aryle chloré.

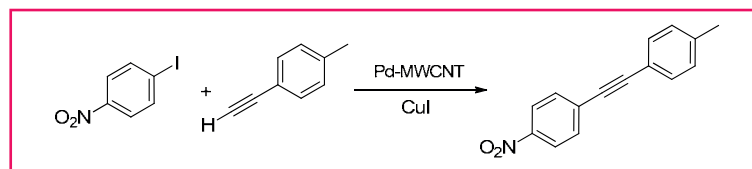


Figure 17 - Exemple de couplage de Sonogashira.

carboxyliques, selon des conditions opératoires (figure 13) [12]. De même, l'assemblage Au-NTC catalyse très efficacement l'oxydation d'alcools secondaires en cétones.

L'oxydation de composés dérivés de phénols a également été réalisée, permettant dans certains cas le couplage oxydant de phénols polysubstitués en dimères correspondants (figure 14) [13].

Hybrides métal-nanotube dans des réactions de couplage : cas des assemblages Pd-NTC

Le palladium est l'un des catalyseurs métalliques les plus polyvalents et les plus utilisés pour un large éventail de réactions telles que la formation de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome, ou pour des réactions d'oxydation et de réduction. Par exemple, le palladium sur charbon (Pd/C) est le catalyseur le plus commun pour la réduction de composés organiques à la fois au laboratoire et dans l'industrie. L'efficacité du système catalytique est due à la forte dispersion du métal à la surface du carbone ce qui augmente l'exposition

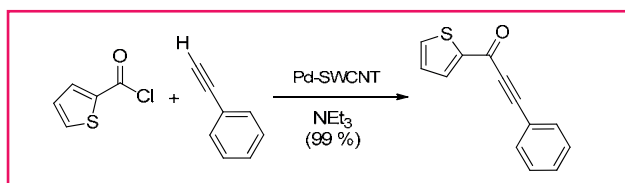


Figure 18 - Couplage de type acyl-Sonogashira.

à des molécules de substrat. Par rapport aux autres métaux, le palladium offre notamment l'avantage de la douceur des procédés et de la compatibilité avec divers groupes fonctionnels. Cette popularité du palladium a conduit au développement de systèmes à base de particules de Pd supportées sur NTC. En plus de réactions d'oxydation ou de réduction, les hybrides Pd-NTC sont utilisés pour la catalyse de réactions de couplage organométalliques de type Suzuki, Heck et Sonogashira. Par exemple, l'équipe de Wai a montré que des nanoparticules de Pd supportées sur nanotubes multi-parois pouvaient catalyser de façon efficace le couplage du 1-iodo-4-nitrobenzène avec l'acide phénylboronique en présence d'acétate de sodium (figure 15) [14]. Les performances de ce catalyseur sont plus de vingt fois supérieures à celles du Pd/C commercial.

Des nanotubes fonctionnalisés par des dendrimères ont été utilisés pour ancrer des particules de palladium [15]. Ces assemblages ont ensuite été impliqués dans la catalyse de réactions de couplage de Heck entre des aromatiques halogénés et des dérivés du styrène. De très bons rendements ont été obtenus avec les aryles iodés, mais également avec les bromés et les chlorés qui sont classiquement beaucoup moins réactifs dans ces types de couplages (figure 16).

Un autre assemblage Pd-NTC a été décrit par l'équipe de Sokolov pour la catalyse de couplages organométalliques de Sonogashira entre le 1-iodo-4-nitrobenzène et le 4-éthynyltoluène en présence d'iodure de cuivre (figure 17) [16]. D'excellents rendements ont pu être obtenus dans des temps très courts sous chauffage modéré (50 °C) et les auteurs ont montré que le catalyseur pouvait être récupéré facilement et réutilisé sans que son efficacité ne soit diminuée.

Un hybride de palladium sur nanotubes mono-paroi, décrit par l'équipe de Mandal, a également été utilisé pour catalyser le couplage de chlorures d'acyles avec des acétyléniques vrais, qui constitue une variante du couplage de Sonogashira (figure 18) en [17]. Les ynones correspondantes ont été obtenues avec d'excellents rendements (> 99 %) à température ambiante en présence d'une base faible (triéthylamine).

Conclusion

L'efficacité des nanoparticules de métaux nobles supportées sur nanotube de carbone résulte de la convergence nanométrique des catalyseurs et de leurs supports. Une compréhension fine de la synergie entre le nanotube et la nanoparticule pourrait conduire dans un avenir proche à l'obtention d'assemblages encore plus performants. Même si ces formulations connaissent un essor rapide, l'utilisation de nanohybrides métal-NTC pour la catalyse hétérogène n'en est encore qu'à ses balbutiements. Cependant, en raison de la demande croissante en catalyseurs et de la flambée des prix des métaux nobles, il semble raisonnable de penser que ces catalyseurs hybrides seront sous peu disponibles commercialement.

Edmond Gravel, Irishi N.N. Namboothiri et Éric Doris remercient le Centre franco-indien pour la promotion de la recherche avancée (CEFIPRA) – Indo-French Centre for the Promotion of Advanced Research (IFCPAR) – pour son soutien financier (Projet no.4705-1). Le Service de Chimie Bioorganique et de Marquage (SCBM) appartient au Laboratoire d'Excellence en Recherche sur le Médicament et l'Innovation Thérapeutique (ANR-10-LABX-0033-LERMIT).

Note et références

- (1) La réaction de Prato, par exemple, met en jeu la cycloaddition 1,3-dipolaire d'un ylure d'azométhane sur le réseau sp^2 des nanotubes de carbone.
- [1] Monthieux M., Kuznetsov V.L., Who should be given the credit for the discovery of carbon nanotubes?, *Carbon*, **2006**, *44*, p. 1621.
- [2] John J., Gravel E., Namboothiri I.N.N., Doris E., Advances in carbon nanotube-noble metal catalyzed organic transformations, *Nanotechnol. Rev.*, **2012**, *1*, p. 515.
- [3] Lordi V., Yao N., Wei J., Method for supporting platinum on single-walled carbon nanotubes for a selective hydrogenation catalyst, *Chem. Mater.*, **2001**, *13*, p. 733.
- [4] Asedegbega-Nieto E., Guerrero-Ruiz A., Rodríguez-Ramos I., Modification of the stereoselectivity in the citral hydrogenation by application of carbon nanotubes as support of the Pt particles, *Carbon*, **2006**, *44*, p. 804.
- [5] Onoe T., Iwamoto S., Inoue M., Synthesis and activity of the Pt catalyst supported on CNT, *Catal. Commun.*, **2007**, *8*, p. 701.
- [6] Liu Z.T., Wang C.X., Liu Z.W., Lu J., Selective hydrogenation of cinnamaldehyde over Pt-supported multi-walled carbon nanotubes: insights into the tube-size effects, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2008**, *344*, p. 114.
- [7] Pan H.B., Wai C.M., Facile sonochemical synthesis of carbon nanotube-supported bimetallic Pt-Rh nanoparticles for room temperature hydrogenation of arenes, *New J. Chem.*, **2011**, *35*, p. 1649.
- [8] Alves L., Ballesteros B., Boronat M., Cabrero-Antonino J.R., Concepción P., Corrao A., Correa-Duarte M.A., Mendoza E., Synthesis and stabilization of subnanometric gold oxide nanoparticles on multiwalled carbon nanotubes and their catalytic activity, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, p. 10251.
- [9] Li B., He P., Yi G., Lin H., Yuan Y., Performance of gold nanoparticles supported on carbon nanotubes for selective oxidation of cyclooctene with use of O_2 and TBHP, *Catal. Lett.*, **2009**, *133*, p. 33.
- [10] Castillejos E., Chico R., Bacsa R., Coco S., Espinet P., Pérez-Cadenas M., Guerrero-Ruiz A., Rodríguez-Ramos I., Serp P., Selective deposition of gold nanoparticles on or inside carbon nanotubes and their catalytic activity for preferential oxidation of CO, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2010**, p. 5096.
- [11] John J., Gravel E., Hagège A., Li H., Gacoin T., Doris E., Catalytic oxidation of silanes by carbon nanotube-gold nanohybrids, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, p. 7533.
- [12] Kumar R., Gravel E., Hagège A., Li H., Jawale D.V., Verma D., Namboothiri I.N.N., Doris E., Carbon nanotube-gold nanohybrids for selective catalytic oxidation of alcohols, *Nanoscale*, **2013**, *5*, p. 6491.
- [13] Jawale D.V., Gravel E., Geertsens V., Li H., Shah N., Namboothiri I.N.N., Doris E., Aerobic oxidation of phenols and related compounds using carbon nanotube-gold nanohybrid catalysts, *ChemCatChem*, **2014**, *6*, p. 719.
- [14] Pan H.B., Yen C.H., Yoon B., Sato M., Wai C.M., Recyclable and ligandless Suzuki coupling catalyzed by carbon nanotube-supported palladium nanoparticles synthesized in supercritical fluid, *Synthetic Commun.*, **2006**, *36*, p. 3473.
- [15] Nabid M.R., Bide Y., Rezaei S.J.T., Pd nanoparticles immobilized on PAMAM-grafted MWCNTs hybrid materials as new recyclable catalyst for Mizoroki-Heck cross-coupling reactions, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2011**, *406*, p. 124.
- [16] Sokolov V.I., Rakov E.G., Bumagin N.A., Vinogradov M.G., New method to prepare nanopalladium clusters immobilized on carbon nanotubes: a very efficient catalyst for forming carbon-carbon bonds and hydrogenation, *Fuller. Nanotub. Car. N.*, **2010**, *18*, p. 558.
- [17] Santra S., Ranjan P., Bera P., Ghosh P., Mandal S.K., Anchored palladium nanoparticles onto single walled carbon nanotubes: efficient recyclable catalyst for N-containing heterocycles, *RSC Adv.*, **2012**, *2*, p. 7523.
- [18] Les nanomatériaux, sécurité au travail, AFSSET, juillet **2008**.
- [19] Guide de bonnes pratiques nanomatériaux et HSE, Union des Industries Chimiques (UIC), mars **2009**.

depuis 1988,
l'expérience
au service
de l'édition.

nous organisons
votre communication
• éditeur conseil
• régie publicitaire
• événements professionnels
...

RÉGISSEUR
DE
L'ACTUALITÉ
CHAQUE

edif
les éditions de l'industrie française

la gratuité de
vos ouvrages

un studio de
design intégré

maquette, mise en page,
fabrication, impression,
édition, routage...

edif
102 av. Georges Clemenceau 94700 Maisons-Alfort
Tél. : 01 43 53 64 00 - FAX : 01 43 53 48 00
edition@edif.fr - www.edif.fr



E. Gravel



E. Doris



D. Bernard



I.N.N. Namboothiri

Edmond Gravel et Éric Doris (auteur correspondant) sont chercheurs au CEA¹.

Daniel Bernard exerce au CEA². Il est président du comité Nanotechnologies des Ingénieurs et Scientifiques de France et président de la Commission de Normalisation AFNOR X457 Nanotechnologies.

Irishi N.N. Namboothiri est professeur à l'Indian Institute of Technology de Bombay (IITB)³.

¹ iBiTec-S/SCBM/LMT, Bât. 547, CEA Saclay, F-91191 Gif-sur-Yvette.
Courriels : edmond.gravel@cea.fr ; eric.doris@cea.fr

² CEA, Direction de la Recherche technologique, Plateforme NanoSécurité, 17 rue des Martyrs, F-38054 Grenoble Cedex 9.
Courriel : daniel.bernard@cea.fr

³ Department of Chemistry, Indian Institute of Technology Bombay, Mumbai 400 076 (Inde).
Courriel : irishi@chem.iitb.ac.in

Les copolymères à blocs

Exemples d'applications dans les domaines de l'énergie et de la santé

Sébastien Maria et Didier Gigmes

Résumé Avec le récent développement des techniques de polymérisation radicalaire contrôlée (PRC), le domaine des matériaux polymères connaît une véritable révolution depuis une trentaine d'années. En effet, grâce à ces techniques, de nombreux matériaux innovants à base de copolymères à blocs sont désormais facilement accessibles. Cet article décrit brièvement les méthodes de PRC les plus utilisées à l'heure actuelle et illustre le potentiel des copolymères à blocs comme électrolytes polymères solides pour la technologie des batteries au lithium métallique et comme implants pour la réparation de la moelle épinière.

Mots-clés **Polymérisation radicalaire contrôlée, copolymère à blocs, électrolyte polymère solide, biomatériaux.**

Abstract **Block copolymers: some applications for energy and health**
With the recent development of controlled radical polymerization (CRP) techniques, the field of polymer materials has been revolutionized during the last thirty years. Thanks to these techniques, many innovative materials based on block copolymers are now easily accessible. This article briefly describes the most used methods of CRP and illustrates the potential of block copolymers as solid polymer electrolytes for lithium metal battery and as implants for spinal cord repair.

Keywords **Controlled radical polymerisation, block copolymer, solid polymer electrolyte, biomaterials.**

Intérêt et applications des polymères

Depuis 1950, la production mondiale en matières plastiques connaît une augmentation remarquable (*figure 1*). Cet engouement pour les polymères s'explique par les nombreux atouts qu'ils présentent tels que leur faible densité, la possibilité de moduler aisément leurs propriétés mécaniques, leur faible coût de revient ou encore leur facilité de mise en forme. Certains polymères présentent également d'excellentes propriétés électriques, optiques, d'isolation thermique, et sont généralement résistants à de nombreuses substances chimiques. Les polymères trouvent ainsi des applications dans de nombreux secteurs d'activité comme celui des emballages (40,1%), du bâtiment et de la construction (20,4%), de l'automobile (7%), de l'optique, de l'électronique et de l'électronique (5,6%), de la médecine ou encore celui des sports et des loisirs. Longtemps réservés aux produits de grande consommation, les polymères occupent désormais une place importante dans l'élaboration de produits à haute valeur ajoutée.

Aussi, afin d'atteindre le niveau de performance requis pour répondre à des cahiers des charges de plus en plus exigeants, les propriétés des polymères peuvent être modulées en contrôlant précisément l'architecture,

la composition et la fonctionnalité des chaînes de polymère qui constituent le matériau final.

Les polymères : généralités

Les chaînes de polymère ne sont pas forcément linéaires mais peuvent adopter différentes architectures ; les polymères peuvent par exemple être branchés, en étoile ou former un réseau (*figure 2*).

Quand les chaînes de polymère sont chacune composées d'unités de répétition différentes, c'est-à-dire synthétisées à partir d'au moins deux types de monomère, on parle

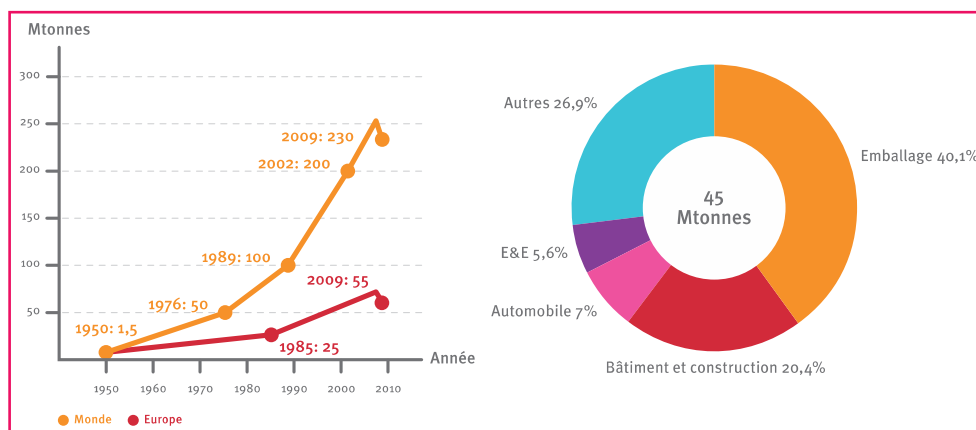


Figure 1 - Évolution de la production mondiale et européenne en polymères et répartition de l'utilisation des polymères par secteurs d'activité.

*Source : Plastics Europe Market Research Group (PEMRG).

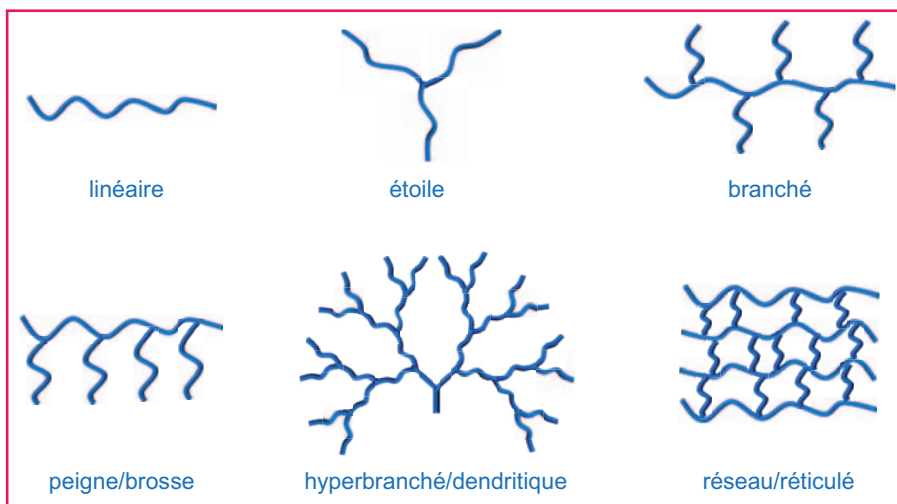


Figure 2 - Différentes architectures possibles pour les polymères.

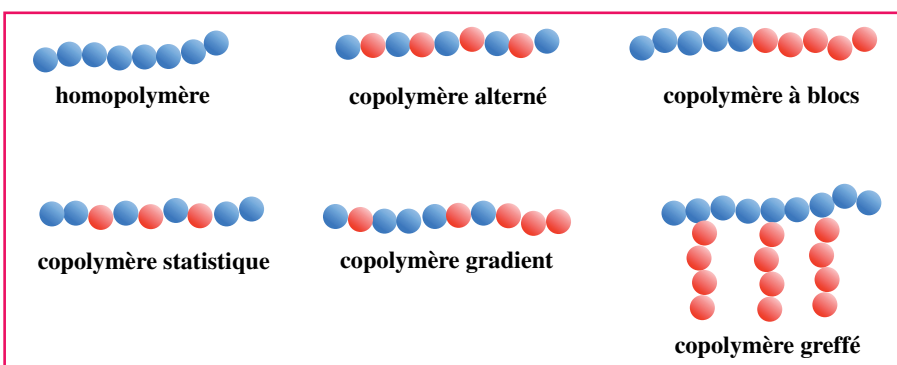


Figure 3 - Les différents types de copolymère : les couleurs indiquent des unités monomères de natures différentes.

de « copolymères ». Selon l'enchaînement de ces unités monomères dans les macromolécules, on distinguera les copolymères statistiques, alternés, à blocs, gradients ou greffés (figure 3). Par opposition, quand il n'y a qu'un type d'unité monomère, on peut parler d'homopolymères. De manière intéressante, il faut signaler que les propriétés des matériaux polymères peuvent être modulées en jouant sur la composition ou l'architecture des macromolécules qui les composent. Dans cette optique, afin de contrôler précisément ces architectures et compositions, de nombreux efforts sont consacrés à la mise au point de méthodologies, robustes, fiables et versatiles pour la synthèse de polymères à architectures complexes.

Les différentes voies de synthèses des polymères

Deux grands types de polymérisation, qui diffèrent par leur mécanisme, peuvent être distingués : la polymérisation par étapes (ou polycondensation) et la polymérisation en chaîne (ou polyaddition) [1].

La polymérisation par étapes a été développée par des chercheurs de DuPont de Nemours dans les années 1930. Les polymères les plus connus produits par cette méthode sont les polyesters, les polyamides (ou nylons), les polyépoxydes (ou résine époxy) ou encore les polyuréthanes. En polymérisation par étapes, les monomères, portant des groupes fonctionnels antagonistes, se lient pour former des polymères grâce à des réactions classiques de la chimie organique entre ces fonctions. Par exemple, des fonctions acides

carboxyliques peuvent réagir avec des fonctions alcools pour donner des polyesters. On peut distinguer le cas particulier où tous les monomères portent deux fonctions réactives : il peut s'agir de la réaction stœchiométrique de deux monomères possédant chacun les deux fonctions antagonistes de l'autre, ou un seul monomère portant lui-même les deux fonctions réactives complémentaires. Dans ces conditions, les polymères synthétisés seront linéaires, autrement dit des thermoplastiques, comme par exemple les nylons. Lorsque les monomères portent en moyenne plus de deux fonctions réactives (fonctionnalité moyenne supérieure à 2), les chaînes peuvent croître dans plusieurs directions et au-delà d'une certaine conversion, un réseau tridimensionnel est obtenu, conduisant à un thermodurcissable, comme par exemple une résine polyester.

La polymérisation en chaîne permet quant à elle de polymériser principalement les monomères vinyliques, c'est-à-dire portant une double liaison (mais aussi certains monomères cycliques). La polymérisation en chaîne est amorcée par des espèces réactives produites par des composés nommés amorceurs. Les espèces réactives peuvent être des radicaux, des cations ou des anions, et l'on parle alors respectivement de polymérisation radicalaire, cationique ou anionique. Ces centres actifs réagissent sur la liaison π d'un monomère vinylique pour conduire à une nouvelle espèce radicalaire, cationique ou anionique, qui s'ajoute à nouveau sur

un monomère, etc. Ce procédé de propagation est répété de nombreuses fois et permet d'ajouter successivement les monomères tout en propageant le centre actif en bout de chaîne.

Il existe aussi des polymérisations par coordination, telles que la polymérisation Ziegler-Natta, très importante industriellement, notamment pour la production de polyéthylène haute densité ou de polypropylène, ou la polymérisation par métathèse (polynorbornène, polyoctenamère ou polydicyclopentadiène), où le centre actif est un complexe entre le monomère et un atome de métal de transition [2].

En polymérisation en chaîne, la croissance des chaînes est généralement stoppée par des réactions qui détruisent les centres actifs (ou des réactions de transfert qui arrêtent la croissance d'une macromolécule, tout en créant cependant un nouveau centre actif qui initie une nouvelle chaîne), mais dans certains cas, les conditions opératoires permettent de supprimer ou de limiter ces terminaisons : on parle alors de polymérisations « vivantes » ou quasi-vivantes. Avec des vitesses d'amorçage et de propagation adéquates, la polymérisation peut, dans certains cas, être « contrôlée », conduisant à une maîtrise de la masse molaire moyenne et de la dispersité. L'intérêt principal de cette approche réside dans le fait qu'elle permet d'obtenir des architectures complexes telles que les copolymères à blocs. Ces polymérisations contrôlées ont longtemps été l'apanage des polymérisations anioniques, qui ont aussi l'avantage de permettre la polymérisation de monomères hétérocycliques donnant par exemple accès à des polyamides (nylon 6 ou 12) ou des polyesters biodégradables (polylactide, polyglycolide ou

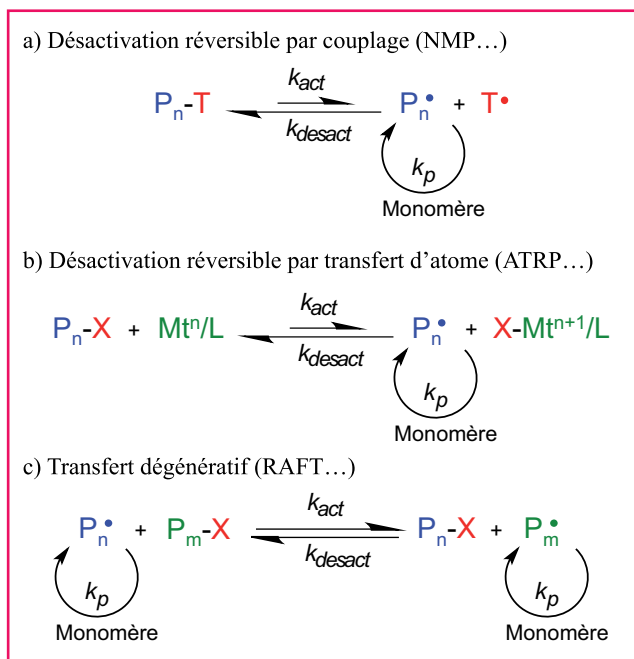


Figure 4 - Principe de la polymérisation radicalaire contrôlée, avec les trois principaux mécanismes de contrôle utilisés.

polycaprolactone). Cependant, comparée à la polymérisation anionique, la polymérisation radicalaire est beaucoup plus facile à mettre en œuvre et moins sensible aux impuretés. Elle permet ainsi d'utiliser l'eau comme milieu réactionnel (polymérisation en émulsion ou en suspension) et de polymériser un large panel de monomères vinyliques. Néanmoins, les radicaux étant des espèces très réactives, la polymérisation radicalaire conventionnelle donne lieu à de nombreuses réactions de terminaison bimoléculaires, c'est-à-dire la destruction des centres actifs par la réaction de deux radicaux, autrement dit deux macromolécules en croissance, qui aboutit à des chaînes dites « mortes », incapables de continuer à croître. Toutefois, récemment, de nouvelles techniques connues sous le nom de polymérisation radicalaire contrôlée (PRC) ont permis de circonscrire ces réactions de terminaison, et ainsi de combiner avantageusement les avantages de la polymérisation radicalaire conventionnelle avec un accès à de nouveaux matériaux aux propriétés avancées. Le principe de la PRC (figure 4) repose sur l'utilisation d'un agent de contrôle qui induit un équilibre entre une espèce dormante, c'est-à-dire incapable d'insérer de nouvelles unités monomères sous cette forme, et l'espèce radicalaire active, dont la concentration est diminuée drastiquement grâce à cet équilibre, limitant ainsi la probabilité de réactions de terminaison (entre radicaux) [3]. Les méthodes les plus performantes de PRC utilisent comme agent de contrôle un nitroxyde (« nitroxide mediated polymerisation » (NMP), figure 4a) [4], un complexe de métal de transition (« atom transfer radical polymerization » (ATRP), figure 4b) [5], ou un composé thiocarbo-nylthio (« reversible addition fragmentation transfer » (RAFT), figure 4c) [6].

Les copolymères à blocs

Leurs avantages

Les méthodes de polymérisation contrôlées/vivantes permettent d'obtenir des polymères de compositions et d'architectures complexes. Parmi celles-ci, une catégorie particulièrement intéressante correspond à celle des copolymères à blocs.

En effet, afin d'obtenir une synergie des propriétés d'homopolymères de natures différentes, il pourrait être envisager de simplement les mélanger : par exemple, pour allier dureté et résistance aux chocs, un mélange d'un polymère dur mais cassant comme le polystyrène (PS) ou le poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA) et d'un polymère mou mais flexible, tel que le polybutadiène (PB) ou le poly(acrylate de butyle) (PABu). Cependant, la majorité des polymères ne sont pas miscibles l'un dans l'autre. Leur simple mélange conduit à une séparation de phase et le matériau hétérogène obtenu présente souvent des propriétés inférieures à chacun des polymères pris séparément. En revanche, en synthétisant le copolymère à blocs correspondant, c'est-à-dire en liant les chaînes des deux homopolymères par une liaison covalente (pour former deux « blocs »), cette « macroséparation de phase » ne peut pas se produire. En effet, la présence de la liaison covalente contraint les chaînes de polymères à rester à proximité les unes des autres. N'étant toujours pas miscibles, dans certaines conditions, les chaînes de polymères auront tendance à s'auto-organiser à l'échelle nanométrique pour conduire à une « microséparation de phase ». Ainsi, le copolymère à blocs obtenu se comporte comme un matériau homogène à l'échelle macroscopique et la synergie des propriétés des deux blocs est alors effective. Les morphologies obtenues et la taille des nanodomains dépendent généralement de la proportion de chaque bloc et de la taille de ces blocs (figure 5) [7].

Un exemple d'application très connu des copolymères à blocs est la réalisation d'élastomères thermoplastiques tels que le styrène-butadiène-styrène (SBS). Il s'agit d'un copolymère tribloc possédant un bloc central de polybutadiène

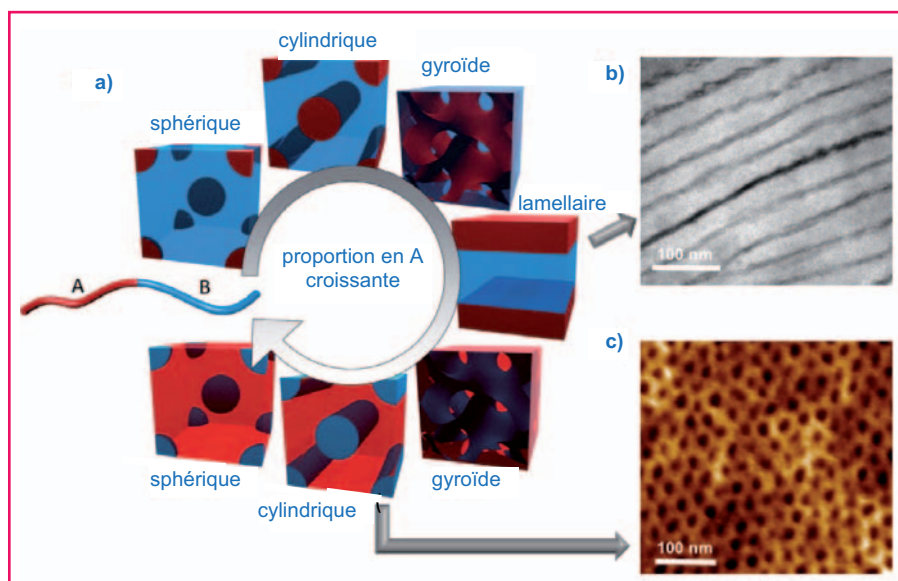


Figure 5 - Auto-assemblage des copolymères à blocs avec a) les principales nanostructurations adoptées par les copolymères à blocs en fonction de la proportion de bloc A (f_A) [7], b) une morphologie lamellaire par microscopie électronique à transmission, et c) une morphologie cylindrique par microscopie à force atomique.

(PB) et deux blocs externes de polystyrène (PS). La composition choisie induit une nanostructuration avec des sphères de PS dispersées dans une matrice de PB selon une symétrie cubique. Ces nodules de PS, rigides à température ambiante, agissent comme les réticulations chimiques des élastomères traditionnels. Cependant, ils se ramollissent au-dessus de leur température de transition vitreuse autour de 100 °C. Il est donc possible de les remettre en forme, et donc de les recycler, contrairement à des thermodurcissables.

Une stratégie moins onéreuse est d'utiliser les copolymères à blocs en tant qu'additifs dans le mélange de ces deux homopolymères : ils jouent alors le rôle de « compatibilisants » ou « émulateurs ». En effet, ils diminuent la tension interfaciale entre les domaines des deux homopolymères, et par conséquent, le mélange obtenu est suffisamment homogène pour obtenir un matériau aux propriétés intéressantes. C'est le cas par exemple du « PS choc » qui comprend un mélange de PS, de PB et du copolymère correspondant. Ce dernier permet l'obtention d'un matériau avec des nodules élastomères de PB dispersés dans une matrice rigide de PS, capables d'arrêter la propagation d'une fracture en cas d'impact. Cependant, la structuration obtenue étant à l'échelle micrométrique, le PS choc classique n'est pas transparent, ce qui peut limiter ses applications. En revanche, l'utilisation du copolymère à blocs seul permet d'obtenir des domaines nanométriques qui ne diffusent pas la lumière, et donc un PS choc transparent, commercialisé par exemple sous la marque Styrolux®.

Citons aussi le cas particulier des copolymères à blocs amphiphiles, c'est-à-dire qui comportent au moins un bloc hydrophile et un bloc hydrophobe, capables de s'organiser en solution sous forme de nano-objets, telles les micelles, et qui trouvent de nombreuses applications principalement en tant que tensioactifs ou surfactants : le plus connu est le Pluronic®, un copolymère avec un bloc central de poly(oxyde de propylène) hydrophobe et deux blocs externes de poly(oxyde d'éthylène) hydrophile.

Avec l'avènement des techniques de polymérisation radicalaire contrôlée, et plus généralement grâce aux progrès réalisés en ingénierie macromoléculaire, l'obtention de copolymères à blocs n'a jamais été aussi facile. Le futur des copolymères à blocs et des polymères aux propriétés avancées est prometteur, avec des applications potentielles dans des domaines aussi variés que la microélectronique (nanolithographie pour réaliser par exemple des mémoires d'ordinateur, ou en électronique sur support souple en tant que substrats, matériaux conducteurs, isolants ou pour l'encapsulation, dispersants d'encre métalliques pour impression jet d'encre...), l'environnement (membrane d'ultrafiltration, matériaux biodégradables...) [8], la santé (ingénierie tissulaire, libération contrôlée de médicament...) [9] ou l'énergie (photovoltaïque, piles à combustible, batteries...) [10]. Les travaux sur la synthèse, l'étude et l'utilisation des copolymères à blocs sont déjà innombrables [11]. Aussi, nous avons choisi d'illustrer le potentiel de ces matériaux au travers de deux sujets de recherche que nous développons actuellement et qui concernent plus particulièrement les domaines de l'énergie et de la santé.

Synthèse d'électrolytes polymères solides pour la batterie au lithium métallique

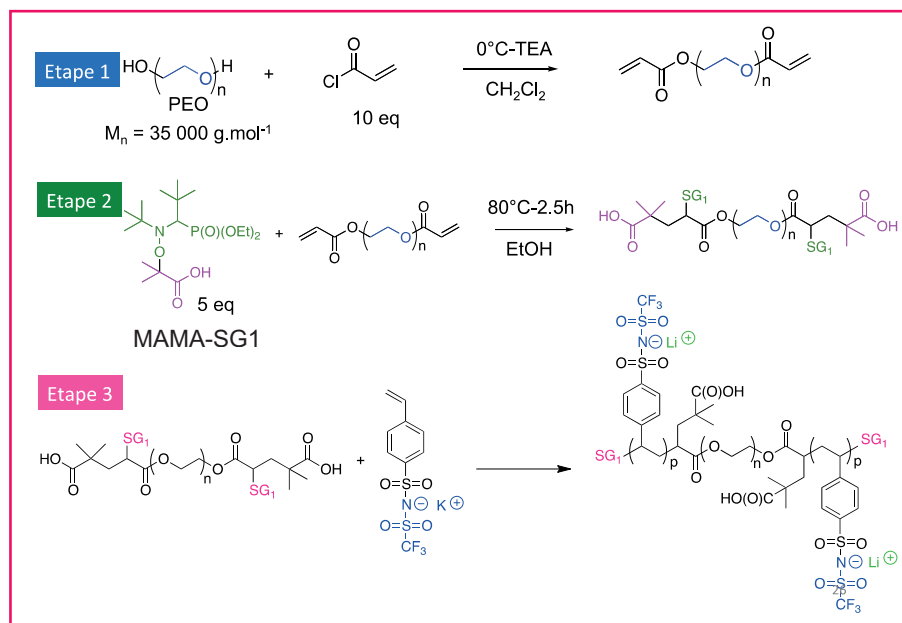
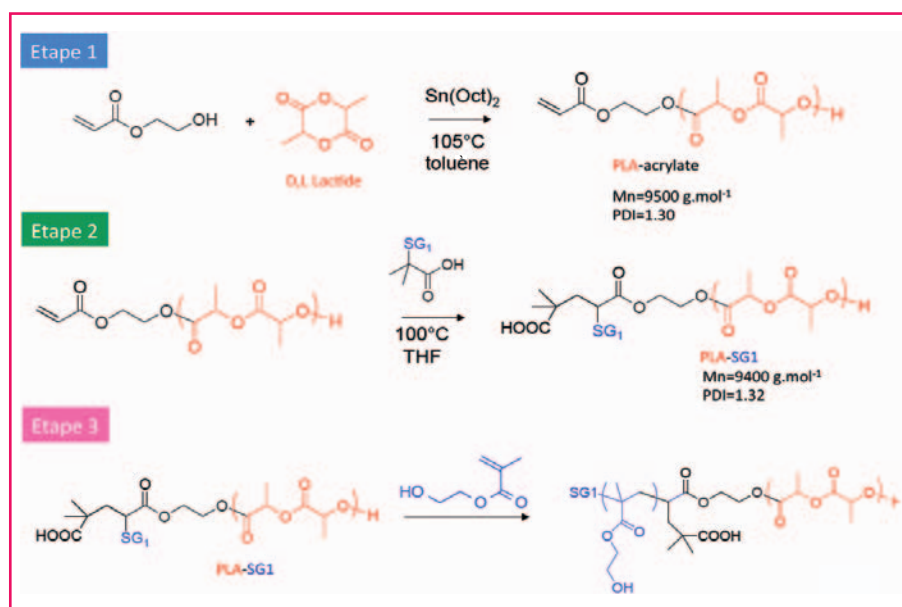
Dans un contexte où l'environnement est devenu une préoccupation majeure et où la consommation énergétique,

de plus en plus coûteuse, est un frein pour notre économie, le développement de mode de transport alternatif comme les véhicules électriques ou hybrides est devenu indispensable. De ce fait, le challenge pour l'industrie automobile est de trouver rapidement une alternative énergétique au pétrole, efficace et renouvelable. Dans ce cadre, le développement de nouvelles techniques de stockage de l'énergie, et en particulier les batteries au lithium, suscitent un fort intérêt. En effet, parmi les différentes technologies de batteries, celle constituée d'une anode de lithium métallique est particulièrement attractive en raison de son potentiel très réducteur associé à un poids et un volume réduits. Cependant, il est encore difficile d'exploiter pleinement le potentiel de cette technologie car, lors de la recharge, une électrodéposition irrégulière du lithium à la surface de l'électrode est parfois observée. Ce phénomène conduit à la formation de dendrites susceptibles de mettre la batterie en court-circuit et de conduire à une destruction, voire une explosion de celle-ci.

Afin de limiter ces inconvénients, le développement et l'étude d'électrolytes polymères solides pour ces batteries font l'objet de nombreux travaux. En effet, les polymères sont robustes, légers, non inflammables, et peuvent être facilement mis en forme pour répondre aux exigences de l'application visée. Toutefois, dans le cas des batteries au lithium métallique, la difficulté réside dans la mise au point d'un électrolyte polymère solide permettant de combiner au sein du même matériau une conductivité ionique élevée, un nombre de transport d'ions lithium proche de 1 (100 % de la charge portée par les ions lithium) et des propriétés mécaniques suffisantes pour opposer une résistance à la croissante dendritique. Afin d'atteindre ces objectifs, les copolymères à blocs ont été proposés comme électrolytes polymères solides depuis quelques années. Ces électrolytes copolymères à blocs ont des valeurs de conductivité comprises entre 10^{-4} et 10^{-5} S/cm à 40 °C, avec une tenue mécanique plus ou moins grande selon la composition du copolymère.

À l'heure actuelle, ces systèmes ont permis de répondre à un certain nombre de critères, à savoir l'augmentation de la sécurité et de la durée de vie, ainsi que la diminution du coût de la batterie. Toutefois, de nombreux efforts restent encore à accomplir pour améliorer la puissance, l'autonomie, la vitesse de charge ou encore la température de fonctionnement. Dans ce contexte, en étroite collaboration avec le professeur Renaud Bouchet (LEPMI, UMR 5279, Grenoble), nous avons développé de nouveaux électrolytes copolymères polyanioniques destinés à la technologie des batteries au lithium métallique et présentant des performances inégalées jusqu'alors. Notre approche est basée sur l'utilisation de copolymères tribloc BAB originaux, avec un bloc A de poly(oxyde d'éthylène) (POE) comme matrice conductrice ionique, et un bloc B, pour les propriétés mécaniques, constitué d'un dérivé styrénique possédant un anion TFSILi (bis(trifluorométhanesulphonyl)imide de lithium) sur le noyau aromatique : l'anion TFSI⁻ étant fixé sur la chaîne macromoléculaire, le seul ion mobile après dissociation est le Li⁺. Par conséquent, le nombre de transport des ions lithium Li⁺, appelé t⁺, avoisine la valeur de 1, alors que dans les électrolytes polymères classiques à base de mélange de POE et LiTFSI, t⁺ est inférieur à 0,2, ce qui conduit dans ce dernier cas à une forte limitation en puissance.

D'une manière générale, nous avons synthétisé le copolymère tribloc PSTFSILi-*b*-POE-*b*-PSTFSILi en trois étapes (figure 6). La première étape consiste à préparer un POE-diacrylate par estérification du POE correspondant en présence de chlorure d'acryloyle et de triéthylamine. La deuxième

Figure 6 - Synthèse du copolymère PSTFSiLi-*b*-POE-*b*-PSTFSiLi.Figure 7 - Synthèse du copolymère PLA-*b*-PHEA.

étape consiste à faire réagir ce POE-diacrylate dans une réaction d'addition radicalaire intermoléculaire de type 1,2 en présence de MAMA-SG1 pour conduire à la di-alcoxyamine de POE correspondante. Enfin, dans une dernière étape, le tribloc PSTFSiLi-*b*-POE-*b*-PSTFSiLi est obtenu par polymérisation du styrène-TFSiLi dans les conditions de NMP à partir de la di-alcoxyamine de POE.

Ce tribloc présente des conductivités ioniques intrinsèques supérieures à 10^{-5} S/cm à 60 °C, ce qui n'a pas d'équivalent dans les polymères polyanioniques usuels [12]. Ces copolymères sont des composites moléculaires qui présentent des propriétés mécaniques d'élasticité et de plasticité très supérieures à leur homologue homopolymère de POE. Les tests comme électrolyte dans des prototypes de batteries au lithium métal fonctionnant entre 60 et 80 °C donnent des résultats qui montrent une excellente tenue en cyclabilité, des performances en puissance très largement supérieures à celles obtenues avec les électrolytes polymères

secs de l'état de l'art. Notamment, leur utilisation à des températures plus basses (typiquement 60 °C) que leur homologue homopolymère POE ou copolymère statistique POE-POP est particulièrement pertinente pour les applications au marché de masse des véhicules électriques. Cela est rendu possible par l'abaissement de la température de fusion du POE dans les copolymères à blocs par des effets de confinement. Un autre apport de ces matériaux est de limiter la croissance dendritique du lithium, permettant d'envisager des recharges rapides et sûres.

Synthèse de copolymères à blocs pour la réparation de la moelle épinière

Par les conséquences excessivement lourdes qu'elles engendrent, les blessures de la moelle épinière sont un problème de santé majeur. À l'heure actuelle, de nombreuses stratégies de traitement sont explorées, mais aucune n'est totalement efficace. À titre d'exemple, les quelques récupérations observées suite à la transplantation de cellules au niveau du site lésionnel ou après l'injection de molécules pharmacologiques sont très limitées. Ce tragique constat s'explique par l'apoptose d'un grand nombre de cellules suite à leur implantation et par l'incapacité des molécules pharmacologiques à cibler le site lésionnel. Une alternative à ces traitements consiste à implanter des biomatériaux visant à combler la cavité lésionnelle dans le but de limiter le développement de la cicatrice gliale (barrière physico-chimique majoritairement constituée de cellules astrocytaires). De plus, ces biomatériaux poreux fournissent aux axones sectionnés un support de repousse facilitant alors la croissance axonale.

Bien que de nombreux biomatériaux aient été implantés chez l'animal suite à des traumatismes médullaires (au niveau de la moelle épinière), aucun n'a encore été défini comme optimal. En effet, le biomatériau idéal doit rassembler plusieurs critères tels que des propriétés mécaniques proches de celles de la moelle épinière, des caractéristiques chimiques favorables à la régénérescence nerveuse, et être dégradable (afin d'éviter une calcification à long terme). Afin de répondre à cette problématique, notre stratégie est d'exploiter le potentiel des copolymères à blocs pour combiner au sein d'un même matériau les propriétés requises pour une implantation dans la moelle épinière. Ainsi, en collaboration avec l'Institut des Sciences du Mouvement (P. Decherchi, ISM UMR 7287, Marseille), nous avons choisi de préparer un copolymère à blocs de type acide poly(D,L-lactique)-*bloc*-poly(méthacrylate d'hydroxyéthyle) PLA-*b*-PHEMA pour combiner les propriétés de dégradabilité du PLA et les propriétés hydrophiles du PHEMA [13]. Ce copolymère à blocs a été préparé en trois étapes en utilisant l'addition radicalaire de type 1,2 en présence de MAMA-SG1 comme étape clé (figure 7,

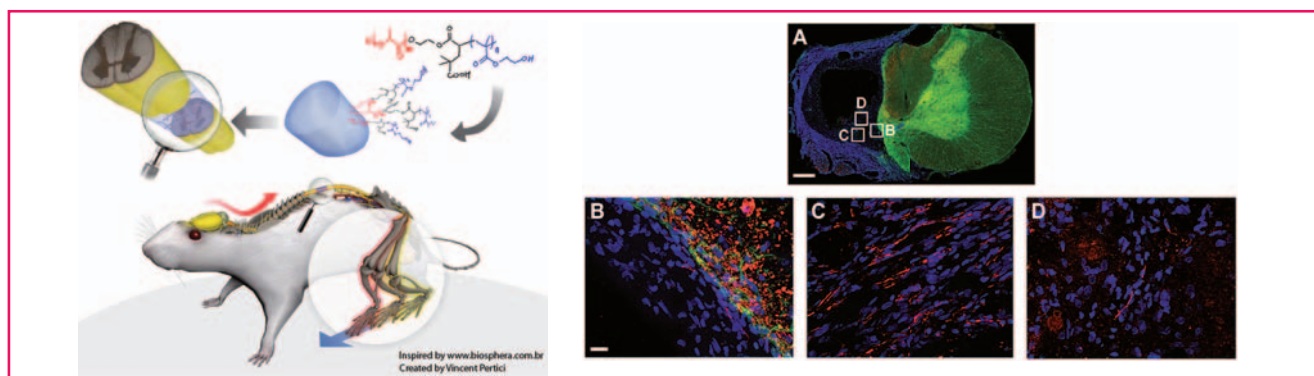


Figure 8 - Analyses histologiques obtenues après implantation du copolymère PLA-*b*-PHEA. A : illustration coronale d'une moelle épinière lésée, dans laquelle a été implanté un hydrogel (échelle : 200 μm). B-D : grossissement des zones de l'illustration en A (échelle : 20 μm). Les noyaux sont en bleu, les axones en rouge et la GFAP (molécule présente dans les cellules astrocytaires) en vert. Adapté de [13]. Reproduit avec autorisation.

étape 2). La première étape consiste à préparer le PLA-acrylate par polymérisation par ouverture de cycle du D,L-lactide à partir de l'acrylate d'2-hydroxyéthyle. La seconde permet d'obtenir une macroalcoxyamine de PLA par réaction du PLA-acrylate et de l'alcoxyamine MAMA-SG1. Enfin, la macroalcoxyamine PLA-SG1 est utilisée pour amorcer la polymérisation du méthacrylate d'hydroxyéthyle à 120 °C et ainsi conduire au copolymère à blocs PLA-*b*-PHEMA désiré.

Après avoir caractérisé la pureté, la cinétique de dégradation et la biocompatibilité du copolymère à blocs PLA-*b*-PHEMA, ce dernier a été mis sous la forme d'un hydrogel poreux. Enfin, l'effet thérapeutique de son implantation suite à une hémisection médullaire a été démontré au travers de tests comportementaux et d'analyses histologiques (figure 8). Une récupération supérieure de la fonction locomotrice a été observée chez les animaux implantés et une repousse axonale conséquente a été constatée dans l'intégralité de l'hydrogel.

Outre ces résultats prometteurs, ce biomatériau peut être optimisé. Il est en effet envisageable de fonctionnaliser les groupes hydroxyles des chaînes de PHEMA avec des peptides ou des molécules d'intérêt afin de mimer plus efficacement la matrice extracellulaire du système nerveux central. Enfin, cet hydrogel dégradé peut également être utilisé comme un dispositif d'administration et ainsi libérer des molécules bioactives ou encapsuler des cellules.

Conclusion et perspectives

Les progrès réalisés en ingénierie macromoléculaire depuis le début des années 1980, et en particulier en polymérisation radicalaire contrôlée (PRC), permettent aujourd'hui d'accéder à une palette d'architectures et de compositions macromoléculaires difficile, voire impossible à obtenir auparavant. Ainsi, il est désormais envisageable de préparer des matériaux polymères avec des propriétés toujours plus sophistiquées et répondant à des cahiers des charges de plus en plus stricts. Toutefois, malgré ces avancées scientifiques dans le domaine de la PRC et le gain apporté par ces techniques sur l'obtention de matériaux aux propriétés innovantes, la demande industrielle en polymères préparés par PRC ne connaît pas encore un franc succès. Le coût de revient, la toxicité potentielle de certains agents de contrôle, ou encore la difficulté à caractériser précisément les mélanges complexes obtenus à l'issue des synthèses, sont autant de facteurs qui pourraient expliquer le décalage existant entre l'effort de recherche entrepris depuis trente ans sur les

méthodes de PRC et l'envol de ces techniques au niveau commercial. Même si le nombre de produits commerciaux demeure encore limité, certaines sociétés proposent à leur catalogue des gammes de produits très performants basés sur des approches de PRC. Ainsi, on peut citer la société Kaneka qui développe des polyacrylates préparés par ATRP pour des applications dans le domaine des adhésifs, des joints et des revêtements, ou encore la société Arkema avec la technologie des Nanostrength[®] qui repose sur des copolymères acryliques préparés par NMP. Ces matériaux, qui permettent de combiner au sein d'un même matériau une résistance aux chocs et une certaine élasticité, sont utilisés pour la réalisation de matériaux composites, d'adhésifs ou encore de vitrages automobiles hautement performants.

Il ne fait aucun doute que dans un avenir proche les matériaux polymères innovants, et en particulier les copolymères à blocs, occuperont une part de plus en plus importante dans notre vie quotidienne. Toutefois, un effort de recherche soutenu doit être consenti pour développer des méthodologies de synthèse compatibles avec les contraintes environnementales et économiques actuelles. De plus, de manière à optimiser les procédés de synthèse et établir des relations composition-performances des matériaux fiables, une attention particulière doit être consacrée à la mise au point de méthodologies pour la caractérisation précise de mélanges complexes de polymères.

Références

- [1] Fontanille M., Gnanou Y., *Chimie et Physico-Chimie des Polymères*, Dunod, **2010**, p. 2-3.
- [2] Mol J.C., Industrial applications of olefin metathesis, *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2004**, *213*, p. 39.
- [3] Braunecker W.A., Matyjaszewski K., Controlled/living radical polymerization: features, developments, and perspectives, *Prog. Polym. Sci.*, **2007**, *32*, p. 93.
- [4] Nicolas J., Guillaneuf Y., Lefay C., Bertin D., Gigmes D., Charleux B., Nitroxide-mediated polymerization, *Prog. Polym. Sci.*, **2013**, *38*, p. 63.
- [5] Matyjaszewski K., Atom transfer radical polymerization: from mechanisms to applications, *Isr. J. Chem.*, **2012**, *52*, p. 206.
- [6] Perrier S., Takolpuckdee P., Macromolecular design via reversible addition: fragmentation chain transfer (RAFT)/xanthates (MADIX) polymerization, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, **2005**, *43*, p. 5347.
- [7] a) Ruzette A.-V., Leibler L., Block copolymers in tomorrow's plastics, *Nat. Mater.*, **2005**, *4*, p. 19 ; b) Botiz I., Darling S.B., Optoelectronics using block copolymers, *Mater. Today*, **2010**, *13*, p. 42 ; c) Hu H., Gopinadhan M., Osuji C.O., Directed self-assembly of block copolymers: a tutorial review of strategies for enabling nanotechnology with soft matter, *Soft Matter*, **2014**, *10*, p. 3867.
- [8] Tyagi P., Deratani A., Bouyer D., Cot D., Gence V., Barboiu M., Phan T.N.T., Bertin D., Gigmes D., Quemener, D., Dynamic interactive membranes with pressure-driven tunable porosity and self-healing ability, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 7166.

- [9] a) Nicolas J., Mantovani G., Haddleton D.M., Living radical polymerization as a tool for the synthesis of polymer-protein/peptide bioconjugates, *Macromol. Rapid. Com.*, **2007**, *28*, p. 1083 ; b) Nicolas J., Mura S., Brambilla D., Mackiewicz N., Couvreur P., Design, functionalization strategies and biomedical applications of targeted biodegradable/biocompatible polymer-based nanocarriers for drug delivery, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, p. 1147.
- [10] Darling S.B., Block copolymers for photovoltaics, *Energy Environ. Sci.*, **2009**, *2*, p. 1266.
- [11] Schacher F.H., Ruper P.A., Manners I., Functional block copolymers: nanostructured materials with emerging applications, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *32*, p. 7898.
- [12] Bouchet R., Maria S., Meziane R., Aboulaich A., Lienafa L., Bonnet J.-P., Phan T.N.T., Bertin D., Gignes D., Devaux D., Denoyel R., Armand M., Single-ion BAB triblock copolymers as efficient electrolytes for lithium metal batteries, *Nat. Mater.*, **2013**, *12*, p. 452.
- [13] Pertici V., Trimaille T., Laurin J., Felix M.-S., Marqueste T., Pettman B., Chauvin J.-P., Gignes D., Decherchi P., Repair of the injured spinal cord by implantation of a synthetic degradable block copolymer in rat, *Biomaterials*, **2014**, *35*, p. 6248.



S. Maria

Sébastien Maria est maître de conférences et **Didier Gignes** (*auteur correspondant*) directeur de recherche au CNRS et directeur de l'Institut de Chimie Radicalaire*.



D. Gignes

Leur thématique de recherche consiste en la synthèse et la caractérisation de matériaux polymères destinés à trouver des applications dans les domaines de l'énergie, de la santé, de la microélectronique et de l'environnement.

* Institut de Chimie Radicalaire, UMR 7273, Aix-Marseille Université, Campus Universitaire de Saint-Jérôme, Avenue Escadrille Normandie-Niemen, F-13397 Marseille Cedex 20.
Courriel : didier.gignes@univ-amu.fr

 la boutique
edp sciences

Découvrez la nouvelle
e-boutique

Découvrez nos livres
scientifiques et techniques



laboutique.edpsciences.fr

Chemistry in a changing world

Steven V. Ley, Rebecca M. Myers and Daniel E. Fitzpatrick

This article constitutes a summary of the lecture given by Steven V. Ley as the recipient of the SCF Franco-Britannique Prize at the University of Montpellier on the 4th June 2014.

Abstract	This article summarises the opportunities that arise through the use of flow chemistry to bring about multi-step telescoped reaction sequences. This holistic systems approach harnessing various aspects of chemistry, engineering and informatics provides a unifying platform for all available enabling technologies.
Keywords	Flow chemistry, continuous processing, flow reactor, multi-step, tamoxifen, imatanib.
Résumé	La chimie dans un monde en changement Cet article fait la synthèse des apports de la chimie en flux continu et de ses opportunités, notamment la concaténation de séquences réactionnelles multi-étapes. Cette approche globale alternative fait le lien entre divers aspects de la chimie, de l'ingénierie et de l'informatique fournissant une plate-forme unifiée pour toute technologie innovante.
Mots-clés	Chimie et procédés en flux continu, multi-étapes, tamoxifène, imatanib.

In our rapidly changing world, organic synthesis plays a key role in providing society's functional materials. While synthesis serves society in this way, it also comes at a cost in terms of the planet's resources. Increasingly today we recognise the need for greater sustainability and lower environmental impact of our chemistries while also recognising that wasting the human resource on trivial, repetitive and routine scale-up tasks is equally unacceptable [1].

Our laboratories and our attitudes need to change in order to transform the way we work. We need to employ a holistic understanding of processes: a synthesis systems approach to our chemistry whereby better integration of *all* the underpinning elements are evaluated, be they related to the chemistry and specific experimental details, or to the engineering and equipment needs or to the IT components and overall knowledge management of the processes involved. In any complex multi-step assembly of a functional product any individual part can influence the whole. This is precisely why the often overlooked and less glamorous downstream reaction work-up protocols play such a defining role in decision-making at all levels of a chemical synthesis.

To date organic synthesis programmes are usually conducted by a highly trained, expensive and skilled workforce and are commonly operated in batch mode. The process is very labour intensive often requiring extensive reaction optimisation, repetitive tasks and routine reaction work-up skills often below or inappropriate to the high ability of the experimental chemist. Much of this activity we would argue is best relegated to machines.

Today, more and more enabling tools are becoming available to accelerate the discovery process and particularly organic synthesis programmes [2].

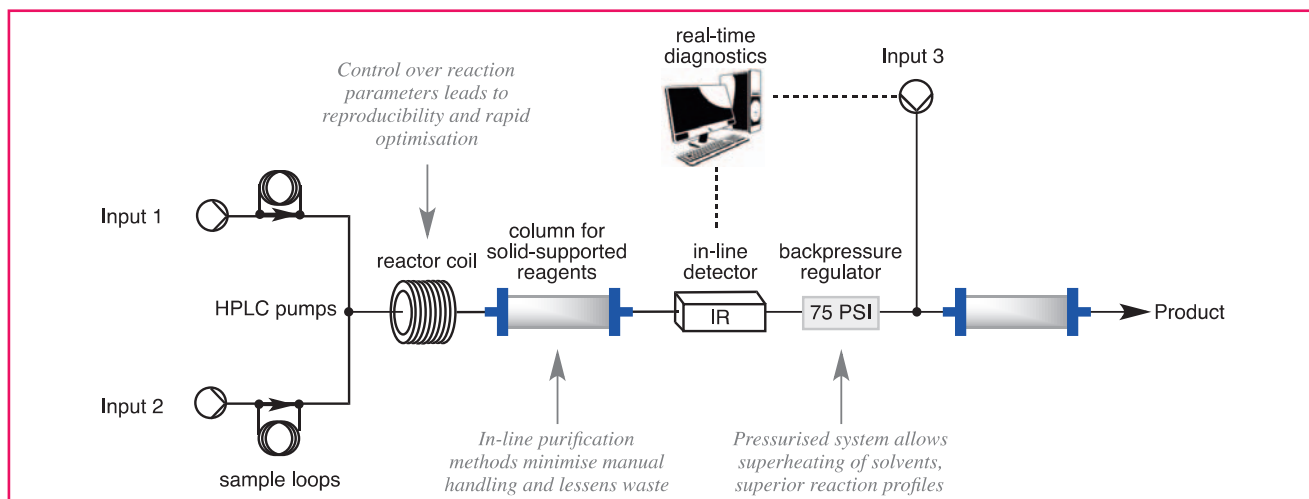
We began our efforts in this area in the mid-1990s with the specific desire to conduct multi-step synthesis routes without the need for traditional and wasteful work-up methods such as chromatography, distillation, crystallisation and water washes common to conventional approaches. This was accomplished

with a suite of immobilised reagents and scavengers acting in concert to deliver a range of biologically relevant products [3]. We also clearly pointed out at the time the advantages of these concepts that would accrue when moving from batch to flow mode using cartridges and packed tube flow reactors to achieve fully telescoped multi-step sequences of reactions [4].

Over the years these ideas have evolved whereby all the modular elements from the initial chemical inputs, ideas, synthetic planning, safety, availability of reagents etc. through to the equipment capabilities, sequencing, monitoring, feedback control, and on to the informatics generated, can be evaluated with all components contributing to defining "the system".

By way of a diagram we can delineate the individual modules of a complicated flow reactor arrangement that can ultimately lead to scale-up or achieve multi-step syntheses of complex target molecules (*scheme 1*). Owing to the closed nature of the equipment, hazardous or malodorous substances can be accommodated leading to increased process safety and extended working regimes. Controllable pumps and sample loops introduce building blocks and solvents into the reactor which are rapidly mixed and reacted through reactor coils made of inert materials. Further control and reproducibility arises by varying tube dimensions and accurate temperature measurement of the system. Immobilised reagents packed into flow tubes can be used as a method to scavenge by-products and achieve in-line purification. Monitoring of the flow streams at any point is possible, for example, using in-line IR. This provides information to computer systems that are able to effectively self-regulate the system and control further equipment such as pumps to achieve multi-step operations [5]. In-line back pressure regulators facilitate alternative reaction profiles allowing superheating of solvents for example.

Being modular in design affords maximum flexibility such that the system can operate in a variety of modes to produce



Scheme 1 - Scaling up and multi-step synthesis.

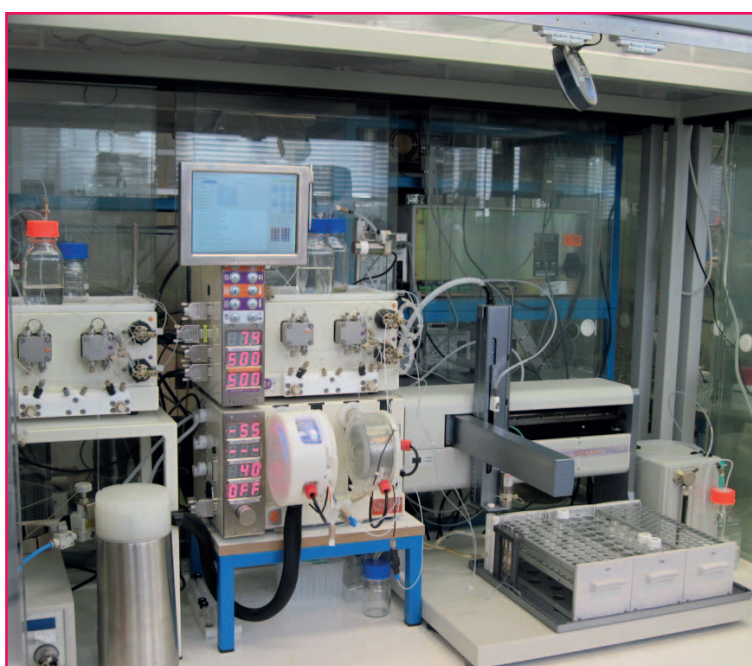


Figure 1 - Vapourtec R2 + R4 flow reactor.

compound collections, pilot and discover new reactions and optimise processes or scale-up existing chemistries.

Very many reactor configurations are now known and much of the equipment is commercially available. A typical flow laboratory illustrates how the equipment can be organised, providing ready access to any individual component over a small footprint (*figure 1*). In our laboratories we also like to include an overview webcam to provide further levels of safety monitoring.

In thinking about how we might change the way we work, a lab of the future will go well beyond where we are today. The beginnings of this revolution are already underway. We firmly believe this machine assisted synthesis approach using all the enabling methods and modern technologies makes both scientific and economic sense.

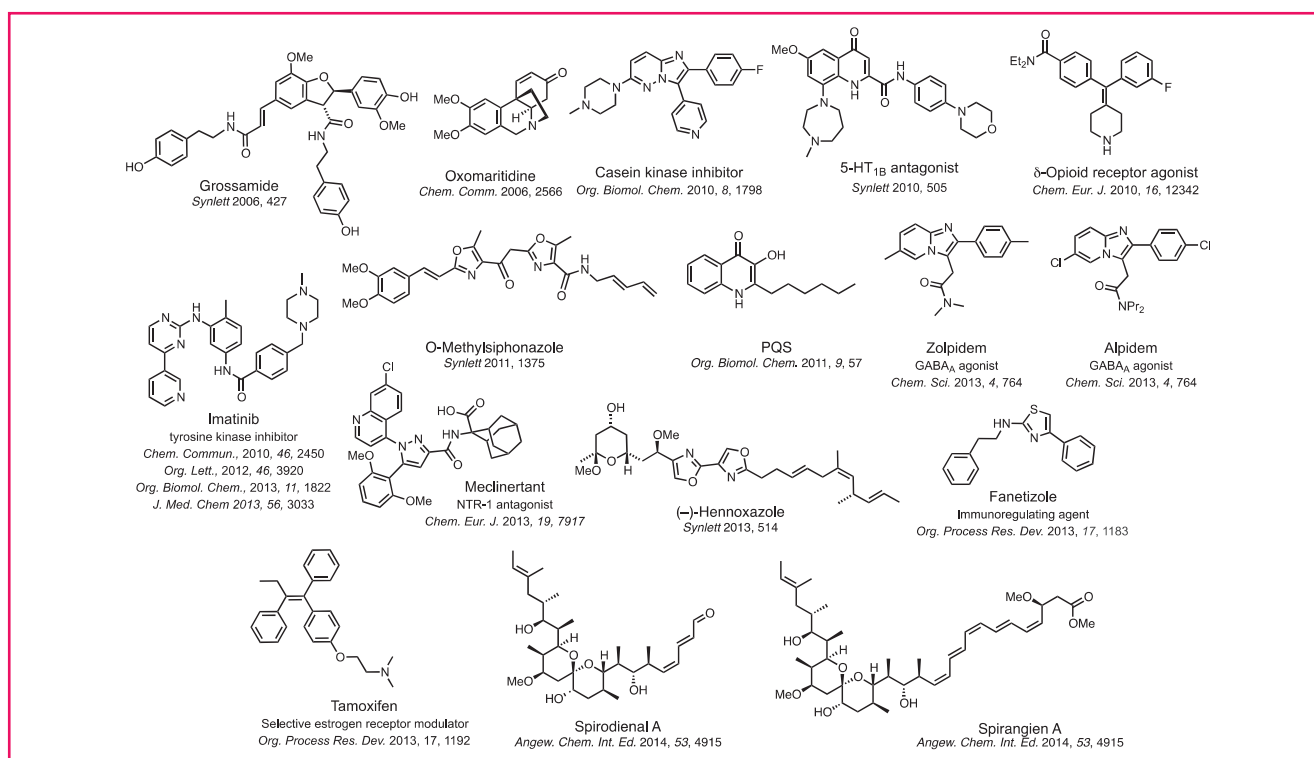
Integrating modelling with synthesis saves time and resource. The ability to achieve superfast reaction optimisation using, for example, microfluidic methods is possible and when combined with other configurations facilitates new

reaction discovery. Combining calorimetry with flow experiments provides a further level of understanding of reaction and process kinetics. The “smart” fume cupboard which can be rapidly reconfigured (on wheels) is with us today. It can be operated in energy saving modes or be used to collect and port information to remote sites or insert entries directly in electronic lab notebooks. It is even possible to use facial recognition software to determine organisation and structure within a hood. Related to this is the greater use of webcams and the exploitation of readily available open source software to provide support for the monitoring and control of equipment; all of which release research personnel to conduct more meaningful experiments and provide the opportunity for extended working regimes [6].

Advanced techniques such as high-speed thermal imagery can go beyond the human eye, providing additional valuable information useful for the design of synthesis pathways. Taken together with the power that comes from wireless networking, tablets, cell phones and lab apps, it is clear that the laboratory is evolving rapidly.

Further advancement can occur when our synthesised materials are subjected to integrated functional evaluation. For example, in our laboratories, we can link Frontal Affinity Chromatography (FAC) using immobilised proteins to biologically interrogate freshly synthesised compounds using our flow chemistry platforms [7].

We are also making headway with the incorporation of cheap micro-processing circuitry, such as the Arduino and Raspberry Pi, in reaction platforms to aid with the control of equipment from multiple manufacturers [8]. This has enabled advanced in-line processing techniques such as evaporation, filtration and solvent switching [9]. All of this actively enhances our ability to link reactors and provides numerous opportunities for multi-tasking. Indeed, the coordination and sharing of information between instruments at levels sufficient for autonomous operation (possibly through the use of artificial neural networking) is very much a part of the thinking behind the Internet of Things [10]. Advances in equipment are similarly moving at an extremely rapid pace. The recent availability of mini mass spectrometry and bench-top NMR are beginning to impact how our laboratories are configured [11]. It is expected that the processing power found in the



Scheme 2 - Ley group flow synthesis of pharmaceutical agents and natural products.

Cloud will be used for interpreting and managing the sheer volume of data acquired using these new technologies.

The 3D printing of laboratory equipment such as reactor prototypes is with us today [12], yet they are currently under exploited in the synthesis research laboratory environment. Similarly visual representation of reactions and molecular structures through virtual reality methods is gaining an interest as a design and teaching tool [13]. It is easy to see that the introduction of “head-up” display technology such as Google Glass could instigate a new approach in laboratory safety and information management where reaction data can be accessed instantly from any location in the world.

Although as research synthesis chemists we would normally consult a variety of search engines to look for similarities, prior art, novelty or operating protocols on any new synthesis scheme prior to beginning a reaction, we seem to hesitate when it comes to using reaction evaluation and decision tools. This is largely owing to an impression that these are considered to be less developed or even naïve when compared to the ideas generated by the experienced chemist. Yet through the use of these tools it is possible to bring together techniques that the traditional research chemist would not consider, nor would be able to envisage without the aid of machine support. Extremely useful information which has the potential to affect reaction parameters and results can be obtained when incorporating computational analysis at early planning stages. *In-silico* simulations of electron distributions, likely transition states, relative reactivities and probable sites of reaction can enable researchers to better understand changes that are occurring at a molecular level, shaping and guiding the synthesis route that may be taken.

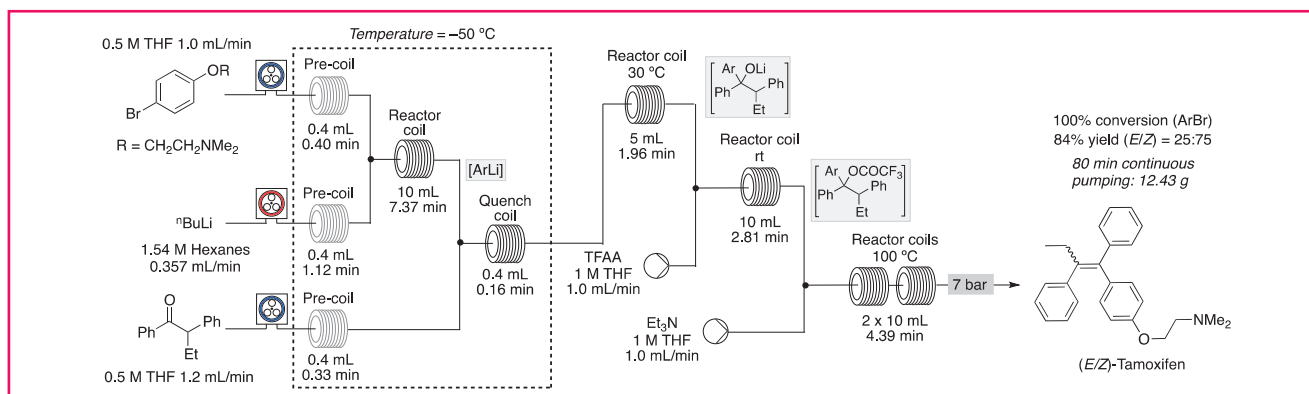
Armed with these new tools, we can expect that the synthesis process can be greatly accelerated and, with the aid of the flow chemistry technologies, help minimise the labour intensive practices common to conventional methods.

As an overview of what we have achieved using flow chemistry to prepare pharmaceutical agents and complex natural products (*scheme 2*) [14], we can see a broad range of chemical architectures are possible. These include those containing multiple stereogenic centres such as those in (-)-hennoxazole and the spirangiens, normally considered to be the domain of dedicated natural product synthesis groups. While space here precludes a detailed discussion of all these synthesis targets, one can conclude that all benefited to a significant extent from the use of flow methods. These advantages include improved heat/mass transfer, reduced solvent usage, better control of exotherms, containment of hazardous reagents and enzymes and provision of accurate temperature control between -80 and +350 °C.

In more detail, if one were to consider the synthesis of tamoxifen (a front line product for the treatment of breast cancer), a short route can be devised which exploits the use of organometallic species [15]. These reagents of course are well known as being pyrophoric and sensitive to moisture, bringing significant reagent handling constraints especially when moving upscale in batch mode.

Nevertheless, through the use of new flow reactor technology (Vapourtec E-series), a coordinated suite of pumps can deliver organometallic agents to various precooling and reactor coils and *in-situ* quenching to eventually deliver tamoxifen at a rate of 12.43 g over 80 mins (*scheme 3*). This would equate to 223 grams per day, or approximately 20,000 doses of the drug substance on a daily basis! All this being achieved using a small-footprint reactor occupying less than one standard fume cupboard (*figure 2*).

A similar opportunity arises during the handling of reactive or potentially hazardous gases in the research environment. Normally researchers would require expensive pressure vessels and have to follow appropriate venting procedures to remove excess gases at the end of each



Scheme 3 - Telescoped synthesis of E/Z tamoxifen.

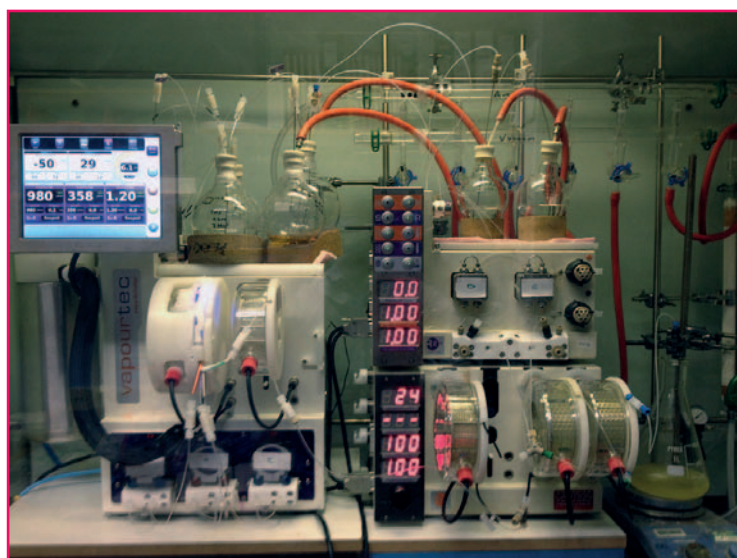


Figure 2 - Equipment set-up for the telescoped synthesis of E/Z tamoxifen.

synthesis step. However, moving to flow mode we have invented the use of a tube-in-tube device whereby a semi-permeable Teflon tube (AF2400), contained within a second PTFE tube, permits the passage of gas while inhibiting liquid flow [16]. Using this equipment we can minimise the use of gas to safely deliver enriched reaction streams for a whole variety of gases. Again we have published extensively in this area so restrict ourselves here to just a couple of interesting applications.

The first of these shows the use of a triple gas combination (ethylene, hydrogen and carbon monoxide) to form two new carbon-carbon bonds leading from an initial aromatic iodide as the chemical input to a branched aldehyde as the product (*scheme 4*) [17]. The process involves an initial Heck coupling of the ethylene gas to deliver a styrene, which after brief venting, is further hydroformylated to the final product.

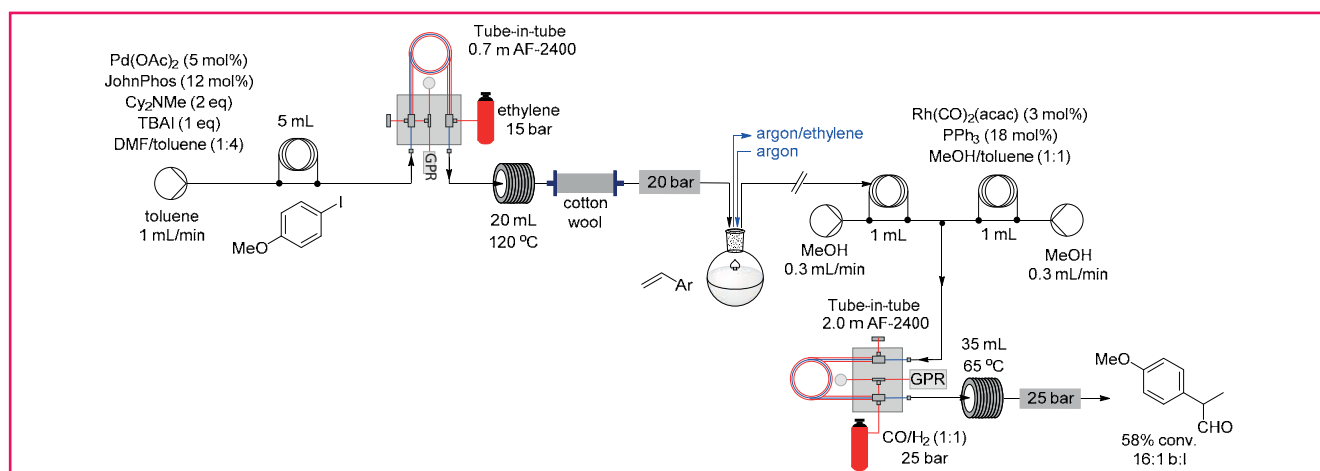
This idea of using multiple gases is attractive and brings a new dimension to general synthetic planning since many different combinations of reactive gases can be envisioned.

Finally, we can consider moving these concepts forward to consider more advanced multi-step telescoped sequences. The flow synthesis of casein kinase inhibitors nicely showcases these opportunities that arise (*scheme 5*) [18].

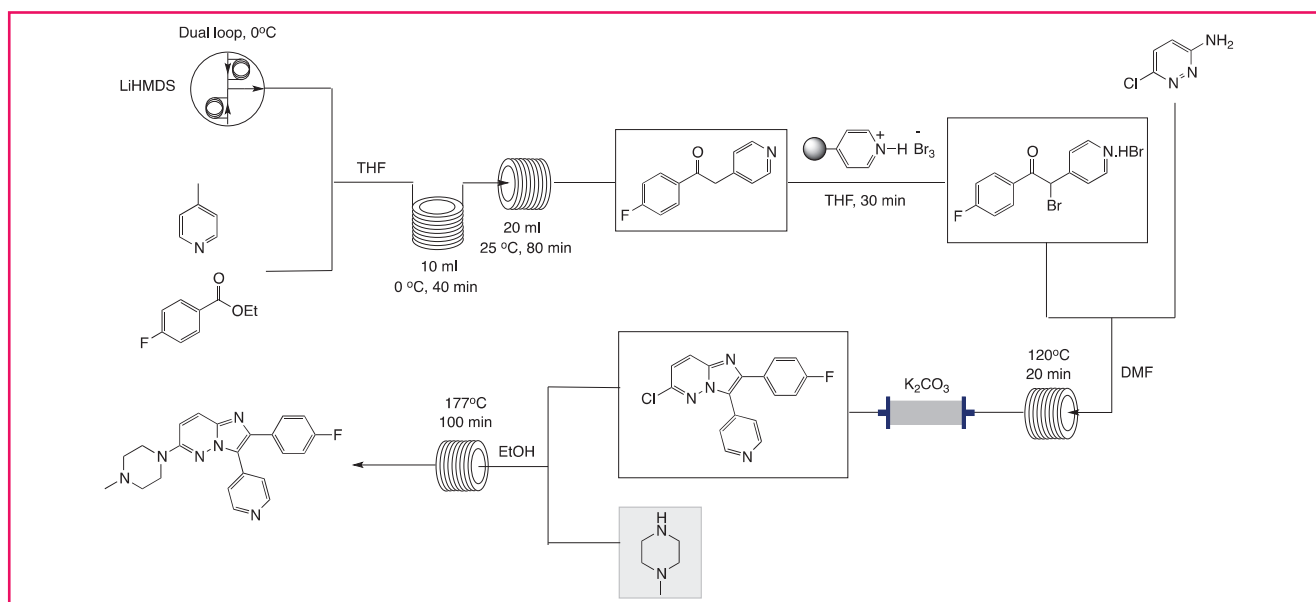
Here the imidazo[1,2-*b*]pyridazine core can be rapidly assembled through the coupling of various components using flow coils, immobilised reagents, scavengers and high pressure reactors following a logical sequence of reactions. It should be noted however that attempting similar reactions to the deprotonation of methyl pyridines and uni-molecular coupling with esters or the later monobromination of highly active benzylic ketones can be problematic in batch mode operation.

A final more advanced sequence involves the flow synthesis of imatanib mesylate (Gleevec[®]), the important Novartis drug for the treatment of chronic myeloid leukemia (*scheme 6*) [19].

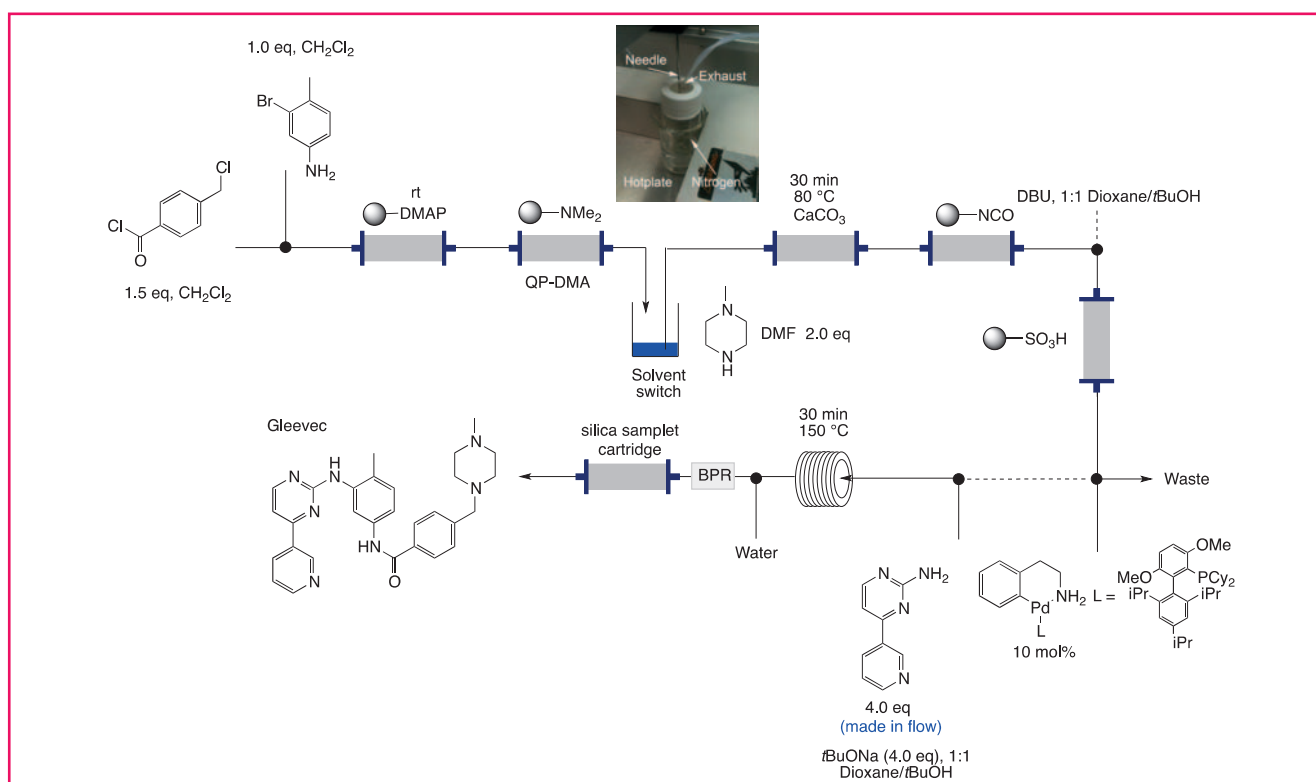
In this work, several interesting features of flow chemistry are harnessed to afford the final active pharmaceutical



Scheme 4 - C-C bond formation in flow.



Scheme 5 - Flow synthesis of casein kinase I inhibitors.



Scheme 6 - Flow synthesis of if imatinib mesylate (Gleevec®).

ingredient (API). Most notably the use of immobilised reagents and scavengers, the use of an in-line solvent switch, a catch and release step and a crucial Buchwald coupling using the Bret-Phos precatalyst to effect formation of the drug substance.

In summary, therefore, we believe that by taking a more holistic systems approach to synthesis particularly using flow chemistry methods, many advantages can be realised especially when linked to all the enabling technologies a modern laboratory can offer. The area is expanding rapidly and most encouragingly is helping to deliver on the green chemistry agenda.

References

- [1] a) On being green: Ley S.V., Can flow chemistry help?, *Chem. Rec.*, **2012**, *12*, p. 378 ; b) Hessel V., Kralisch D., Kockmann N., Noël T., Wang Q., Novel process windows for enabling, accelerating, and uplifting flow chemistry, *ChemSusChem*, **2013**, *6*, p. 746 ; c) Bryan M.C., Dillon B., Hamann L.G., Hughes G.J., Kopach M.E., Peterson E.A., Pourashraf M., Raheem I., Richardson P., Richter D., Sneddon H.F., Sustainable practices in medicinal chemistry: current state and future directions, *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, p. 6007.
- [2] For examples see: a) Ley S.V., Baxendale I.R., New tools and concepts for modern organic synthesis, *Nature Reviews*, **2002**, *1*, p. 573 ; b) Wegner J., Ceylan S., Kirschning A., Flow chemistry: a key enabling technology for (multistep) organic synthesis, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**,

- 354, p. 17 ; c) Wirth T., Flow chemistry: enabling technology in drug discovery and process research, *ChemSusChem*, **2013**, *5*, p. 215 ; d) Webb D., Jamison T.F., Continuous flow multi-step organic synthesis, *Chem. Sci.*, **2010**, *1*, p. 675 ; e) Geyer K., Seeberger P.H., Microreactors as the key to the chemistry laboratory of the future, *Proceedings of the Beilstein Symposium on Systems Chemistry*, Bozen, Italy, May 26-30, **2008**, M.G. Hicks, C. Kettner (eds), Logos Verlag, Berlin, **2009**, p. 87-107 ; f) Kirschning A., Kupracz L., Hartwig J., New synthetic opportunities in miniaturized flow reactors with inductive heating, *Chem. Lett.*, **2012**, *41*, p. 562 ; g) Ley S.V., Fitzpatrick D.E., Ingham R.J., Myers R.M., Organic synthesis: march of the machines, *Angew. Chem. Int. Ed.*, DOI: 10.1002/anie.201410744 ; h) Ingham R.J., Battilocchio C., Fitzpatrick D.E., Sliwinski E., Hawkins J.M., Ley S.V., A systems approach towards an intelligent and self-controlling platform for integrated continuous reaction sequences, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *127*, p. 146.
- [3] For examples see: a) Habermann J., Ley S.V., Scott J.S., Clean six-step synthesis of a piperidino-thiomorpholine library using polymer-supported reagents, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, p. 3127 ; b) Habermann J., Ley S.V., Scott J.S., Synthesis of the potent analgesic compound (\pm)-epibatidine using an orchestrated multi-step sequence of polymer supported reagents, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, p. 1253 ; c) Baxendale I.R., Ley S.V., Polymer-supported reagents in multi-step organic synthesis: application to the synthesis of Sildenafil, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, p. 1983 ; d) Baxendale I.R., Ley S.V., Piutti C., Total synthesis of the amaryllidaceae alkaloid (+)-plicamine and its unnatural enantiomer by using solid-supported reagents and scavengers in a multistep sequence of reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 2194 ; e) Storer R.L., Takemoto T., Jackson P.S., Ley S.V., A total synthesis of epothilones using solid-supported reagents and scavengers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *115*, p. 2625.
- [4] For examples see: a) Baxendale I.R., Griffiths-Jones C.M., Ley S.V., Tranmer G.K., Preparation of the neolignan natural product grossamide by a continuous flow process, *Synlett*, **2006**, p. 427 ; b) Baxendale I.R., Deeley J., Griffiths-Jones C.M., Ley S.V., Saaby S., Tranmer G., A flow process for the multi-step synthesis of the alkaloid natural product oxomaritidine: a new paradigm for molecular assembly, *Chem. Commun.*, **2006**, p. 2566.
- [5] Lange H., Carter C.F., Hopkin M.D., Burke A., Goode J.G., Baxendale I.R., Ley S.V., A breakthrough method for the accurate addition of reagents in multi-step segmented flow processing, *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, p. 765.
- [6] Ley S.V., Ingham R.J., O'Brien M., Browne D.L., Camera enabled techniques for organic synthesis, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, p. 1051.
- [7] Guetzoian L., Nikbin N., Baxendale I.R., Ley S.V., Flow chemistry synthesis of zolpidem, alpidem and other GABA_A agonists and their biological evaluation through the use of in-line frontal affinity chromatography, *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, p. 764 ; b) Guetzoian L., Ingham R., Nikbin N., Rossignol J., Wolling M., Baumert M., Burgess-Brown N.A., Strain-Damerell C.M., Shrestha L., Brennan P., Fedorov O., Knapp S., Ley S.V., Machine-assisted synthesis of modulators of the histone reader BRD9 using flow methods of chemistry and frontal affinity chromatography, *Med. Chem. Commun.*, **2014**, *5*, p. 540.
- [8] O'Brien M., Koos P., Browne D.L., Ley S.V., A prototype continuous-flow liquid-liquid extraction system using open-source technology, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, p. 7031 ; b) Hu D.X., O'Brien M., Ley S.V., Continuous multiple liquid-liquid separation: diazotization of amino acids in flow, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, p. 4246 ; c) Ingham R.J., Battilocchio C., Hawkins J.M., Ley S.V., Integration of enabling methods for the automated flow preparation of piperazine-2-carboxamide, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2014**, *10*, p. 641.
- [9] Deadman B.J., Battilocchio C., Sliwinski E., Ley S.V., A prototype device for evaporation in batch and flow chemical processing, *Green Chem.*, **2013**, *15*, p. 2050.
- [10] For more information about the Internet of things, refer to www.mckinsey.com/insights/high_tech_telecoms_internet/the_internet_of_things
- [11] Browne D.L., Wright S., Deadman B.J., Dunnage S., Baxendale I.R., Turner R.M., Ley S.V., Continuous flow reaction monitoring using an on-line miniature mass spectrometer, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2012**, *26*, p. 1999.
- [12] Mathieson J.S., Rosnes M.H., Sans V., Kitson P.J., Cronin L., Continuous parallel ESI-MS analysis of reactions carried out in a bespoke 3D printed device, *Beilstein J. Nanotechnol.*, **2013**, *4*, p. 1285.
- [13] Cai S., Wang X., Chiang F.-K., A case study of augmented reality simulation system application in a chemistry course, *Comput. Hum. Behav.*, **2014**, *37*, p. 31.
- [14] Pastre J.C., Browne D.L., Ley S.V., Flow chemistry syntheses of natural products, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, p. 8801.
- [15] Murray P.R.D., Browne D.L., Pastre J.C., Butters C., Guthrie D., Ley S.V., Continuous meso-scale flow processing of organometallic reagents using a newly devised peristaltic pumping system and the telescoped flow synthesis of E/Z tamoxifen, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2013**, *17*, p. 1192.
- [16] For example see: a) Polyzos A., O'Brien M., Pugaard-Petersen T., Baxendale I.R., Ley S.V., The continuous flow synthesis of carboxylic acids using CO₂ in a tube-in-tube gas permeable membrane reactor, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, p. 1190 ; b) O'Brien M., Taylor N., Polyzos A., Baxendale I.R., Ley S.V., Hydrogenation in flow: homogenous and heterogeneous catalysts using Teflon AF-2400 to effect gas-liquid contact at elevated pressure, *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, p. 1250 ; c) Peterson T.P.,




Parce que **maîtrise** et **qualité** sont indispensables aux métiers des laboratoires et centres de R&D, Air Liquide France Industrie s'engage chaque jour à leur **garantir la pureté** des gaz, la **fiabilité** du matériel et la **flexibilité** des services.

Notre engagement, votre performance

04.81.68.00.68
www.airliquide.fr

Polyzos A., O'Brien M., Ulven T., Baxendale I.R., Ley S.V., The oxygen mediated continuous flow synthesis of 1,3-butadiynes using Teflon AF-2400 to effect gas-liquid contact, *ChemSusChem*, **2012**, *5*, p. 274.

- [17] Bourne S.L., O'Brien M., Kasinathan S., Koos P., Tolstoy P., Hu D.X., Bates R.W., Martin B., Schenkel B., Ley S.V., Flow chemistry syntheses of styrenes, unsymmetrical stilbenes and branched aldehydes, *ChemCatChem*, **2013**, *5*, p. 159.
- [18] Venturoni F., Nikbin N., Ley S.V., Baxendale I.R., Application of flow chemistry microreactors in the preparation of casein kinase I inhibitors, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, p. 1798.
- [19] Hopkin M.D., Baxendale I.R., Ley S.V., An automated flow-based synthesis of Imatinib: the API of Gleevec, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, p. 2450.



S.V. Ley



R.M. Myers



D.E. Fitzpatrick

Steven V. Ley has been a professor of chemistry at the University of Cambridge since 1992*. He obtained his PhD from Loughborough with Professor Harry Heaney and carried out postdoctoral research with Professor Leo Paquette (Ohio State) then Professor Derek Barton (Imperial College). He was appointed as a lecturer at Imperial College in 1975, promoted to Professor in 1983, and then to Head of Department in 1989. In 1990 he was elected to the Royal Society (London) and was President of The Royal Society of Chemistry from 2000-2002. He has published over 795 papers and has gained 50 major awards.

Rebecca M. Myers obtained her first degree in chemistry at Imperial College (1994-97). She followed this with a PhD in organic chemistry at the University of Cambridge under the supervision of Professor Chris Abell (1997-01). She joined the Ley group as a postdoctoral researcher in 2004 and was promoted to Senior Research Associate in 2010. She is also Associate Director of the Cambridge PhD Training Programme in Chemical Biology and Molecular Medicine*.

Daniel E. Fitzpatrick completed a BE (Hons) in Chemical and Materials Engineering at the University of Auckland in 2012. In the same year he was awarded a Woolf Fisher Scholarship enabling him to begin PhD studies at the University of Cambridge in October 2013 under the supervision of Professor Steven Ley*. His research is focused on bridging chemistry with chemical engineering, with attention given to advanced control systems and separation techniques.

* Department of Chemistry, University of Cambridge, Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW (United Kingdom).
Email: sv1000@cam.ac.uk
<http://leygroup.ch.cam.ac.uk>

Cellulose : de nouvelles perspectives pour un matériau millénaire

Manuel Rei Vilar, Ana Maria Ferraria, Ana Maria Botelho do Rego et Sami Boufi

- Résumé** La méthode d'extraction de nanofibrilles et de nanocristaux de la cellulose ainsi que son importance dans de nouvelles applications sont exposées. Des films reproductibles élaborés par tournette après une silylation préalable de la cellulose, puis régénérés par une brève exposition à des vapeurs acides ont pu être modifiés chimiquement par le greffage de différentes molécules. Entre autres, les porphyrines et les phtalocyanines confèrent à ces films des propriétés de reconnaissance chimique. Un nouveau processus de greffage de nanoparticules métalliques est présenté, ouvrant le chemin à diverses applications technologiques. Les films modifiés, ainsi que les respectives cinétiques réactionnelles, suivies *in situ* et en temps réel, ont été étudiés par des méthodes spectroscopiques de surface et par microscopie à différentes échelles.
- Mots-clés** Cellulose, films, fonctionnalisation, nanoparticules, greffage moléculaire, nanocellulose, reconnaissance chimique.
- Abstract** **Cellulose: new insights for a millenary material**
Methods of nanofibres and nanocrystals extraction and their up to date importance are described. Reproducible films, produced by spin-coating after a preliminary silylation of cellulose followed by regeneration exposing them shortly to acidic vapours, were chemically modified by molecular grafting. Porphyrins and phthalocyanines, among others, provide properties of chemical recognition to these films. A new way to graft metal nanoparticles is presented, paving the way to different technological applications. Modified films and their respective reaction kinetics followed *in situ* and in real time, have been studied by surface spectroscopic methods and microscopy at different scales.
- Keywords** Cellulose, films, functionalization, nanoparticles, molecular grafting, nanocellulose, chemical recognition.

La cellulose est le biopolymère le plus abondant sur la Terre avec une production annuelle de 10^{11} à 10^{12} tonnes. Ce polymère végétal constitue aujourd'hui une importante matière première et suscite un regain d'intérêt parmi la communauté scientifique et les industriels. Ces derniers s'intéressent actuellement, entre autres, à la cellulose en tant que source de carburant, pour la production d'éthanol suite à un processus de bioraffinage.

La structure complexe de ce biopolymère et son ultrastructure sont à l'origine de la possibilité d'élaboration d'une nouvelle classe de matériaux innovants. La nanocellulose en est un bon exemple avec un champ d'applications très large, notamment un pouvoir renforçant exceptionnel. Elle peut se présenter sous la forme de microfibrilles (MFC, « microfibrillated cellulose ») ou de nanocristaux de cellulose (CNC, « cellulose nanocrystals »). Dans une forme ou dans l'autre, elle peut être incorporée dans différents matériaux, en particulier dans des polymères.

La cellulose, dont l'importance n'a cessé de croître au fil des années pour s'étendre aux secteurs économiques les plus variés, occupe ainsi actuellement une place fondamentale dans le secteur industriel du monde moderne. En particulier, sa biocompatibilité et sa biodégradabilité en font un matériau de choix pour les défis écologiques et le développement durable. Elle constitue également un précurseur de

base dans l'industrie chimique et est employée dans la fabrication de divers additifs, tels que les épaississants et gélifiants cellulosiques, dont l'hydroxyéthylcellulose et le carboxyméthylcellulose. Ceux-ci sont souvent utilisés pour corriger les propriétés rhéologiques des peintures, des colles et des produits cosmétiques [1]. Enfin, la cellulose est aussi utilisée sous forme microcristalline (entre autres) dans la vectorisation et le revêtement de médicaments dans l'industrie pharmaceutique [2] et dans l'industrie agroalimentaire [3].

La maîtrise et le contrôle des processus chimiques impliquant une modification chimique du squelette de la cellulose, en masse ou en surface, sont primordiaux pour contrôler et optimiser les propriétés des nouveaux matériaux et leur utilisation. En effet, la recherche de nouvelles propriétés mécaniques, électriques, magnétiques ou autres exige la modification chimique de la surface, autrement dit sa fonctionnalisation.

La modification chimique de la cellulose se fera surtout à partir des groupements les plus réactifs de l'unité cellulosique, les alcools, dont l'un primaire et deux secondaires. Ces trois groupements sont engagés dans des liaisons hydrogène inter- et intramoléculaires avec des chaînes voisines, ce qui modifie la réactivité chimique des uns par rapport aux autres. Cependant, ces groupements hydroxyles peuvent réagir avec différentes molécules organiques (isocyanates, amines

Glossaire

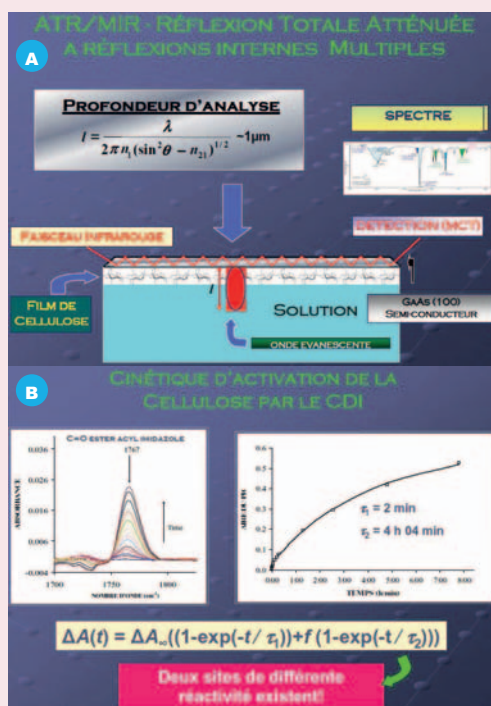
Les termes suivis d'un astérisque* dans le texte sont définis ci-dessous.

- AFM** : microscopie à force atomique.
ARXPS : spectroscopie de photoélectrons X résolue en angle.
ATR/MIR : réflexion totale atténuée à multiples réflexions internes.
DRX : diffraction de rayons X.
IRTF : spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier.
MEB-EC : microscope électronique à balayage en émission de champ.
MET : microscopie électronique en transmission.
UV/vis : spectroscopie ultraviolet-visible.
XPS : spectroscopie de photoélectrons X.

Étude *in situ* d'une cinétique de la modification de la cellulose par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier en mode ATR/MIR

A : le faisceau infrarouge parcourt l'élément ATR en réflexions internes multiples avant d'être détecté. L'élément ATR est ici constitué d'arséniure de gallium (GaAs) semi-isolant taillé en tronc de pyramide de dimensions 4 cm de longueur par 1,5 cm de largeur, avec une épaisseur de 0,8 mm. Chaque réflexion produit une onde évanescente d'une longueur l qui sonde la couche de cellulose pendant la modification chimique. Celle-ci est fonction de la longueur d'onde, des indices de réfraction de la cellulose et du GaAs et de l'angle d'incidence. La sensibilité de la méthode aux modifications de la surface du film de cellulose est atteinte grâce aux multiples réflexions du faisceau à travers l'élément ATR de GaAs, environ 25 par face. L'acquisition *in situ* permet de suivre la cinétique de la modification de la surface du film, en enregistrant des spectres à des temps préprogrammés.

B : la bande centrée à 1767 cm^{-1} est caractéristique de l'étirement de la liaison C=O de l'ester de l'imidazole, générée par la réaction du CDI (N,N'-carbonyldiimidazole) avec la surface du film de cellulose. Son évolution dans le temps permet de suivre la cinétique d'activation. La courbe de la cinétique peut être ajustée par une équation contenant les deux types de sites réactionnels correspondant aux deux types d'alcools présents dans la cellulose, primaires et secondaires. Dans l'équation, A est l'absorbance et τ le temps caractéristique de la constante réactionnelle.



et autres) produisant des dérivés de la cellulose aux propriétés spécifiques.

En utilisant des films, nous avons pu suivre les modifications chimiques de la chaîne cellulosique par IRTF* en mode ATR/MIR*. Cette méthode permet d'identifier non seulement les nouvelles espèces moléculaires introduites, mais aussi d'établir leurs cinétiques en temps réel et *in situ* (voir encadré). Par ailleurs, l'XPS* permet à son tour de caractériser la composition élémentaire de la région surfacique de moins de 10 nm de profondeur, ainsi que la nature des liaisons établies. Les techniques microscopiques AFM*, MET* et MEB-EC* permettent aussi d'imager ces surfaces et en particulier d'évaluer les dimensions des objets nanométriques qu'elles contiennent. En complément, les techniques de diffraction (DRX*) permettent d'analyser d'une façon structurale le film, et en particulier les nanoparticules (NP) formées au sein de la cellulose.

Structure de la cellulose et de la nanocellulose

Ce n'est qu'en 1838 qu'Anselme Payen mit en évidence le fait que « tous les végétaux contiennent dans leurs cellules une substance blanche et fibreuse, la cellulose, chimiquement semblable au coton, qui peut être extraite du bois pour fabriquer du papier » [4]. La formule brute exacte de la cellulose ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$) ne fut déterminée qu'en 1913 par R. Willtatter et L. Zechmeister [5].

Sur la figure 1, on peut observer l'unité glucosique de la cellulose ainsi que sa chaîne et sa structure dimensionnelle, incluant les liaisons hydrogène intra- et interchaînes. La linéarité de sa chaîne, son enchaînement β -glucosique, sa régularité structurale, le degré de polymérisation relativement élevé (allant de 400 à 5 000 selon l'origine) ainsi que la haute densité en groupements hydroxyles OH sont à l'origine de son caractère semi-cristallin (degré de cristallinité de 50 à 90 %). Cette structure à caractère rigide rend la cellulose insoluble dans l'eau et dans les solvants volatils. Ceci est dû au fait que les chaînes sont fortement immobilisées par les liaisons hydrogène établies entre les cycles glucosiques de la même chaîne ou de chaînes différentes, lui conférant ainsi sa haute rigidité.

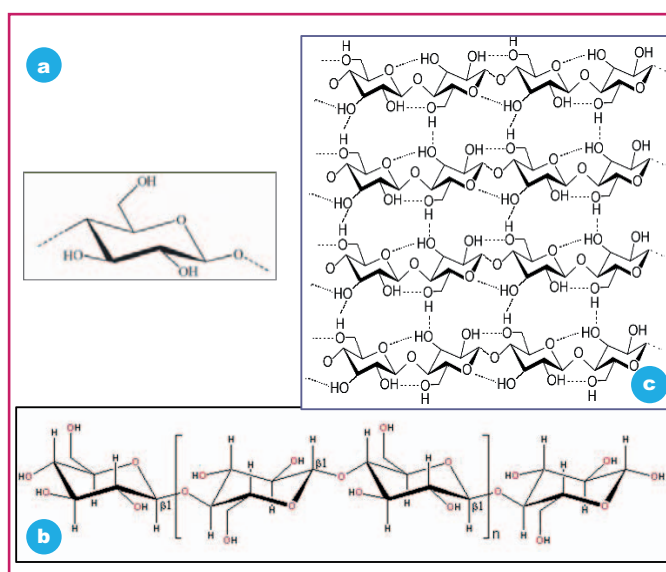


Figure 1 - L'unité glucosique (a), la chaîne (b) et la structure cellulose en incluant les liaisons hydrogène intra- et interchaînes (c).

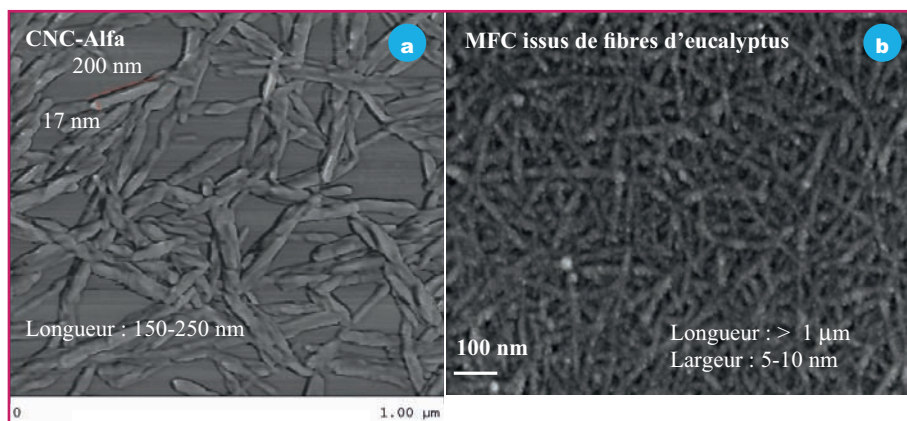


Figure 2 - a) Image AFM de nanocristaux de cellulose issus de l'alfa tenacissima ; b) image MEB-EC de nanofibres de cellulose issues de l'eucalyptus.

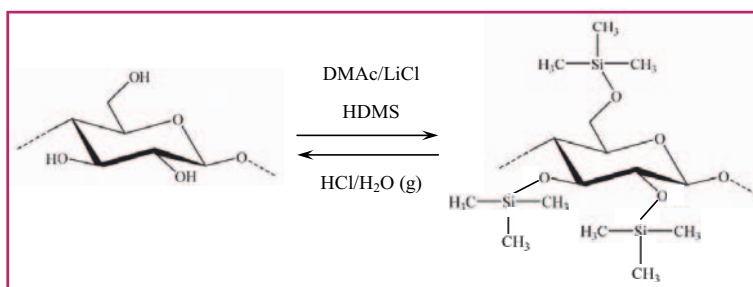


Figure 3 - Transformation de la cellulose dans un dérivé soluble, la triméthylsilylcellulose (TMS-C), par le biais de la polysilylation des groupements hydroxyyles.

La structure naturelle de la cellulose est particulièrement hiérarchisée. L'association de feuillets de chaînes conduit à la formation de cristallites élémentaires dont la dimension peut varier de 4 à 10 nm de largeur et de 50 à 200 nm de longueur selon le degré de polymérisation. Celles-ci vont s'agencer à leur tour pour former des nanofibrilles, dont l'association en forme de spirale donne naissance à la fibre. Cette ultrastructure permet l'extraction de nano-objets de la cellulose (nanocellulose), ce qui suscite actuellement beaucoup d'intérêt tant au plan académique qu'industriel. La nanocellulose constitue l'une des percées les plus spectaculaires de l'utilisation de ce biopolymère durant ces vingt dernières années. Parmi ces nano-objets, on peut citer les nanocristaux de cellulose (CNC) et les nanofibres de cellulose (MFC). Les CNC se présentent sous la forme de bâtonnets et se composent de cristallites élémentaires de cellulose de longueur allant de 50 à 400 nm et de section de 5 à 10 nm de diamètre selon l'origine des fibres. Ils sont obtenus essentiellement à travers un processus d'hydrolyse acide capable de dissoudre et d'attaquer les zones amorphes entre les cristallites et de séparer les CNC. En revanche, les MFC sont des fibrilles flexibles englobant des parties amorphes et cristallines, dont le diamètre varie entre 5 et 50 nm et la longueur peut dépasser quelques micromètres. Les MFC sont obtenues principalement par un processus de désintégration mécanique intense, ce qui permet de délaminer la structure fibreuse sous forme de leurs constituants ultimes, les microfibrilles. Si on applique un traitement de cisaillement, suffisamment intense pour vaincre les liaisons hydrogène entre les microfibrilles de cellulose, il est possible de faire éclater la structure fibreuse et de libérer les MFC. Pour la fibrillation, une suspension de pâte de cellulose est utilisée à 1-2 % en masse. Les fibres sont ainsi désintégrées à haute pression dans un homogénéisateur. Différents passages peuvent s'avérer nécessaires, jusqu'à l'obtention d'un gel translucide qui contient les

nanofibrilles. La *figure 2a* montre une image AFM où l'on peut observer des CNC d'alfa tenacissima⁽¹⁾ de 17 nm d'épaisseur et d'environ 200 nm de longueur. L'image MEB-EC de la *figure 2b* présente des MFC d'eucalyptus d'épaisseurs inférieures à 10 nm et de longueurs de l'ordre du micron.

Les dimensions nanométriques des CNC et MFC alliées à leur rigidité exceptionnelle, pouvant atteindre 150 GPa (module d'Young) – ce qui est proche des fibres de Kevlar ou d'acier –, font que leur incorporation dans une matrice polymère à des taux proches de 10 % apporte un effet de renforcement mécanique exceptionnel, pas uniquement en termes de module mais aussi de résistance intrinsèque.

La nanocellulose est devenue un matériau extrêmement intéressant dans le domaine des nanocomposites en raison des propriétés qu'elle procure en termes de résistance mécanique et de transparence, même si tous les problèmes des processus technologiques ne sont pas encore totalement surmontés [6]. En plus des nanocomposites exceptionnellement résistants, beaucoup d'autres domaines d'application de la nanocellulose sont concevables, parmi lesquels on pourrait citer à titre non exhaustif des additifs pour les aliments, les cosmétiques et les produits d'hygiène, le renforcement du papier, les enduits, laques et vernis, les adhésifs, les matériaux d'emballage perfectionnés, les textiles « intelligents » ou les filtres et membranes.

La modification chimique des surfaces

La fabrication de films de cellulose s'est révélée une tâche compliquée. En effet, les films de polymères sont en général obtenus par immersion ou évaporation et, en conditions plus contrôlées, par la méthode de la tournette (« spin-coating »), en utilisant toujours des solutions du polymère en solvants volatils. En ce qui concerne la cellulose, insoluble dans des solvants volatils, ces opérations sont impraticables. Récemment est apparue une méthode d'élaboration de films de cellulose basée sur la silylation de la cellulose, où les groupements hydroxyyles des alcools sont remplacés par des groupements siloxyyles (O-Si-R₃) [7]. Ainsi, on débarrasse les chaînes des liaisons hydrogène inter- et intramoléculaires, permettant leur individualisation et les rendant solubles dans des solvants volatils.

Des films ultramincés de cellulose silylée ont pu ainsi être déposés sur différents substrats tels que le verre, le silicium ou l'arséniure de gallium [8-9], d'une façon reproductible, dans des conditions contrôlées de vitesse, d'accélération de la tournette et du temps de dépôt. La haute sensibilité à l'hydrolyse du groupement -O-Si-R₃ permet par la suite de régénérer aisément la cellulose par une simple exposition à des vapeurs acides (HCl) durant un bref laps de temps qui n'excède pas les 30 s, comme l'illustre la *figure 3*.

Des images AFM de couches déposées sur deux substrats, l'oxyde d'indium-étain (ITO)⁽²⁾ et l'arséniure de gallium (GaAs) (100) à partir d'une solution de cellulose silylée de 500 mg/L montrent des films homogènes, ayant un haut taux de recouvrement et une faible rugosité (R_q)⁽³⁾ de l'ordre du nanomètre (*figure 4*). Leurs épaisseurs déduites par ARXPS* sont de 7,3 ± 0,7 nm et 6,8 ± 0,7 nm avant et après régénération, ce qui indique que l'épaisseur change très peu lors de la régénération.

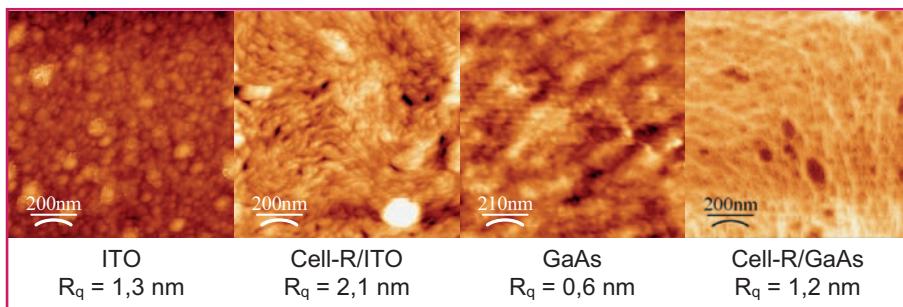


Figure 4 - Images AFM de la surface des substrats d'ITO et GaAs ainsi que des films de cellulose régénérée déposés dessus. Les rugosités, R_q , sont indiquées pour chaque surface.

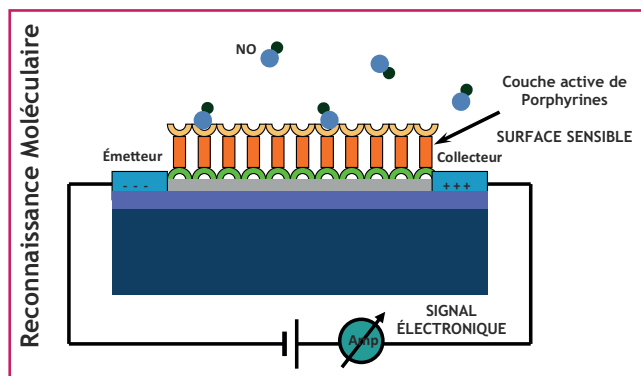


Figure 5 - Schéma d'un capteur chimique pourvu d'une couche active responsable de la reconnaissance moléculaire, rendant la surface sensible à la présence de molécules cibles, formée par des molécules de porphyrine pouvant interagir avec l'oxyde nitrique (NO). L'accrochage de molécules à la surface induit une variation du signal électronique proportionnel au nombre de molécules détectées.

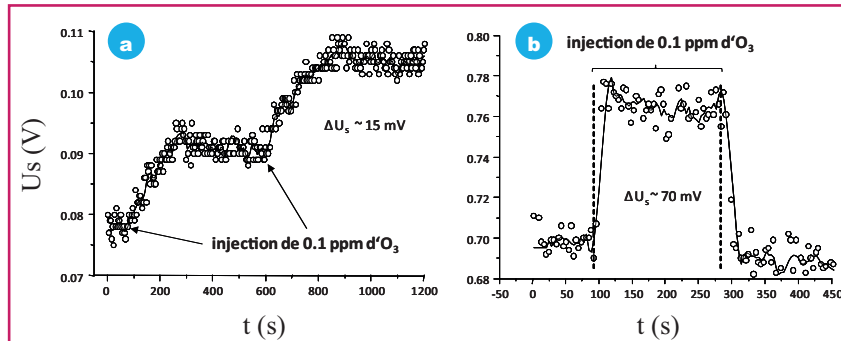


Figure 6 - Réponse transitoire du potentiel de surface mesurée avec la sonde de Kelvin sur différentes surfaces constituées par une couche de HOGaPc (a) et une couche hybride de cellulose et HOGaPc (b), déposées sur de l'ITO après des brèves expositions alternées d'azote pur et d'azote contenant 100 ppb d'ozone.

La faible épaisseur des films déposés, sa forte adhésion et son insolubilité dans la majorité des solvants organiques, même ceux assez polaires tels que la diméthylacétamide (DMAC*) ou le diméthylsulfoxyde (DMSO*), rendent possible l'utilisation de l'IRTF en mode ATR/MIR pour suivre les modifications chimiques opérées sur la cellulose *in situ* et en temps réel.

Cellulose pourvue de reconnaissance chimique

Les capteurs chimiques sont utilisés pour détecter la présence de certaines molécules (cibles) dans le milieu environnant. Les molécules à détecter auront une réaction spécifique avec des molécules implantées sur une surface. Celle-ci

devient alors sensible aux molécules cibles : c'est ce qu'on appelle la reconnaissance chimique. Un exemple d'un capteur à reconnaissance chimique est schématisé sur la figure 5.

Ce capteur a été modélisé pour la prévention de crise d'asthme à travers la variation de concentration du monoxyde d'azote (NO), une molécule messagère qui déclenche le système immunitaire et se trouve présente dans l'air expiré. La réaction de la couche active constituée par des molécules de protoporphyrine de cobalt avec les molécules cibles de NO produit une modification

moléculaire de la surface, accompagnée d'une variation du moment dipolaire. La modification du champ électrique induit une variation du courant électronique dans la surface du transducteur, un résisteur MOCSER (« molecular controlled semiconductor resistor »), formé par différentes couches d'arséniure de gallium [10]. Le transducteur convertit ainsi la capture de NO en une variation du courant électronique. Ce capteur peut détecter la présence même de quelques ppb de NO, ce qui suffit pour établir le niveau de l'infection respiratoire. Sa sélectivité, sensibilité ainsi que le temps de réponse dépendent essentiellement des propriétés de reconnaissance chimique de la surface.

Dans l'élaboration des capteurs, la cellulose peut aussi jouer un rôle déterminant. En fait, un film de cellulose permet de recouvrir totalement la surface du semi-conducteur (transducteur) d'une couche active pourvue de résistance chimique et de biocompatibilité. La reconnaissance chimique est réalisée ici par des molécules aux propriétés spécifiques, telles que les porphyrines ou les phtalocyanines. Toutes ces molécules sont essentiellement constituées par une couronne organique, où les liaisons conjuguées rendent les électrons π extrêmement mobiles. En particulier, elles contiennent souvent un atome métallique central qui constitue le site préférentiel pour un ancrage sélectif des molécules à cibler, soit en milieu gazeux, soit en milieu liquide.

Ainsi, comme première approche, un système hybride à base d'un film de cellulose et d'une phtalocyanine d'hydroxygallium (HOGaPc) a été préparé pour concevoir un capteur d'ozone [11]. Le but était de reconnaître les molécules d'ozone par l'interaction avec l'atome de gallium de la phtalocyanine. La cellulose et la phtalocyanine ont été déposées l'une après l'autre par la méthode de la tournette. Les films ont été produits d'une façon

reproductible et caractérisés par différentes techniques telles que l'IRTF en mode ATR/MIR, l'UV/vis*, l'XPS, l'AFM et par des mesures de potentiel de surface, en utilisant la sonde vibrante de Kelvin-Zisman⁽⁴⁾.

La figure 6 montre la réponse transitoire du potentiel de surface du capteur mesurée avec une sonde de Kelvin sur de l'ITO couvert d'une couche de HOGaPc (figure 6a) et d'un film hybride de HOGaPc dans la cellulose (figure 6b) après de brèves expositions alternées à l'azote pur et à l'azote contenant 100 ppb d'ozone. Dans la figure 6a, l'interaction peut être considérée comme un processus typique combinant l'adsorption du gaz suivie de sa diffusion dans les cristaux de la phtalocyanine fortement agrégée, puis du transfert de charge ($[Ox^+Pc^-]$). Autrement, quand le film hybride est soumis aux mêmes conditions environnementales (figure 6b), la

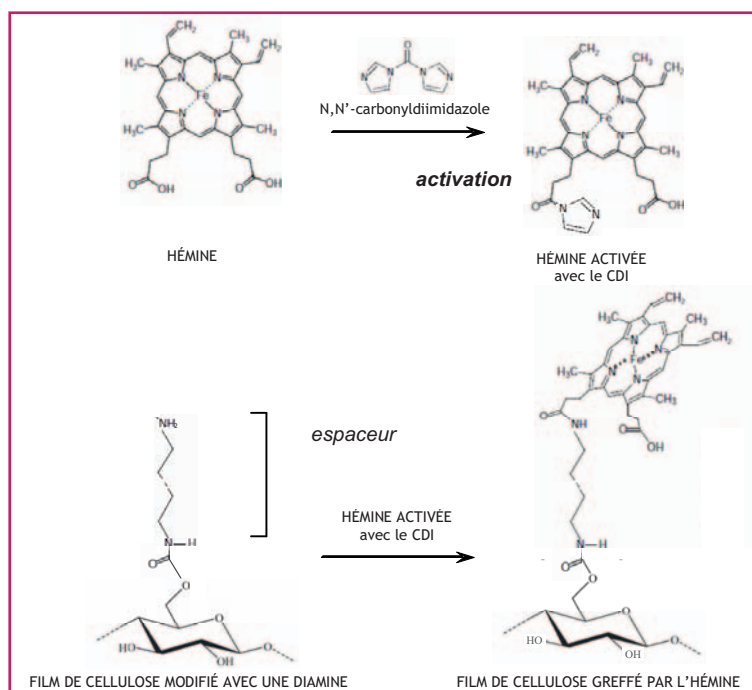


Figure 7 - Exemple d'un film de cellulose greffé par une porphyrine via un espaceur de type diamine.

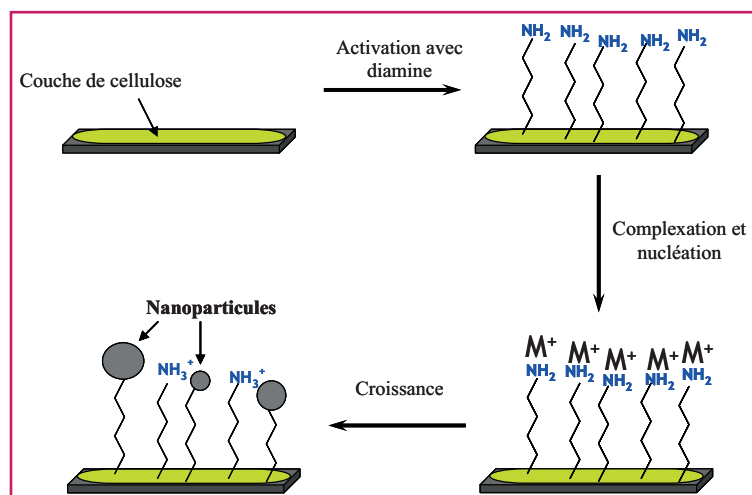


Figure 8 - Méthode de création de nanoparticules (or, argent) greffées sur la cellulose. M^+ : ion métallique.

réponse est plus rapide. En fait, la cellulose induit une dispersion de la phthalocyanine, ce qui a l'avantage d'exalter la sensibilité de détection du capteur par la synergie des deux matériaux. Une modification immédiate et franche du potentiel de surface est vérifiée, après avoir exposé le film à un mélange d'azote contenant des traces d'ozone de l'ordre de 100 ppb (voir figure 6).

Dans une deuxième approche, des porphyrines ont été également utilisées. Par ailleurs, dans le but d'accrocher chimiquement la porphyrine à la surface de la cellulose dans des conditions de chimie douce, une stratégie d'activation de la surface de la cellulose/ou de la porphyrine via le N,N'-carbonyldiimidazole (CDI) a été développée. Cette modification convertit la fonction OH en acyl-imidazole, ou la fonction carboxylique de la porphyrine en ester-imidazolide [12], capable de subir une condensation avec des agents nucléophiles à température ambiante. Ainsi, on peut contourner la faible

réactivité des fonctions OH vis-à-vis des fonctions carboxyliques par une réaction de condensation et étendre les possibilités de modification de la surface dans les conditions normales de pression et température aux molécules non réactives [13].

Les épaisseurs des films estimées par ARXPS étaient d'environ 6 et 9 nm, respectivement avant et après la modification. Toutefois, les mesures XPS montrent que malgré le processus d'activation, le taux d'ancrage de la porphyrine de fer (hémé) demeure faible, ce qui peut être expliqué par des effets d'encombrement stérique de la molécule de porphyrine, produisant moins de possibilités d'accrochage à la surface. Pour contourner cette limitation, un espaceur de type diaminoctane a été utilisé de façon à introduire, au niveau de la surface de la cellulose, des espaceurs pour faciliter l'ancrage des molécules de porphyrine (voir figure 7). Suivant cette approche, un taux de recouvrement de la surface de plus de 90 % a pu être atteint.

Greffage de nanoparticules métalliques sur la cellulose

Le développement de matériaux hybrides, associant un polymère à des nanoparticules (NP) métalliques, suscite actuellement un exceptionnel intérêt. En effet, le nombre de publications associant « nanoparticules d'argent » et « cellulose » trouvées en Google Scholar dans la période entre 2000 et 2013 grandit exponentiellement, passant de quelques centaines à plus de 16 000. La majorité de ces travaux se réfère à la formation de nano-objets en solution.

Contrairement aux méthodes de réduction conventionnelles permettant de générer des NP d'argent dans une matrice de cellulose, on peut générer les NP d'or ou d'argent d'une façon sélective et contrôlée sur les zones modifiées de la surface des films de cellulose, tout en excluant la formation des NP en solution. Les NP ainsi générées sont liées chimiquement au substrat cellulosique, ce qui empêche leur détachement et augmente le temps de vie du matériau. Les NP sont obtenues à partir de sels, tels que le nitrate d'argent, un produit relativement peu cher par rapport à l'argent pur. Cette méthode est représentée sur la figure 8.

Dans le but de créer des sites de nucléation, une procédure de greffage chimique de diamines sur la surface de la cellulose a été utilisée. Pour cela, la surface de ces films est d'abord activée chimiquement par le CDI, ce qui permet de générer des groupements ester acyl-imidazole [14], où des diamines peuvent être greffées. Celles-ci constitueront les sites de nucléation privilégiés à partir desquels les NP d'argent vont croître par la réduction des ions Ag^+ (ou un autre ion métallique) induite par la cellulose. En outre, grâce à la complexation des groupements Ag^+ par les amines en surface, un ancrage chimique des NP à la surface est obtenu. La liaison chimique établie entre les amines libres à la surface du film et l'argent a été confirmée par IRTF en ATR/MIR. Ces analyses montrent que le spectre ATR/MIR d'un film de cellulose préalablement modifié avec des diamines (1,6-diaminohexanes), suivi d'une interaction de 2 secondes avec une suspension d'alkylcarboxylate d'argent, présente une bande centrée à $1\,519\text{ cm}^{-1}$ qui correspond au complexe intermédiaire d'aminocarboxylate d'argent formé lors de la nucléation des NP d'argent. La croissance des NP sur les groupements amines est réalisée par la réduction des ions Ag^+ , où la

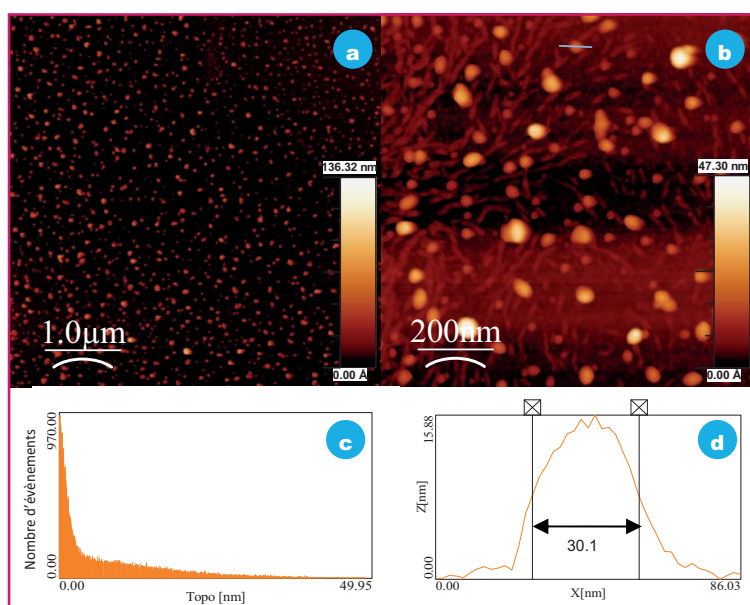


Figure 9 - GaAs/cellulose/diamine/CH₃(CH₂)₁₀COOAg. Images AFM (a) 5 x 5 μm² et (b) 1 x 1 μm²; (c) histogramme des tailles des nanoparticules; (d) section d'une nanoparticule signalée sur l'image (b).

cellulose est l'agent réducteur [15]. Par ailleurs, on a pu identifier par XPS la présence d'argent et mesurer sa concentration à la surface du film et, en plus, conclure qu'il se trouve dans un état métallique [13]. Finalement, la présence des NP sur la surface a été observée par AFM comme le montre la figure 9.

La méthode décrite ci-dessus a pu être appliquée à la cellulose sous la forme de films minces, fibres ou MFC. Les applications potentielles des systèmes hybrides cellulose/NP (Ag ou Au) sont multiples, en plus des tissus bactéricides déjà utilisés dans le domaine médical ou hospitalier (notamment pour des pansements stériles). On pourrait imaginer, entre autres, l'impression de circuits électroniques sur du papier, notamment pour la fabrication d'emballages intelligents qui interagissent avec leur environnement proche par reconnaissance chimique, ou comme récepteurs résistants à la prolifération bactérienne, ou encore son application dans la vectorisation de médicaments (nanomédecine).

Conclusions et perspectives

La possibilité d'étaler des films de cellulose permet de suivre en finesse la chimie de surface et apporte de nouvelles perspectives à sa fonctionnalisation, conduisant à des applications nouvelles et inattendues, entre autres le développement de nouveaux capteurs. Le greffage direct de nanoparticules en surface des fibres ouvre aussi de nouveaux essors technologiques. L'apparition de la nanocellulose a permis l'élaboration de matériaux innovateurs, créés à partir de microfibrilles ou de nanocristaux de cellulose. Tous les deux peuvent être fonctionnalisés avant d'être incorporés dans d'autres matériaux, en particulier dans des polymères pour constituer des composites aux propriétés spécifiques. Dans ce travail, les techniques d'analyse spectroscopiques de surface photonique et électronique alliées à la microscopie en différentes échelles et à la diffraction de rayons X ont permis d'approfondir, suivre et maîtriser la modification chimique des chaînes cellulosiques, en apportant un nouveau regard à l'utilisation de ce matériau millénaire.

Notes et références

- (1) L'alfa tenacissima (de l'arabe *halfa*), stipe tenace ou sparte, est une plante herbacée vivace de la famille des poacées, originaire des régions arides de l'ouest du bassin de la Méditerranée (en Afrique du Nord, du Maroc à la Libye, et en Europe du Sud, surtout en Espagne et en Italie). Elle sert notamment à fabriquer des espadrilles ainsi que du papier d'impression de qualité.
 - (2) L'ITO (« indium tin oxide ») est un mélange d'oxyde d'indium (In₂O₃) et d'oxyde d'étain (SnO₂), dans la proportion massique typique de 90 % du premier et 10 % du second. Ce composé est incolore et transparent en couches minces, de jaunâtre à gris sous forme massive. La caractéristique principale de l'oxyde d'indium-étain est sa combinaison de conductivité électrique et de transparence optique.
 - (3) Un paramètre typique pour quantifier la qualité d'une surface est sa rugosité, souvent représentée par une moyenne quadratique R_q.
 - (4) La méthode du condensateur vibrant de Kelvin-Zisman est une technique qui permet de mesurer la différence de potentiel de contact entre deux surfaces. Ici, on relie la variation du travail de sortie à l'adsorption d'un gaz sur la surface modifiée du film de cellulose.
- [1] de Butts E.H., Hudy J.A., Elliott J.H., Rheology of sodium carboxymethylcellulose solutions, *Ind. Eng. Chem.*, **1957**, 49, p. 94.
 - [2] Voir l'article de revue : Kamel S., Ali N., Jahangir K., Shah S.M., El-Gendy A.A., Pharmaceutical significance of cellulose: a review, *Express Polym. Lett.*, **2008**, 2(11), p. 758.
 - [3] Voir : Thomas W., The practical application of microcrystalline cellulose in foods, *Gums and stabilisers for the food industry: interactions of hydrocolloids, Proceedings of an international conference* (Clwyd, Wales, juil. 1981), Pergamon, **1982**, p. 341.
 - [4] Payen A., Mémoire sur la composition du tissu propre des plantes et du ligneux, *Compt. Rend.*, **1838**, 7, p. 1052.
 - [5] Willstätter R., Zechmeister L., Zur Kenntnis der Hydrolyse von Cellulose, *I. Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, **1913**, 46, p. 2401.
 - [6] Mabrouk A.B., Ferraria A.M., Botelho do Rego A.M., Boufi S., Highly transparent nanocomposite films based on polybutylmethacrylate and functionalized cellulose nanocrystals, *Cellulose*, **2013**, 20, p. 1711.
 - [7] Schaub M., Wenz G., Wegner G., Stein A., Klemm D., Ultrathin films of cellulose on silicon-wafers, *Adv. Mater.*, **1993**, 5, p. 919.
 - [8] Kontturi E., Thüne P.C., Niemantsverdriet J.W., Novel method for preparing cellulose model surfaces by spin coating, *Polymer*, **2003**, 44, p. 3621.
 - [9] Rei Vilar M., Boufi S., Ferraria A.M., Botelho do Rego A.M., Chemical modification of semiconductor surfaces by means of nanometric cellulose films, *J. Phys. Chem. C*, **2007**, 111, p. 12792.
 - [10] Gartsman K., Cahen D., Kadyshkevich A., Libman J., Moav T., Naaman R., Shanzer A., Umansky V., Vilan A., Molecular control of a GaAs transistor, *Chem. Phys. Lett.*, **1998**, 283, p. 301.
 - [11] Parra V., Rei Vilar M., Battaglini N., Ferraria A.M., Botelho do Rego A.M., Boufi S., Rodriguez-Méndez M.L., Fonavs E., Muzikante I., Bouvet M., New hybrid films based on cellulose and hydroxygallium phthalocyanine: synergistic effects in the structure and properties, *Langmuir*, **2007**, 23, p. 3712.
 - [12] Paul R., Anderson G.W., N,N'-carbonyldiimidazole, a new peptide-forming reagent, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, p. 4596.
 - [13] Boufi S., Rei Vilar M., Parra V., Ferraria A.M., Botelho do Rego A.M., Grafting of porphyrins on cellulose nanometric films, *Langmuir*, **2008**, 24, p. 7309.
 - [14] Liebert T.F., Heinze T., Tailored cellulose esters: synthesis and structure determination, *Biomacromolecules*, **2005**, 6, p. 333.
 - [15] He J., Toyoki K., Aiko N., Facile in situ synthesis of noble metal nanoparticles in porous cellulose fibres, *Chem. Mater.*, **2003**, 15, p. 4401 et réf. citées.



M. Rei Vilar



A.M. Ferraria



A.M. Botelho do Rego



S. Boufi

Manuel Rei Vilar (*auteur correspondant*) est ingénieur de recherche CNRS à l'ITODYS, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité¹.

Ana Maria Ferraria est postdoctorante et **Ana Maria Botelho do Rego**, professeure associée, au Centro de Química-Física Molecular (CQFM - IN) de l'Instituto Superior Técnico (IST), à l'Université de Lisbonne au Portugal².

Sami Boufi est professeur au Département de Chimie, LSME, à la Faculté des Sciences de Sfax en Tunisie³.

¹ ITODYS - UMR 7086 CNRS, Sorbonne Paris Cité, 15 Jean de Baif, F-75205 Paris.

Courriel : manuel.rei-vilar@univ-paris-diderot.fr

² Courriels : ana.ferraria@tecnico.ulisboa.pt ; amrego@tecnico.ulisboa.pt

³ Courriel : sami_boufi@yahoo.com

Unraveling the importance of zeolite crystal morphology

Benoît Louis and Catarina Carvalho Rocha, Audrey Balanqueux, Marilynne Boltz, Pit Losch, Claire Bernardon, Valérie Bénéteau, Patrick Pale, Marcelo Maciel Pereira

Abstract The design and control of chemical systems over multiple-length scales ranging from the molecule to the crystal represent one of the greatest challenges in science. The ability to understand how molecules organize to build superstructures which exhibit tailored properties is of prime importance. Zeolites are microporous crystalline aluminosilicates being both used in main petrochemical processes (cracking, alkylation, acylation, isomerization) and as a confinement medium for metal cations to perform bifunctional catalysis. The rational design of these inorganic polymers with highly crystalline structure is warranted to achieve a proper chemical composition, an appropriate crystal size and assembly along with hierarchical porosity. The challenges consist of properly tailoring zeolite catalytic properties (acidity, metal doping, particle size) for a targeted application and, if possible, predict their reactivity.

Keywords Zeolite, morphology, crystallization, hierarchical porosity, rational design, catalysis.

Résumé Révéler l'importance de la structure cristalline des zéolithes

La conception sur mesure et le contrôle des propriétés de systèmes chimiques simultanément sur différentes échelles, de la molécule au cristal, demeurent un défi majeur. Les zéolithes, aluminosilicates cristallisés microporeux, représentent la famille de catalyseurs hétérogènes la plus utilisée en pétrochimie (alkylation, craquage, isomérisation) et comme milieu de confinement de cations métalliques. La conception rationnelle ainsi que l'élaboration maîtrisée de ces polymères inorganiques cristallins à structure parfaitement définie sont au cœur d'une recherche intensive. Ces recherches portent sur l'adaptation de la formulation moléculaire, la hiérarchisation de la porosité, le contrôle de la taille et de l'assemblage des cristaux, l'objectif étant de contrôler et d'adapter les propriétés de ces catalyseurs (acidité, dopage par métal, taille de la particule) pour une application visée et, si possible, de prédire leur réactivité.

Mots-clés Zéolithe, morphologie, cristallisation, porosité hiérarchisée, conception rationnelle, catalyse.

Zeolites are remarkable microporous crystalline inorganic solids with regular porous structures (figure 1). These aluminosilicate materials, formed by interconnected cavities and channels ranging between 3 and 20 Å, present tunable acid-base properties [1]. Their properties can further be tuned by the accommodation of metal particles or complexes inside their channels or cages, or by introduction of different cations by ion-exchange.

The well-defined structures of each zeolite determine their framework type and the topology of the internal pore structure. The pore topology seriously affects the catalytic selectivity for a driven product, given the size of both molecule and pore aperture. One of the most important features of zeolites is thus their shape selectivity [2]. This amazing characteristic was evidenced, for instance in industry, by the use of ZSM-5 and related medium-pore zeolites as catalysts for the MTG (methanol-to-gasoline) reaction or xylene isomerization. Likewise, larger pore sized zeolite Y (cracking, hydrocracking, etc.) became a reference catalyst in fluid catalytic cracking processes. Zeolites have also been used as catalysts in a large palette of reactions, ranging from the selective catalytic reduction of nitrogen oxides (DeNO_x) from exhaust gases to organic synthesis [3].

Besides catalysis, zeolites are often used as molecular sieves for separation in membrane science but also in

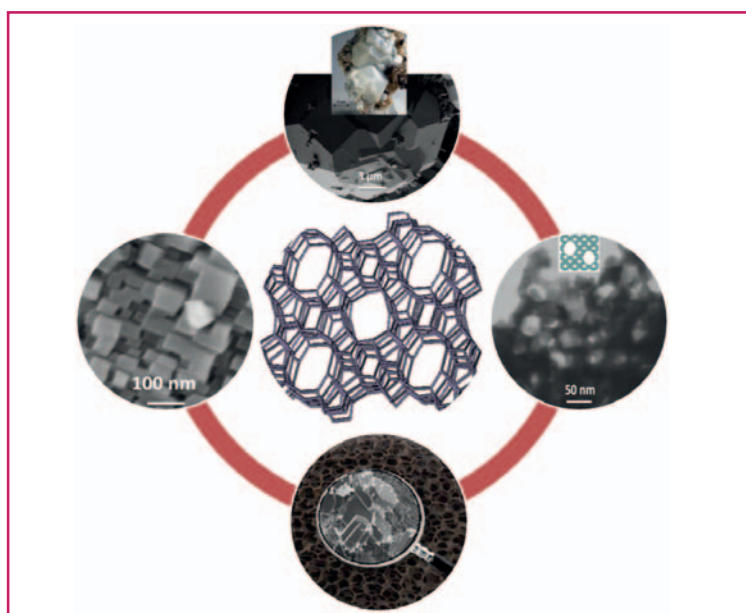


Figure 1 - Strategy to control the zeolite textural properties at the microscopic and macroscopic scales. Top: analcime natural and synthetic crystals; left: MFI zeolite nanocrystals exhibiting a rectangular French fries morphology; bottom: MFI crystals grown on SiC foam support; right: zeolite exhibiting large mesopores.

medicine and chemical sensing. Nevertheless, the main domain in catalysis which requires zeolites (around 90%) still remains oil refining and even petrochemistry in its globality [4]. Indeed, and although the unique aforementioned properties have opened the path to zeolite commercialization for industrial purposes, amongst the nearly 210 types of unique zeolite frameworks identified, only 20 types are actually applied in industry [5]. Among those, the community usually mentions the “big five” zeolites, being MFI, MOR, BEA, FAU and FER structures⁽¹⁾.

The quest for synthesizing new zeolites is now well-advanced but the following question arises: *is it worthy to move toward new discoveries or rather concentrate the efforts to improve the design of those “big five” structures?*

New zeolite synthesis

The development of new heterogeneous catalysts is a field with a tremendous impact in upgrading the efficiency of existing processes and in turning them more environmental friendly. Indeed, the replacement of homogeneous catalysts by heterogeneous ones has an increasing potential in environmental catalysis and in the synthesis of fine chemicals.

Although zeolites have found widespread catalytic applications mostly in petrochemistry, the sole presence of micropores imposes diffusion limitations that may hinder the rate of chemical reactions. The microporous network inside the zeolite represents both the main advantage (shape selectivity) and a major drawback (diffusional limitations) of these solids. Hence, the morphology and the size of the crystals have an important influence on the global reaction rate control, with impact on the *mass transfer* versus *reaction rate* game.

One strategy to overcome this problem is the synthesis of nano-sized crystals [6], where the diffusional path of molecules becomes shorter. However, the separation of nano-sized catalysts from a reaction mixture can be difficult due to the nature of the colloidal mixtures formed. Another approach consists of developing zeolites with larger pores. One may for instance cite the germanosilicate zeolite ITQ-37 with channel diameters up to roughly 20 Å [7]. The main challenge is to maintain the catalyst's shape selectivity, high surface area and acid-base properties (related to the Si/Al ratio) and eventually mesoporosity (pores comprised between 20 and 500 Å). The presence of mesoporosity can be observed in *figure 1* (right image).

The tuning of zeolite crystal shape and size can also be achieved by performing minor modifications of the synthesis conditions. The nature of silica source, hydrogel ageing conditions and composition, or eventual structure-directing agent (SDA) use, can greatly affect the zeolite crystallization outcome. These modifications can seriously affect the nature of the zeolite structure (and type) obtained and thus lead to an infinite combination of characteristics and properties, opening the door to a vast research field.

Pushing the boundaries of zeolite science

Hierarchical zeolites

Hierarchical zeolites combine at least two levels of porosity, in general *microporosity* (pore diameter < 20 Å) and *mesoporosity* (pore diameter between 20 and 500 Å). *Figure 2* shows the pore size distributions of a pristine faujasite-type

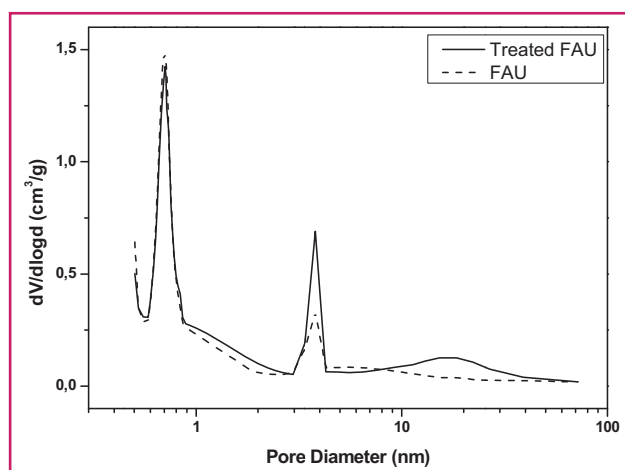


Figure 2 - Pore size distributions of pristine (dashed line) and chemically treated (solid line) FAU zeolites.

zeolite containing mainly micropores and the same zeolite after harsh chemical treatment. In the latter case, the rise in the mesopore region, *i.e.* 3-4 nm in size can be observed.

Several strategies have been proposed to synthesize those zeolites by performing the removal of framework atoms after zeolite synthesis, either dealumination [8] or desilication [9]. However, these *destructive methods* involve a loss of zeolite material and also the presence of irreversible damages within the zeolite structure. Another strategy is based on the use of surfactants as a second template to introduce mesoporosity. This *constructive method* is inspired by the syntheses of structured hexagonal mesoporous silicas MCM-41 [10] and SBA-15 [11]. Indeed, the formation of mesopores in these solids arises from surfactant use (as second template) to produce micelles with peculiar geometry, building thus the mesoporous network.

Another interesting technique to introduce mesoporosity in zeolites is the use of a second “hard-template”. A sacrificial solid template is introduced in the zeolite synthesis gel, allowing the growth of the zeolite crystal around its structure. After completing the hydrothermal process, the template can be removed by combustion (in the case of organics) or dissolution (inorganic templates). The majority of such sacrificial templates building mesopores are organic molecules encapsulated within the zeolite crystals during their growth. This technique has led to numerous ingenious syntheses using imaginative templates, *i.e.* carbon nanotubes, pyrolyzed sucrose, surfactants, polymers, organic aerogels, and biological templates such as plants or bacteria. In spite proper control of the size of these holes having few billionths of a meter, carbon nanotubes are rather costly to be simply burned after the synthesis. However, one can perfectly tune the size of mesoporous holes and even replicate the sacrificial template by a clever choice of its size and morphology.

Control of the crystal morphology

The control of crystallization processes, based on the mastering of the chemical and physical conditions during zeolite synthesis, led to new specifically tailored catalysts for defined applications [12-13]. As aforementioned, one smart approach to tune the zeolite morphology is by the use of external additives. The necessary characteristics for this external agent are its availability, cost, non-toxicity and ease in manipulation. Bearing this in mind, we have recently added

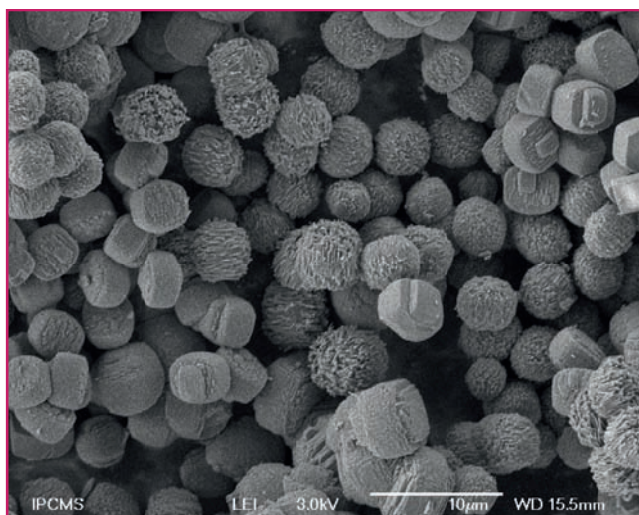


Figure 3 - SEM micrograph of a double crystallization mode of a ZSM-5 zeolite by addition of xylose.

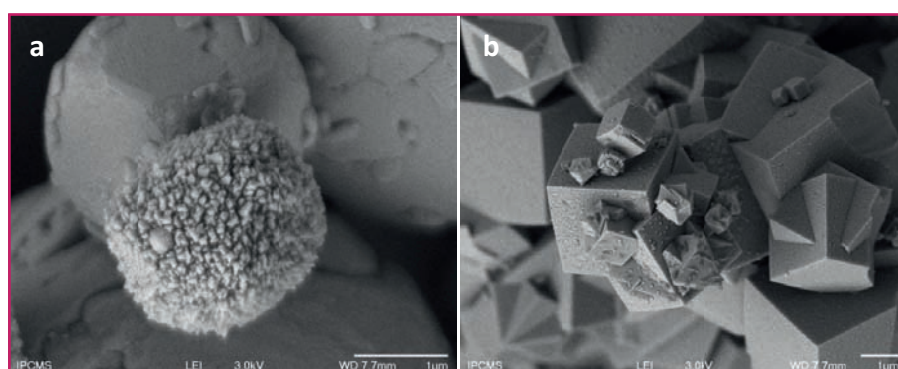


Figure 4 - SEM image of LTA zeolite crystals obtained a) after sugar cane bagasse residues addition to the gel; b) by extra-addition of sugars extracted from biomass.

monosaccharide molecules such as xylose and glucose to the zeolite synthesis mixture. The scanning electron microscopy (SEM) image (figure 3) shows the size and morphology of the crystals and evidenced a non-conventional double crystallization mode, upon introduction of xylose.

Likewise, we have also investigated the influence of biomass residues (containing various sugars) on the ZSM-5 zeolite crystals formation [14]. Crystals exhibiting a nano French fries-like morphology and a size comprised between 50 and 100 nm were formed after a proper tailoring of the gel composition (figure 1, left image). The latter zeolite allowed enhanced diffusional properties in comparison with micron-sized zeolite, thus leading to a higher selectivity toward light olefins formed in the cracking of n-hexane [14]. The novelty consisted of manufacturing hierarchical porous zeolite microspheres (diameter about 1 μm) formed by the self-aggregation of rectangular submicron units.

Keeping in mind the influence of saccharide addition on zeolite crystal morphology, we have found it worthwhile to synthesize various zeolite structures by adding sugar cane residues to the gel. Indeed, bagasse is the residue from valorization of sugar cane to produce either bioethanol or sugar. Besides other effects, bagasse behaves as a sacrificial template in the synthesis of several zeolites. Figure 4 shows different crystal shapes observed for LTA-type zeolite after biomass addition. This LTA zeolite exhibits a rather rough surface indicating a higher specific area, being thus interesting for applications as molecular sieve for gas separation or in membranes technology [15].

Figure 4a shows zeolite crystals obtained by adding sugar cane bagasse to the zeolite synthesis. LTA-type zeolite crystals having a typical cubic shape and smooth facets are formed during conventional synthesis [16]. Likewise to the MFI zeolite formation, a double-mode of crystal growth could be evidenced for NaA zeolite when biomass residues were added to the mixture. Crystals having a cubic shape but less smooth and relatively rounder than pristine LTA-zeolite were formed. Besides, an aggregation of nanometric sub-units into a litchi-like superstructure can be observed (figure 4a). As for the MFI zeolite synthesis, a special self-organization occurred between the organic template and polymeric alumino-silica species via van der Waals interactions which governs the stability, the shape and the symmetry of the zeolite framework [17].

Supramolecular chemistry, developed by Jean-Marie Lehn, is obviously involved in the synthesis of zeolites, dealing with the formation and dynamics of molecular assemblies, resulting from the self-organization of several chemical species held together by intermolecular forces, i.e. non-covalent bonds [18].

To determine whether the biomass fibrous structure or its chemical composition were responsible for such crystal morphologies, we have added the alkaline hydrolysis solution of the vegetal to the LTA-zeolite synthesis mixture. Figure 4b represents a different LTA zeolite crystal morphology. In the later procedure, well defined cubes, having 0.5-3 μm in size, have been produced. A deeper focus on the surface evidenced both a high degree of crystal intergrowth and a high roughness present on the cube facets, thus indicating another crystal growth mechanism. By adapting the synthesis conditions, i.e.

addition of sugars or biomass hard template, one may therefore be able to tailor the crystal surface roughness, their morphology, size, assembly and hence their properties in various application fields.

Zeolitization of solid supports

Owing to the small size of zeolite crystals (nanometric up to micrometric), the use of zeolites in industrial processes usually requires shaping the original particles into spheres or extruded pellets. More effectively, the binderless coating of zeolites over solid-supports can avoid many drawbacks encountered in industrial applications such as (a) high-pressure drop, (b) limited heat and mass transport rates, (c) axial dispersion leading to loss of selectivity, and (d) susceptibility to fouling by dust. Indeed, to overcome these problems, great efforts have been devoted in past decades to develop and optimize zeolite coatings onto structured supports constituted of stainless steel [19], ceramics, porous glass [20] or carbon. The support has to be carefully chosen to suit the required operating conditions. Firstly, the material should be chemically inert to avoid interference with the catalytic or chemical/physical process. Among ceramics, silicon carbide (SiC) is a rare material which associates the chemical inertness to several interesting properties, namely high thermal conductivity, mechanical resistance, excellent resistance to oxidation and ease of shaping [21]. Thus, it has found widespread applications in biotechnology, optics and electronics, sensing, membranes or as catalyst support.

In silicon carbide, each Si atom is bonded to four carbon atoms and *vice versa*, thus forming a tetrahedral diamond-like structure. Thanks to these light elements, SiC exhibits low thermal expansion coefficient and high thermal conductivity among ceramics. In addition, SiC is the third hardest compound known, right after diamond and boron carbide. Due to a certain ease in shaping, SiC is nowadays commercially available in different shapes, ranging from spheres to extrudates, rings, foams, etc. Silicon carbide can also crystallize into different structures, giving rise to a large number of polymorphs, distinguished by different stacking sequences in identical planes of Si and C atoms [21]. Amongst all polymorphs, β - and α -SiC are the most commonly used, due to their rather high specific area (β) and thermal conductivity (α), respectively. Using the expertise gathered in our group on the growth of zeolite crystals over glass [22], metal grids [19] or even β -SiC [23], the growth of MFI type zeolites was attempted over highly robust and thermally stable α -SiC foam support [24]. Due to the aluminosilicate nature of the zeolite crystals, their growth over α -SiC foams was performed in the presence of an aluminum precursor (sodium aluminate). Regarding the silicon precursor, the synthesis was either performed using tetraethylorthosilicate (TEOS) or without any external addition of silica source, thus using the silicon itself contained in the SiC structure. In the former case, the addition of TEOS resulted in the formation of MFI/SiC composites. In contrast, analcime zeolite crystals (ANA phase) were surprisingly grown on α -SiC *via* a self-recrystallization procedure [24]. Indeed, in this Al-rich gel, sodium ions (from sodium aluminate precursor) could play the template role and one may expect the formation of high Al-content zeolite.

Figure 5 clearly demonstrates the formation of well-dispersed analcime crystals onto α -SiC surface. The silicon carbide foam acts both as silicon source and as a support enhancing heat and mass transfers in catalysis. Figure 1 presents a comparison between natural ANA crystals (10 cm in size) and a synthetic one. It is noteworthy that the later one is 10.000 times smaller than the crystal found in geological museum. This highlights the usual tendency to observe the formation of larger crystals in nature than in the laboratory. The synthesis conditions, the eventual presence of organic templates or the nature of Si and Al precursors, can therefore lead either to different zeolite structures or affect the crystal size and morphology. The innumerable paths in zeolite synthesis offer a wide range of possibilities for ingenious zeolite/SiC composites that can be tailored for defined applications.

Conclusions and perspectives

In conclusion, hierarchical zeolites have been synthesized in our group by the addition of hard-templates or by re-crystallization of solid supports. Compared to conventional zeolites, the introduction of mesoporosity by addition of a hard-template (from biomass residues) led to higher specific areas that induce better transport properties and hopefully improved catalytic or separation properties. Upon exploring the synthetic conditions, double crystallization modes have been observed for LTA and MFI-type zeolites, which may induce peculiar catalytic properties of these crystals. One may for instance imagine the possibility to achieve different selectivities for one single zeolite catalyst arising from these different crystal morphologies. The coating of ZSM-5 and ANA zeolites over α -SiC have also been demonstrated, aiming at the improvement of the thermal properties of the zeolite.

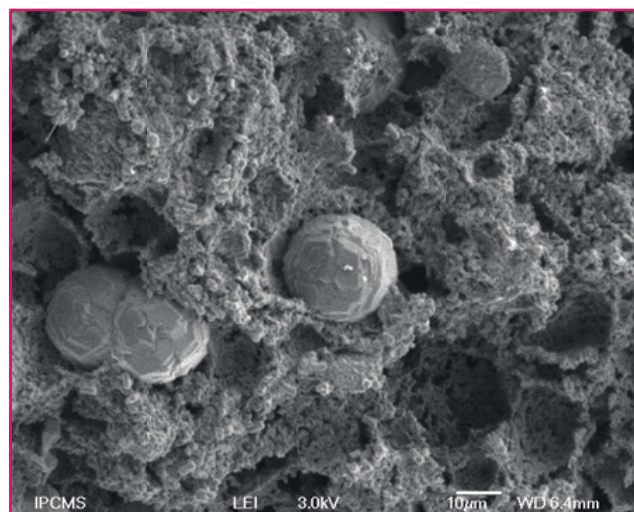


Figure 5 - SEM images of analcime (ANA) crystals coated on SiC support by self-recrystallization.

The examples provided in this article highlight the numerous possibilities offered by tuning the synthesis conditions, leading to newly shaped zeolites or zeolite composites (figure 1). Although the topology and crystalline structure of these solids is now well-understood, the mechanistic pathways in zeolite formation still catch a lot of scientific attention. Some recent articles shed some light in understanding a few zeolite structures formation [25], however the *full-screen* mechanism remains a *chimaera*. An ambitious goal would then be a thorough study of the influence of external additives on the formation of hierarchical zeolites, helping thus the prediction of the crystal morphology. The zeolites and zeolite composites synthesized by this way would possess controlled size and shape and thus, tailored properties for specific applications.

Note and references

- (1) The *Atlas of Zeolite Framework Types* [16] published by the International Zeolite Association assigns a three letter code defining each known framework topology. This designation usually derives from the name of the zeolite or "type material", e.g. FAU for molecular sieves with a faujasite topology, e.g. MFI for the ZSM-5 (Zeolite Socony Mobil) and silicalite topologies.
- [1] Corma A., Inorganic solid acids and their use in acid-catalyzed hydrocarbon reactions, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, p. 559.
- [2] Smit B., Maesen T.L.M., Towards a molecular understanding of shape selectivity, *Nature*, **2008**, *451*, p. 671.
- [3] Venuto P.B., Organic catalysis over zeolites: a perspective on reaction paths within micropores, *Microporous Mater.*, **1994**, *2*, p. 297.
- [4] Vermeiren W., Gilson J.-P., Impact of zeolites on the petroleum and petrochemical industry, *Top. Catal.*, **2009**, *52*, p. 1131.
- [5] Čejka J., Centi G., Perez-Pariente J., Roth W.J., Zeolite-based materials for novel catalytic applications: opportunities, perspectives and open problems, *Catal. Today*, **2012**, *179*, p. 2.
- [6] a) Tosheva L., Valtchev V.P., Nanozeolites: synthesis, crystallization mechanism, and applications, *Chem. Mater.*, **2005**, *17*, p. 2494; b) Mintova S., Gilson J.-P., Valtchev V., Advances in nanosized zeolites, *Nanoscale*, **2013**, *5*, p. 6693.
- [7] Sun J., Bonneau C., Cantin A., Corma A., Díaz-Cabañas M.J., Moliner M., Zhang D., Li M., Zou X., The ITQ-37 mesoporous chiral zeolite, *Nature*, **2009**, *458*, p. 1154.
- [8] Mu M., Harvey G., Prins R., Comparison of the dealumination of zeolites beta, mordenite, ZSM-5 and ferrierite by thermal treatment, leaching with oxalic acid and treatment with SiCl₄ by ¹H, ²⁹Si and ²⁷Al MAS NMR, *Microporous Mesoporous Mater.*, **2000**, *34*, p. 135.
- [9] Groen J.C., Moulijn J.A., Perez-Ramirez J., Desilication: on the controlled generation of mesoporosity in MFI zeolites, *J. Mater. Chem.*, **2006**, *16*, p. 2121.
- [10] Kresge C.T., Leonowicz M.E., Roth W.J., Vartuli J.C., Beck J.S., Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism, *Nature*, **1992**, *359*, p. 710.
- [11] Zhao D., Feng J., Huo Q., Melosh N., Fredrickson G.H., Chmelka B.F., Stucky G.D., Triblock copolymer syntheses of mesoporous 50 to 300 Å silica with periodic pores, *Science*, **1998**, *279*, p. 548.

- [12] Bleken F.L., Chavan S., Olsbye U., Boltz M., Ocampo F., Louis B., Conversion of methanol into light olefins over ZSM-5 zeolite: strategy to enhance propene selectivity, *Appl. Catal. A*, **2012**, 447-448, p. 178.
- [13] Bernardon C., Louis B., Bénéteau V., Pale P., Diels-Alder reaction between isoprene and methyl acrylate over different zeolites: influence of pore topology and acidity, *ChemPlusChem*, **2013**, 78, p. 1134.
- [14] Ocampo F., Cunha J.A., de Lima Santos M.R., Tessonnier J.P., Pereira M.M., Louis B., Synthesis of zeolite crystals with unusual morphology: application in acid catalysis, *Appl. Catal. A*, **2010**, 390, p. 102.
- [15] Schafer R., Caro J., Noack M., Kolsch P., Zeolite membranes: state of their development and perspective, *Microporous Mesoporous Mater.*, **2000**, 38, p. 3.
- [16] McCusker L.B., Olson D.H., *Atlas of Zeolite Framework Types*, Elsevier, **2007**.
- [17] Cundy C.S., Cox P.A., The hydrothermal synthesis of zeolites: precursors, intermediates and reaction mechanism, *Microporous Mesoporous Mater.*, **2005**, 82, p. 1.
- [18] a) Lehn J.-M., Supramolecular chemistry: scope and perspectives molecules, supermolecules, and molecular devices (Nobel Lecture), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, p. 89; b) Lehn J.-M., Supramolecular chemistry: receptors, catalysts, and carriers, *Science*, **1995**, 227, p. 849.
- [19] Louis B., Reuse P., Kiwi-Minsker L., Renken A., Synthesis of ZSM-5 coatings on stainless steel grids and their catalytic performance for partial oxidation of benzene by N₂O, *Appl. Catal. A*, **2001**, 210, p. 103.
- [20] Louis B., Tezel C., Kiwi-Minsker L., Renken A., Synthesis of structured filamentous zeolite materials via ZSM-5 coatings of glass fibrous supports, *Catal. Today*, **2001**, 69, p. 365.
- [21] Pham-Huu C., Keller N., Ledoux M.-J., Le carbure de silicium : un nouveau support pour la catalyse hétérogène, *L'Act. Chim.*, **2002**, p. 8-18.
- [22] Ocampo F., Yun H.S., Pereira M.M., Tessonnier J.P., Louis B., Design of MFI zeolite-based composites with hierarchical pore structure: a new generation of structured catalysts, *Cryst. Growth Des.*, **2009**, 9, p. 3721.
- [23] Ivanova S., Louis B., Ledoux M.-J., Pham-Huu C., Autoassembly of nanofibrous zeolite crystals via silicon carbide substrate self-transformation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, p. 3383.
- [24] Losch P., Boltz M., Soukup K., Song I.-H., Yun H.S., Louis B., Binderless zeolite coatings on macroporous α -SiC foams, *Microporous Mesoporous Mater.*, **2014**, 188, p. 99.
- [25] Mintova S., Olson N.H., Valtchev V., Bein T., Mechanism of zeolite A nanocrystal growth from colloids at room temperature, *Science*, **1999**, 283, p. 958.



Benoît Louis (corresponding author, inserted on the photograph) is research fellow at LASYROC, Strasbourg University (France)*. **He was attributed the "Prix de la Division Catalyse" of the Chemical French Society in 2013.**

Catarina Carvalho Rocha is postdoc, **Audrey Balanqueux**, master student, **Marilyne Boltz**, **Pit Losch** and **Claire Bernardon**, PhD students, **Valérie Bénéteau**, assistant professor at the University of Strasbourg, **Patrick Pale**, professor, **Marcelo Maciel Pereira**, professor at the Laboratório de Catálise e Energia Sustentável (LACES), Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro (Brazil)**.

* Laboratoire de Synthèse et Réactivité Organiques et Catalyse (LASYROC), Institut de Chimie, UMR 7177 CNRS, Université de Strasbourg, 1 rue Blaise Pascal, F-67000 Strasbourg Cedex (France). Email: blouis@unistra.fr

** Laboratório de Catálise e Energia Sustentável (LACES), Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (Brazil).

vient de paraître

Chimie et expertise
Sécurité des biens et des personnes

Benoît Louis
Patrick Agmon
Pierre Carlier
Pierre Charrier
Guillaume Cognigni
Laurence Dubost
Florent Dupont
Sébastien Fournier
François Fouquet
Bernard Frère
Bernard Rodriguez
Pascal Stalle
Gérard Souty
Pierre Tardieu
Patrick Tesson
Stéphane Vanherberghe
Philippe Weber

Coordonné par
M.-T. Dinh-Audouin
D. Olivier
P. Rigny

EDP sciences
Fondation de la Maison de la Chimie

Chimie et expertise
Sécurité des biens et des personnes
M.-T. Dinh-Audouin, D. Olivier, P. Rigny (coord.)
292 p., 25 €
EDP Sciences/Fondation de la Maison de la Chimie, 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*.

Illustration de la complémentarité de la résonance magnétique nucléaire et de la spectrométrie de masse

Exemple de la caractérisation structurale de polymères synthétiques complexes

Caroline Barrère-Mangote

Résumé	La demande croissante de matériaux aux propriétés innovantes accélère le développement de polymères dont l'architecture est de plus en plus complexe et de mieux en mieux définie. La caractérisation structurale de ces nouveaux composés, nécessaire à l'optimisation des méthodes de synthèse et au contrôle qualité des produits, constitue un réel défi analytique. Cet article s'attache à montrer la complémentarité de la résonance magnétique nucléaire (RMN) à l'état liquide et de la spectrométrie de masse après ionisation/désorption laser assistée par matrice (MALDI-MS) pour la caractérisation de ce type de polymères. Le développement de nouvelles stratégies d'analyse dans ces deux domaines sera illustré par l'étude des copolymères à blocs poly(oxyde d'éthylène)- <i>b</i> -polystyrène (POE- <i>b</i> -PS).
Mots-clés	RMN diffusionnelle, spectrométrie de masse MALDI-MS, polymères synthétiques, paramètres de distribution, groupements labiles.
Abstract	Illustration of the complementarity of nuclear magnetic resonance and mass spectrometry: example of the structural characterization of complex synthetic polymers This article highlights the potential of combining liquid state nuclear magnetic resonance (NMR) and matrix assisted laser desorption/ionization mass spectrometry (MALDI-MS) for the characterization of complex polymeric materials. It focused on the case of poly(ethylene oxide)- <i>b</i> -polystyrene block copolymers. The study of this polymer of industrial interest has permitted the development of new MALDI-MS strategy for the analysis of polymers with labile end groups. Moreover, an innovative diffusion NMR method was developed to quickly determine the molecular weight of this complex polymer.
Keywords	Diffusion NMR, MALDI-MS, synthetic polymer, distribution parameters, labile end groups.

Les matériaux polymères synthétiques connaissent un réel engouement dans notre société. Ils permettent d'obtenir des matériaux présentant une grande diversité de propriétés à un coût de production avantageux. La demande croissante de matériaux aux propriétés originales, pour de nouvelles applications (médical, technologies...), nécessite le développement de polymères de plus en plus complexes et de mieux en mieux définis (*figure 1*). La sophistication des processus de polymérisation qui en découle requiert la mise au point de nouvelles méthodes analytiques. En effet, la caractérisation structurale des composés synthétisés permet de valider les procédés de synthèse et d'établir des relations structure-propriétés qui guideront la synthèse de futurs matériaux.

La résonance magnétique nucléaire (RMN) à l'état liquide et la spectrométrie de masse (MS) figurent parmi les tech-

niques spectroscopiques les plus largement utilisées pour caractériser la structure des polymères synthétiques [1-3]. La RMN à l'état liquide permet d'obtenir des informations qualitatives et quantitatives sur la majorité des paramètres microstructuraux [4], depuis la structure et la composition du polymère jusqu'à sa masse molaire et sa tacticité⁽¹⁾. En particulier, la technique de RMN diffusionnelle (RMN PGSE pour « pulsed gradient spin echo ») permet de déterminer le volume hydrodynamique de composés en solution. C'est un outil puissant qui renseigne sur la masse des macromolécules *via* l'établissement de courbes d'étalonnage, et permet de mettre en évidence d'éventuelles impuretés dans l'échantillon [5].

Les techniques d'ionisation douce de la spectrométrie de masse, telles que le MALDI⁽²⁾, permettent la formation d'ions

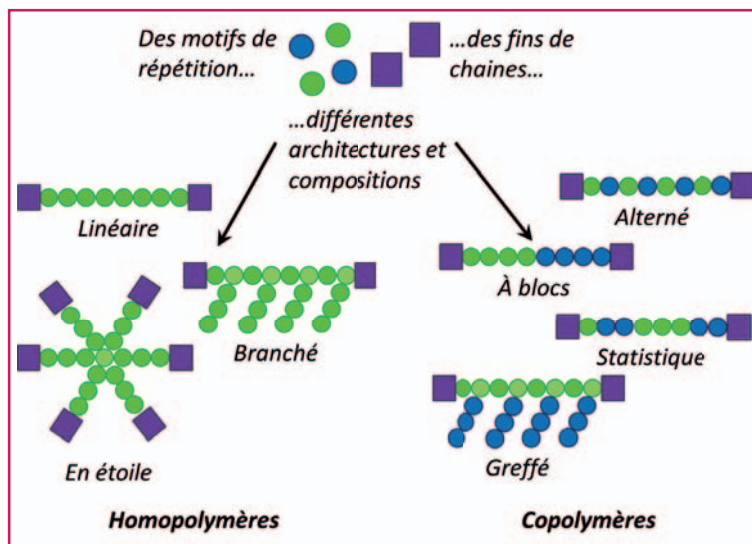


Figure 1 - Description de différentes architectures de polymères synthétiques.

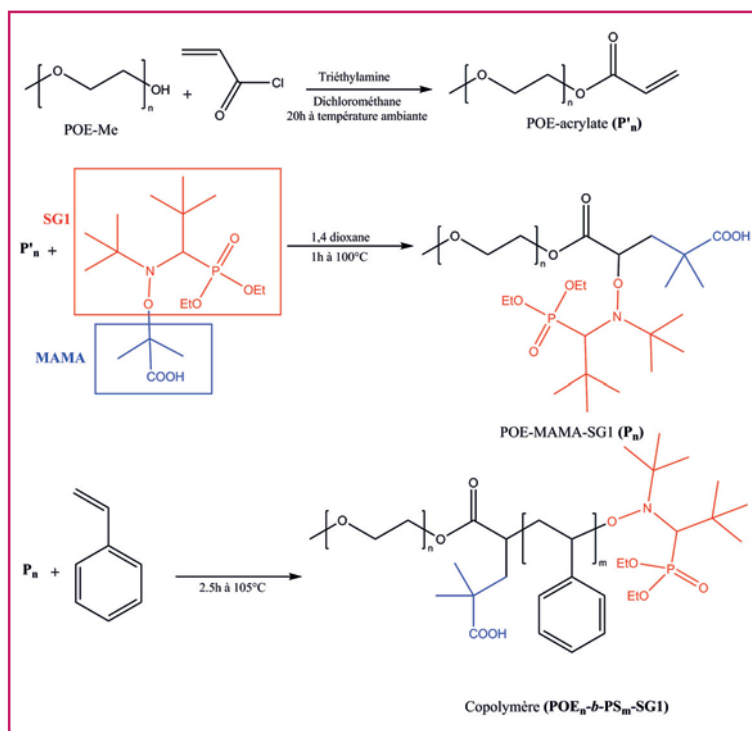


Figure 2 - Synthèse d'un copolymère POE-b-PS par NMP.

issus de molécules intactes non volatiles. Ces derniers sont produits par association d'une molécule d'analyte et d'un ou plusieurs cations (H^+ , Na^+ ...) (ou anions) pour former des adduits cationiques $[analyte + n\ cation]^{n+}$ (ou anioniques). La technique de MALDI-MS permet de détecter distinctement l'ensemble des macromolécules homologues (ou oligomères) qui composent le polymère [6-7]. À partir d'un spectre enregistré en quelques secondes, on peut déterminer la nature des unités répétitives et des groupements terminaux, ainsi que les distributions de masse moléculaire, aussi bien pour un homopolymère qu'un copolymère.

L'objectif de cet article est de mettre en évidence le potentiel de l'utilisation combinée de ces techniques pour la caractérisation de polymères à architecture complexe en utilisant l'exemple des copolymères à blocs POE-b-PS.

Les copolymères à blocs POE-b-PS

Du fait de leurs propriétés amphiphiles, les copolymères à blocs POE-b-PS étudiés ici présentent un intérêt industriel en tant qu'électrolyte pour batteries au lithium [8]. Ils sont synthétisés par polymérisation radicalaire contrôlée assistée par nitroxyde (NMP pour « nitroxide mediated polymerization ») (figure 2). La première étape de cette synthèse consiste à fonctionnaliser un POE commercial à l'aide d'un chlorure d'acryloyle puis de la macroalcoxyamine MAMA-SG1. La liaison fragile C-ON reliant le nitroxyde au groupement terminal du polymère fonctionnalisé P_n permet la polymérisation du second bloc par additions successives de molécules de styrène. On parle alors du caractère « vivant » du polymère P_n pour qualifier sa capacité à grandir. Finalement, le polymère P_n est constitué de deux blocs (POE et PS) reliés par un bloc de jonction (fonction ester et MAMA) et terminés par les groupements CH_3 et SG1. Le protocole de cette synthèse a été décrit précédemment [9].

Structure moléculaire et propriétés des polymères synthétiques

La structure moléculaire des polymères se caractérise à l'aide de différents paramètres : la nature des unités répétitives et des groupements terminaux issus de la synthèse, la composition en unités répétitives, la nature du polymère (figure 1), ainsi que la distribution des masses molaires⁽³⁾.

Ces grandeurs peuvent être reliées aux propriétés macroscopiques du polymère. La nature et la composition en unités répétitives du polymère lui confèrent des propriétés telles que stabilité thermique ou chimique, résistance aux flammes, propriétés optiques ou mécaniques particulières. Par exemple, les POE sont hydrosolubles, ce qui leur confère de nombreuses applications dans les domaines médical et cosmétique. Les masses moléculaires M_n et M_w ⁽³⁾ influencent largement les propriétés mécaniques et thermiques (résistance à la déformation, température de fusion) du matériau final. En effet, la température de fusion augmente généralement avec la taille du polymère. La nature des groupements terminaux peut quant à elle avoir une influence sur la vitesse de dégradation du matériau liée à la labilité de la liaison reliant le groupement terminal au polymère.

Au vu du protocole de synthèse des copolymères POE-b-PS (figure 2), deux points sont intéressants à étudier et seront développés par la suite : (1) la vérification du caractère « vivant » des groupements terminaux du polymère P_n , nécessaire à la deuxième étape de synthèse ; et (2) la détermination de la taille des blocs du polymère POE-b-PS, dont dépendent les propriétés du matériau final.

Caractérisation des groupements terminaux du polymère P_n

La détermination des groupements terminaux est une étape cruciale de l'analyse de P_n car leur connaissance est essentielle pour envisager la deuxième étape de synthèse du copolymère. La spectrométrie de masse est une technique analytique de choix pour cette détermination. L'obtention d'un spectre permet de déterminer rapidement la somme des masses des groupements terminaux par traitement des

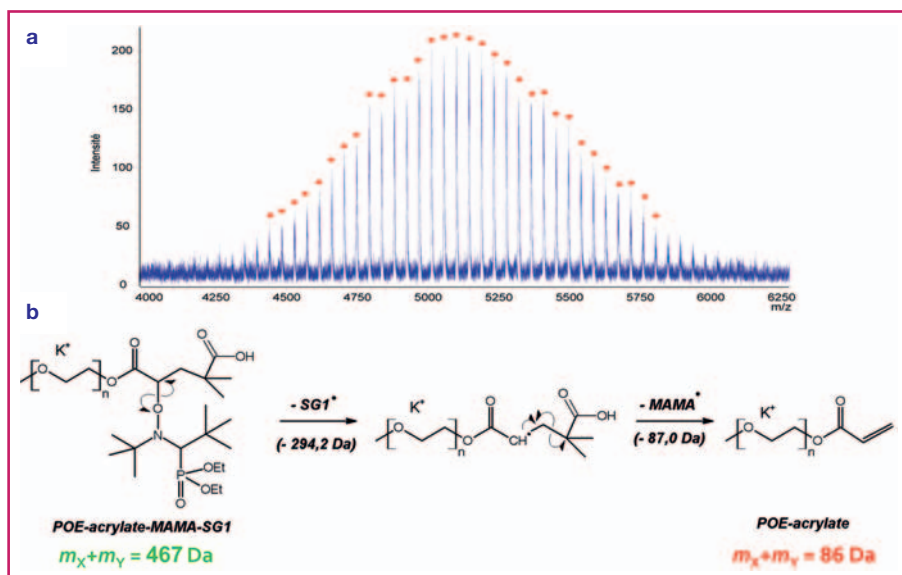


Figure 3 - (a) Spectre MALDI-MS du polymère P_n réalisé avec de l'iodure de potassium utilisé pour promouvoir les adduits de type $[analyte + K]^+$. (b) Processus proposé d'élimination du groupement terminal labile durant l'expérience MALDI-MS.

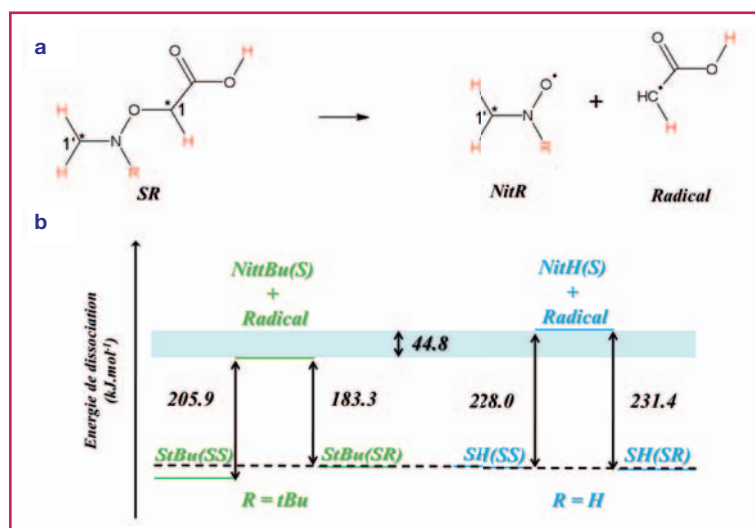


Figure 4 - (a) Réaction modèle de dissociation de la liaison C-ON, mettant en évidence le rôle du substituant R porté par l'atome d'azote, les groupements éloignés du centre réactionnel ont été remplacés par des atomes d'hydrogène notés en rouge. (b) Effet énergétique de la substitution du groupement tBu par H pour la molécule SR . Sont notées entre parenthèses les configurations absolues des carbones asymétriques $1'$ et 1 .

données selon la méthode des moyennes décrite en *annexe**. Dans le cas de l'échantillon P_n , le spectre MALDI-MS obtenu en conditions classiques permet d'observer une distribution d'adduits cationiques au potassium $[analyte + K]^+$, annotés de ronds rouges sur la *figure 3a*. L'analyse des résultats indique que $(m_X + m_Y)_{exp}$, la somme des masses des groupements terminaux X et Y , est égale à 86 Da, alors que la valeur théorique $(m_X + m_Y)_{théo}$ est de 467 Da. Cette valeur expérimentale de 86 Da correspond au polymère P'_n , étape précédente de la synthèse, avant la fonctionnalisation avec la macroalcoxyamine MAMA-SG1. Ce résultat indique soit que l'étape d'addition du réactif MAMA-SG1 n'est pas efficace, soit que le polymère P_n s'est fragmenté au cours de l'expérience MALDI-MS.

L'analyse des échantillons par RMN liquide doit alors être envisagée pour vérifier l'une ou l'autre de ces hypothèses.

Cette technique est largement utilisée pour caractériser la structure des groupements terminaux d'un polymère dès lors que la sensibilité et la résolution spectrale sont suffisantes. Il est en effet bien connu que l'interprétation des spectres 1H et des expériences à deux dimensions fondées sur l'observation des noyaux 1H et ^{13}C (de type « heteronuclear single quantum coherence » et « heteronuclear multiple bond correlation »... [10]) permettent d'élucider entièrement la structure des molécules. Dans le cas de l'échantillon P_n , ces analyses, qui sont décrites en *annexe**, ont permis de valider la structure attendue des groupements terminaux. On peut donc confirmer que le groupement MAMA-SG1 a effectivement été additionné et qu'il est éliminé lors de l'expérience MALDI-MS selon le processus proposé *figure 3b* en raison d'une labilité élevée de la liaison C-ON. La dissociation des groupements terminaux contenant une liaison fragile lors d'analyses MALDI-MS est, en effet, un phénomène bien connu de la spectrométrie de masse. Une

méthode de modification permettant d'augmenter l'énergie de la liaison C-ON a été développée pour pallier ce problème.

Dans le cas de P_n , une étude bibliographique suggère que le remplacement du groupement tertibutyle (tBu) porté par l'atome d'azote par un groupement moins encombrant ou plus électroattracteur permettrait de renforcer la liaison C-ON. Pour vérifier cette hypothèse, une étude de chimie théorique *ab initio* a été menée afin de déterminer l'énergie de la liaison à l'aide d'une réaction modèle décrite *figure 4a* pour différents substituants R portés par l'atome d'azote, respectivement un groupement tBu et un atome d'hydrogène.

Les calculs montrent qu'une telle substitution permet d'augmenter l'énergie de la liaison d'environ 44,8 kJ mol $^{-1}$ grâce à une baisse de l'encombrement stérique lors du changement de substituant H vs tBu . La préparation d'un polymère où le groupement tBu est substitué par un atome d'hydrogène, en présence d'acide trifluoroacétique (TFA), est illustrée en *figure 5a*. La RMN à une et deux dimensions confirme l'obtention du polymère P_n ainsi modifié.

Le spectre de l'analyse MALDI-MS du polymère modifié est donné *figure 5b*. Il met en évidence deux distributions distinctes d'adduits cationiques au potassium $[analyte + K]^+$, annotés de ronds rouges et jaunes. L'analyse des résultats indique que ces distributions correspondent respectivement aux polymères P'_n et P_n modifiés. Cette stratégie a donc permis d'obtenir pour la première fois des adduits de polymère présentant une terminaison SG1 intacte. Cette méthode a par la suite été étendue à la caractérisation MALDI-MS d'autres polymères également terminés SG1, tels que des polystyrènes ou le poly(butyl acrylate) [11].

Détermination des masses moléculaires moyennes du polymère POE-*b*-PS-SG1

Puisque les masses moléculaires influencent les propriétés du matériau final, il est important de les mesurer précisément.

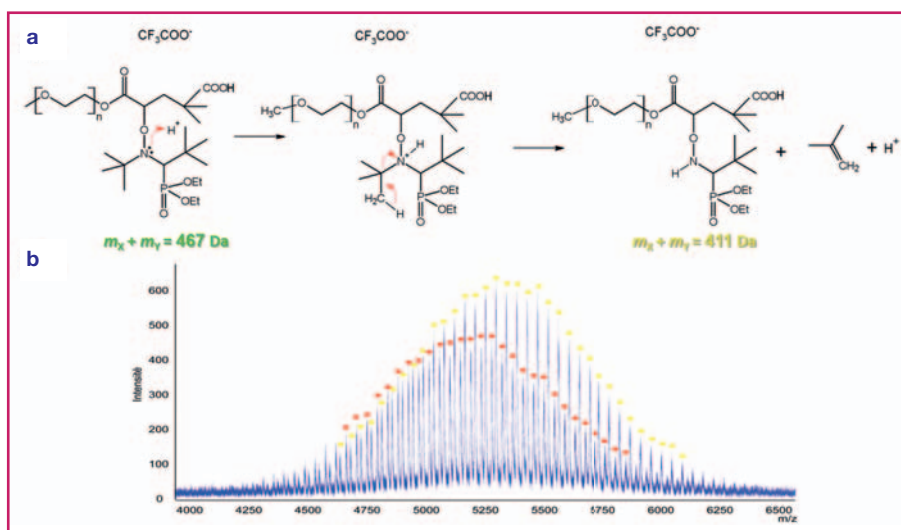


Figure 5 - (a) Stratégie de modification du polymère P_n à l'aide d'acide trifluoroacétique. (b) Spectre MALDI-MS du polymère P_n modifié enregistré dans les mêmes conditions que le spectre de la figure 3a.

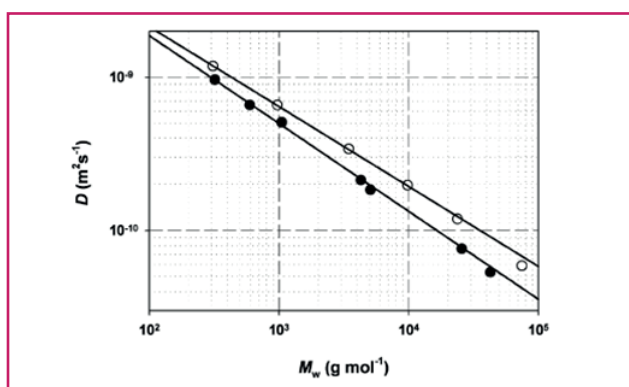


Figure 6 - Courbes d'étalonnage obtenues pour les homopolymères POE (cercle noir, $D = 2,890 \times 10^{-8} M_w^{-0,5885}$) et PS (cercle blanc, $D = 2,869 \times 10^{-8} M_w^{-0,5539}$) pour une concentration de 3 mg mL⁻¹ dans CDCl₃ à 300 K (échelle logarithmique). Adapté de [16] avec permission.

Diverses techniques analytiques permettent la détermination de ces paramètres. Ainsi, on recense des méthodes absolues, parmi lesquelles la spectrométrie de masse MALDI-MS (détermination de M_n , M_w et $I_p^{(3)}$) et la RMN ¹H (détermination de M_n), et des méthodes relatives, c'est-à-dire basées sur un étalonnage, telles que la RMN diffusionnelle (détermination de M_w). Depuis une vingtaine d'années, les techniques de RMN diffusionnelle n'ont cessé de se développer. Elles permettent de mesurer le coefficient d'autodiffusion (D) qui caractérise le mouvement brownien des molécules dans les conditions d'équilibre thermodynamique. Cette mesure permet de déterminer le volume hydrodynamique de molécules en solution, et par conséquent de discriminer les molécules de tailles différentes dans un mélange [12]. Récemment, une méthode de détermination de la masse moyenne en masse d'homopolymères synthétiques par RMN diffusionnelle a été développée. Elle utilise la loi de Flory qui exprime D en fonction de M_w : $D = KM_w^{-\alpha}$. On peut établir ainsi des courbes d'étalonnage, où K et α sont des paramètres dépendant du système polymère/solvant étudié [13]. Cette méthode est rapide et efficace. Son principal intérêt réside dans l'universalité des courbes d'étalonnages établies, valables quel que soit le spectromètre RMN utilisé, dans des conditions de températures et dilution

identiques. Les courbes d'étalonnage des homopolymères POE et PS sont données sur la figure 6 [14].

Nous avons appliqué cette méthode à l'analyse des copolymères POE-*b*-PS, exemples de polymères à architectures complexes. Pour cela, deux séries de copolymères de tailles différentes ont été synthétisées à partir de deux POE commerciaux de tailles différentes ($M_w = 2\,000$ et $5\,000$ g mol⁻¹). La mesure des coefficients d'autodiffusion a été réalisée pour l'ensemble de ces échantillons, dans des conditions similaires à celles utilisées pour les homopolymères constitutifs (POE et PS). En parallèle, la taille des blocs POE et PS de ces échantillons a été caractérisée par MALDI-MS après hydrolyse basique du bloc de jonction. Ces mesures servent de référence par la suite [15].

Une première stratégie pour déterminer la masse moyenne en masse des copolymères est d'utiliser les courbes d'étalonnage des homopolymères constitutifs (figure 6). Ceci se fait en chromatographie d'exclusion stérique. On détermine la valeur de M_w de chaque copolymère en reportant son coefficient D sur les courbes de la figure 6. L'erreur peut aller jusqu'à + 80 % dans le cas de la courbe PS. Cette approche n'est donc pas suffisante.

L'utilisation combinée des deux courbes d'étalonnage doit donc être envisagée. Pour cela, il est indispensable de modéliser la conformation des copolymères en solution. Les copolymères étudiés sont amphiphiles, on fait donc l'hypothèse d'une séparation des blocs POE et PS en solution. On peut alors assimiler la macromolécule à une sphère, à un ellipsoïde allongé (« prolata », en forme de cigare) ou aplati (« oblate », en forme de soucoupe). Pour chacun de ces modèles, on peut, connaissant les paramètres K et α des courbes d'étalonnage ainsi que la taille de chaque bloc obtenue par MALDI-MS, déterminer une valeur de coefficient d'autodiffusion calculée D_{calc} pour chaque échantillon. L'adéquation entre les valeurs expérimentales et calculées de D pour l'ensemble des échantillons permet de valider ou non le modèle conformationnel. Les meilleurs résultats sont obtenus pour le modèle d'ellipsoïde oblate décrit figure 7a. La figure 7b montre la corrélation entre les valeurs du coefficient d'autodiffusion calculées avec ce modèle et les valeurs expérimentales pour l'ensemble des copolymères ($D_{calc} = 0,99 D_{exp}$, $r^2 = 0,93$). L'ellipsoïde aplati décrit donc parfaitement la diffusion observée.

Ces résultats confirment l'hypothèse de la séparation des blocs en solution dans les conditions de solvant utilisées. Une fois le modèle établi, la simple mesure de D peut être utilisée pour déterminer la masse moyenne en masse d'un copolymère avec une précision de ± 10 % (similaire à celle obtenue pour les homopolymères) [16].

Conclusion

L'exemple de la caractérisation des copolymères à blocs POE-*b*-PS-SG1 a permis de mettre en évidence la complémentarité des méthodes de RMN et de spectrométrie de masse. Les dernières méthodologies développées pour la caractérisation de polymères complexes par ces deux techniques ont été illustrées. La stratégie de modification des

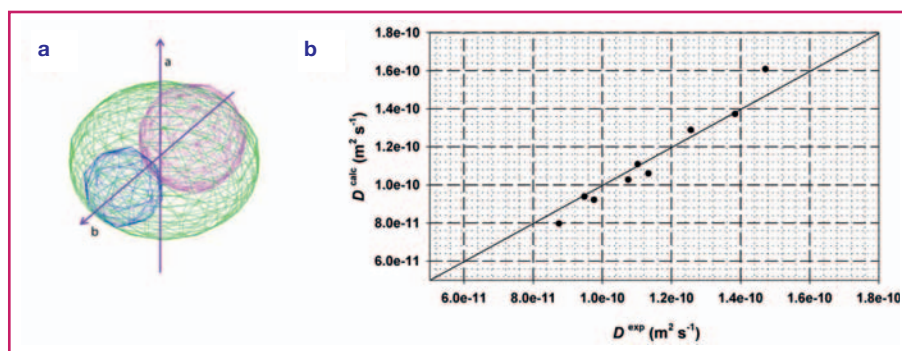


Figure 7 - (a) Modèle ellipsoïdal oblate utilisé pour décrire la diffusion des copolymères. Les blocs POE et PS sont respectivement représentés en bleu et en rose. (b) Corrélation des valeurs calculées avec ce modèle et expérimentales des coefficients d'autodiffusion des copolymères à blocs POE-*b*-PS.

polymères terminés SG1 a permis l'obtention d'adduits intacts en MALDI-MS pour la première fois, facilitant grandement la caractérisation de ce type de composés. De plus, bien que peu répandue actuellement, la RMN PGSE s'est révélée un outil rapide et efficace pour la détermination des masses moléculaires. L'utilisation de modèles hydrodynamiques pour la détermination des masses moyennes de macromolécules à architecture complexe représente une réelle avancée pour la détermination des masses moléculaires de polymères. Cette approche peut être étendue à l'analyse de tous types d'édifices macromoléculaires, via l'utilisation d'un modèle hydrodynamique adéquat.

Notes et références

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

- (1) La *tacticité* est définie comme la régularité des configurations des atomes asymétriques le long de la chaîne. On distingue les polymères atactiques, isotactiques et syndiotactiques, dont les atomes asymétriques présentent respectivement des configurations aléatoires, identiques ou alternées. La tacticité influe sur les propriétés mécaniques du matériau final.
- (2) L'*ionisation/désorption laser assistée par matrice (MALDI)* est une des méthodes d'ionisation « douce » (peu énergétique) disponible en spectrométrie de masse. Elle consiste à préparer un mélange solide d'analyte, d'une petite molécule organique en excès appelée matrice et de cations (H^+ , Na^+ ...) (ou anions). L'irradiation laser du mélange, à une longueur d'onde absorbée par la matrice, permet de le désorber sous la forme d'un plasma dans la source du spectromètre de masse. L'ionisation a lieu au sein de ce plasma par association d'une molécule d'analyte et d'un ou plusieurs cations pour former des adduits cationiques $[analyte + n\ cation]^{n+}$ (ou anioniques).
- (3) La *distribution des masses molaires*, généralement centrée sur la masse molaire initialement visée lors de la synthèse, est caractérisée par trois grandeurs : la masse molaire moyenne en nombre (M_n), la masse molaire moyenne en masse (M_w) et l'indice de polydispersité (I_p) défini comme le rapport entre M_w et M_n :

$$M_n = \frac{\sum_i n_i m_i}{\sum_i n_i}, \quad M_w = \frac{\sum_i n_i m_i^2}{\sum_i n_i m_i} \quad \text{et} \quad I_p = \frac{M_w}{M_n}, \quad \text{où } n_i \text{ est le nombre de chaînes polymères de masse } m_i.$$

- [1] Stevens M. P., *Polymer Chemistry: An Introduction*, Oxford University Press, 1999.
- [2] *Polymer Characterization: Physical Property, Spectroscopic, and Chromatographic Methods*, C.D. Craver, T. Provder (eds), American Chemical Society, 1990.
- [3] *Polymer Characterization*, B.J. Hunt, M.I. James (eds), Springer, 1993.
- [4] Mirau P.A., *A practical guide to understanding the NMR of polymer materials*, John Wiley & Sons, 2005.
- [5] *MALDI-TOF Mass Spectrometry of Synthetic Polymers*, H. Pasch, W. Schreppe (eds), Springer, 2003.
- [6] Barrère C., Thureau P., Thévand A., Viel S., Acquisition strategy to achieve quantitative PGSE data, *J. Magnet. Reson.*, 2012, 216, p. 201.
- [7] *Mass Spectrometry of Polymers*, G. Montaudo, R.P. Lattimer (eds), CRC Press, 2002.
- [8] Singh M. et al., Effect of molecular weight on the mechanical and electrical properties of block copolymer electrolytes, *Macromolecules*, 2007, 40, p. 4578.
- [9] Girod M., Phan T.N.T., Charles L., Microstructural study of a nitroxide-mediated poly(ethylene oxide)/ polystyrene block copolymer (PEO-*b*-PS) by electrospray tandem mass spectrometry, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2008, 19, p. 1163.
- [10] Braun S., Kalinowski H.-O., Berger S., *150 and More Basic NMR Experiment: A Practical Course*, Wiley-VCH, 1998.
- [11] Barrère C., Chendo C., Phan T.N.T., Monnier V., Trimaille T., Humbel S., Viel S., Gimes D., Charles L., Successful MALDI-MS analysis of synthetic polymers with labile end-groups: the case of nitroxide mediated polymerization using the MAMA-SG1 alkoxyamine, *Chem. Eur. J.*, 2012, 18, p. 7916.
- [12] Price W.S., *NMR Studies of Translational Motion, Principles and Applications*, Cambridge University Press, 2009.
- [13] Doi M., Edwards S.F., *The Theory of Polymer Dynamics*, Oxford University Press, 1986.
- [14] Mazarin M., Viel S., Allard-Breton B., Thevand A., Charles L., Use of pulsed gradient spin-echo NMR as a tool in MALDI method development for polymer molecular weight determination, *Anal. Chem.*, 2006, 78, p. 2758.
- [15] Girod M., Mazarin M., Phan T.N.T., Gimes D., Charles L., Determination of block size in poly(ethylene oxide)-*b*-polystyrene block copolymers by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 2009, 47, p. 3380.
- [16] Barrère C., Mazarin M., Giordanengo R., Phan T.N.T., Thévand A., Viel S., Charles L., Molecular weight determination of block copolymers by pulsed gradient spin echo NMR, *Anal. Chem.*, 2009, 81, p. 8054.



Caroline Barrère-Mangote

est lauréate du **Prix de thèse 2012 de la Division Chimie analytique de la Société Chimique de France** pour ces travaux intitulés « Caractérisation de polymères synthétiques par RMN et spectrométrie de masse », réalisés sous la direction de Stéphane Viel et Laurence Charles au sein de l'équipe Spectrométries Appliquées à la Chimie

Structurale (UMR 7273 ICR, Université d'Aix-Marseille). Elle est actuellement responsable du Laboratoire de chromatographie liquide et microbiologie chez Total*.

* TRTG - Total Research & Technology Gonfreville, BP 27, F-76700 Harfleur.
Courriel : caroline.mangote@total.com

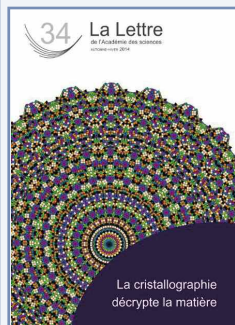
Retrouvez-nous en ligne !

lactualitechimique.org

Archives, actus, photothèque...

l'actualité chimique
LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE

La cristallographie décrypte la matière



L'Académie des sciences a clos l'année 2014, Année internationale de la cristallographie, en consacrant un dossier à cette dernière, dirigé par Gérard Férey, dans le numéro automne-hiver 2014 de sa Lettre. Superbement illustré, ce dossier retrace « l'histoire de cette discipline sans frontières, qui commence de façon accidentelle et connaîtra un essor fulgurant, ses grands faits d'armes du XX^e siècle à la découverte des secrets de la matière, et les recherches menées aujourd'hui pour affronter les grandes questions scientifiques et technologiques du 3^e millénaire. » On y retrouve avec plaisir certains des auteurs de notre numéro triple spécial publié mi-2014, et qui est cité plusieurs fois dans les références !

• www.academie-sciences.fr/activite/lettre/lettre34.pdf

Recherche et développement

DuPont 2015 « Fluorine Chemistry Student Award »



© DuPont.

Ce prix, qui récompense des réalisations exceptionnelles dans le domaine de la recherche sur le fluor, s'adresse aux étudiants de niveau master ou PhD, ainsi qu'aux professionnels exerçant depuis deux ans maximum dans la région Europe, Moyen-Orient et Afrique (EMEA), ayant clairement fait preuve d'une haute qualité dans leurs recherches sur la chimie du fluor.

Les réalisations présentées devront apporter des perspectives ouvrant de nouveaux horizons non seulement dans leur domaine spécifique de recherche, mais également pour la communauté scientifique dans son ensemble, tout en étant porteuses de solutions pour les grands défis actuels. Le prix (1 500 €) sera remis au lauréat lors du salon ACHEMA à Francfort (15-19 juin 2015).

Date limite de dépôt des candidatures : 20 mars 2015.

• Pour en savoir plus : <http://p-dcf.dupont.com/2015-fluorine-chemistry-student-award.html>

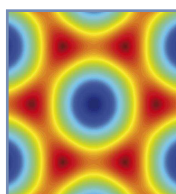
Apparition de la vie sur Terre : des sucres produits à partir de glaces interstellaires

Une équipe interdisciplinaire de l'Institut d'astrophysique spatiale (CNRS/Université Paris-Sud) et de

l'Institut de chimie de Nice (CNRS/ Université de Nice) a mis en évidence pour la première fois en laboratoire la formation de molécules organiques de la famille des sucres à partir de glaces similaires à celles présentes dans les nuages denses du milieu interstellaire, à partir desquels se forment étoiles et planètes [1]. Ils ont pour cela soumis ces glaces à une irradiation ultraviolette et à des conditions physiques analogues à celles du milieu interstellaire, milieu à partir duquel se forment étoiles et planètes. Ces résultats, qui décrivent des processus possiblement universels, sont majeurs dans la quête des origines puisque les sucres sont des précurseurs des ribonucléotides, briques élémentaires de la vie, entrant dans la composition de l'ARN.

• Source : CNRS, 12/01/2015.
 [1] de Marcellus P., Meinert C., Myrgorodska I., Nahon L., Buhse T., Le Sergeant d'Hendecourt L., Meierhenrich U.J., Aldehydes and sugars from evolved precometary ice analogues: importance of ices in astrochemical and prebiotic evolution, *PNAS*, 2015, 112, p. 965.

Des plastiques en remplacement du graphène ?



La structure électronique des nouveaux polymères conjugués 2D est très similaire à celle du graphène, mais peut être modulée en changeant les liaisons chimiques dans le réseau. © CNRS/Institute of Materials Jean Rouxel.

Depuis la découverte du graphène en 2004, les chercheurs n'ont cessé de lui trouver de nouvelles propriétés qui pourraient lui valoir de nombreuses applications en nanoélectronique. Cependant, ses propriétés électroniques ne sont pas encore totalement optimisées pour ces applications. Une équipe de l'Institut des Matériaux Jean Rouxel vient de découvrir une nouvelle famille de matériaux stratifiés, comme le graphène, mais constitués de « polymères conjugués » [1]. Contrairement aux plastiques standards qui sont isolants,

ces polymères conduisent l'électricité le long des « spaghettis » emmêlés qui composent leur structure. Grâce à des simulations numériques, le groupe de Nantes a montré que lorsque ces chaînes de carbones sont reliées entre elles par des connecteurs chimiques conducteurs, les atomes forment une structure plane dite « nid d'abeilles » qui se comporte comme un feuillet de graphène. Mais contrairement à celui-ci, les propriétés de ces nouveaux matériaux peuvent être très simplement modulées en changeant la composition chimique des chaînes de polymères.

Une vaste gamme de polymères est ainsi accessible et il est possible d'envisager pour eux de nouvelles propriétés en les rendant par exemple sensibles à la lumière, plus acides, ou même en accélérant ou ralentissant le courant électrique qu'ils conduisent. Ces plans en « nid d'abeilles » devront aussi garder leurs propriétés lorsqu'ils sont empilés les uns sur les autres, ce qui n'est pas le cas actuellement pour le graphène. Même si ces prévisions ne sont encore que le résultat des simulations, les chercheurs collaborent activement avec des équipes de chimistes allemands pour la synthèse de cette nouvelle famille de matériaux uniques, plastiques bidimensionnels conducteurs, qui pourraient remplacer le graphène.

• Source : CNRS, 03/02/2015.
 [1] Adjizian J.-J., Briddon P., Humbert B., Duvail J.-L., Wagner P., Adda C., Ewels C., Dirac cones in two-dimensional conjugated polymer networks, *Nat. Commun.*, 2014, 5 : art. 5842, doi 10.1038/ncomms6842.

Industrie

Faits et chiffres de l'industrie chimique européenne

Le Cefic, Conseil européen de l'industrie chimique, vient de publier son rapport 2014*. Il fournit une analyse des dernières tendances de la concurrence dans l'industrie chimique européenne et les informations les plus à jour sur la base des données actuellement disponibles pour ce secteur qui produit 16,7 % des produits chimiques du monde, emploie 1,2 million de personnes et contribue pour 527 G€ à l'économie de l'Union européenne.

Le document de 54 pages montre comment l'industrie chimique européenne apporte une contribution significative aux exportations nettes de l'UE. C'est l'une des industries les plus internationales, compétitives et prospères de l'Union européenne, liée à un large champ d'activités de transformation et

de fabrication et fournissant pratiquement tous les secteurs de l'économie.

* <http://fr.zone-secure.net/13451/106811>

L'industrie chimique en France maintient sa croissance

Sur les neuf premiers mois de 2014, l'industrie chimique a profité notamment d'une amélioration de ses débouchés, en particulier dans le secteur automobile européen, et l'Union des Industries Chimiques (UIC) a revu en conséquence la croissance à la hausse avec **+ 1,9 % en volume attendu pour 2014** (contre + 1,3 % – comme en 2013 – annoncé précédemment) et table sur une croissance quasi similaire pour 2015.

La progression de la demande intérieure est faible mais le solde commercial à l'international est en hausse. Si les industriels de la chimie en France se félicitent de la baisse de l'euro et des prix du pétrole, ils restent exposés à la situation internationale (concurrence accrue de l'Asie et des États-Unis, situation incertaine en Russie...) et au ralentissement économique de leurs deux premiers clients européens, l'Allemagne et l'Italie. « *L'industrie chimique en France continue à faire preuve de dynamisme et de réactivité dans un contexte national et européen qui reste difficile* », a déclaré Philippe Goebel, président de l'UIC, dans un communiqué.

• Source : UIC, 27/11/2014, [www.uic.fr/Actualites-et-publications/Actualites/Communication/ Dans-un-contexte-europeen-difficile-l-industrie-chimique-en-France-maintient-sa-croissance](http://www.uic.fr/Actualites-et-publications/Actualites/Communication/Dans-un-contexte-europeen-difficile-l-industrie-chimique-en-France-maintient-sa-croissance)

Arkema a finalisé le rachat de Bostik

Après des négociations menées depuis septembre dernier, Arkema a finalisé le 2 février l'acquisition de Bostik (filiale de Total), le n° 3 mondial des adhésifs, un marché en croissance régulière. Le groupe franchit ainsi une nouvelle étape majeure de son développement et

confirme son ambition de devenir un leader mondial de la chimie de spécialités. Bostik, qui constituera une nouvelle « Business Unit » du pôle Matériaux haute performance, occupe des positions de leader sur la majorité de ses marchés, dispose de marques et de technologies mondialement reconnues (Sader, Quelyd...) et réalise un chiffre d'affaires d'environ 1,5 milliard d'euros avec 4 900 collaborateurs dans plus de 40 pays.

Avec cette acquisition, Arkema renforce son profil et sa résistance aux évolutions de l'environnement économique. Le nouvel ensemble réalise un chiffre d'affaires d'environ 7,6 milliards d'euros et emploie près de 19 000 collaborateurs dans le monde.

• Source : Arkema, 03/02/2015.

Anellotech, IFPEN et Axens s'associent dans la chimie du végétal

Anellotech, IFP Énergies nouvelles et Axens ont annoncé une alliance stratégique pour développer et commercialiser une nouvelle technologie de production d'aromatiques biosourcés (benzène, toluène et paraxylène), utilisant le procédé Anellotech de pyrolyse catalytique rapide (CFP) à partir de biomasse non alimentaire (résidus agricoles, déchets forestiers, cultures dédiées...). Cette technologie repose sur le procédé innovant CFP d'Anellotech, issu des travaux de l'Université du Massachusetts-Amherst, et sur le procédé Axens d'hydrotraitement des effluents de pyrolyse. Elle permettra de produire dans des unités de grande capacité des composés bioaromatiques purifiés à un coût très attractif par rapport aux voies issues du pétrole, tout en minimisant la consommation d'énergie et les émissions de CO₂. Ces molécules biosourcées pourront être utilisées comme matières premières dans la production

de biens de consommation tels que bouteilles plastiques, vêtements, tapis, pièces automobiles, ainsi que d'autres produits industriels de consommation courante.

Au sein de l'alliance, Anellotech réalisera les travaux de R & D sur le site de Pearl River, IFPEN se concentrera sur la mise à l'échelle industrielle du procédé et les études hydrodynamiques sur son site de Lyon, et Axens finalisera le développement et réalisera l'ingénierie de base d'une unité industrielle de référence en vue de la commercialisation de la technologie dont la mise sur le marché est prévue en 2019.

• Source : IFPEN, 19/01/2015.

Fermentalg se déploie dans la chimie verte

Après avoir établi la preuve industrielle du concept de sa technologie brevetée de bioproduction d'huiles à partir de microalgues et lancé la construction de sa première unité de production pour le marché de la nutrition, Fermentalg franchit une nouvelle étape et lance Trans'Alg, un programme collaboratif de 31,2 M€ sur cinq ans associant Arkema, Condat, Soprema et d'autres industriels ainsi que des laboratoires partenaires (CEA-LCPV, CNRS-Bioteam ICPEES et l'ITERG) pour industrialiser la production de substituts aux produits pétroliers destinés aux marchés de la chimie et des carburants.

Le programme Trans'Alg a pour objectif la production massive de matières premières de substitution aux produits pétroliers à bas prix (1 à 5 €/kg). Ces matières issues de la valorisation de substrats (vinasses viticoles et de la canne à sucre, liqueurs rouges de l'industrie papetière) permettent de cibler de nombreuses applications dans les bioplastiques, plastifiants, polyols, lubrifiants industriels, mousses d'isolation thermique, carburants, etc.

Trans'Alg a été labellisé par les pôles de compétitivité Axelera (chimie et

L'INC et le RJ-SCF accompagnent les candidats chimistes à « Ma thèse en 180 secondes »



Le CNRS et la Conférence des présidents d'université (CPU) organisent dans toute la France la seconde édition du concours « Ma thèse en 180 secondes »*. Faire comprendre des années de recherche en trois minutes et au plus grand nombre, tel est le défi lancé aux jeunes doctorants. Ce coup de projecteur sur les jeunes chercheurs les invitera à développer leurs compétences en communication, mais permettra aussi de montrer le dynamisme de la recherche française.

Cette année, l'Institut de chimie (INC) du CNRS et le Réseau des Jeunes de la Société Chimique de France (RJ-SCF) s'associent pour accompagner les candidats chimistes** ! À l'issue des sélections locales, les meilleurs candidats s'affronteront le 3 juin 2015 à Nancy au cours de la finale nationale. Les trois gagnants auront ensuite le privilège de concourir à la finale internationale qui se tiendra en octobre 2015 à Paris.

* <http://mt180.fr>

** Contact : rj-scf@societechimiquedefrance.fr

Chemical World Tour 2015 : l'heure est venue de... voter !



Pour cette 4^e édition du Chemical World Tour, organisée par la Fondation de la Maison de la Chimie et l'Union des Industries Chimiques (UIC), six binômes d'étudiants composés d'un chimiste et d'un journaliste (IEJ Paris ou ESJ Lille), sélectionnés en octobre dernier au terme de deux jours de casting, sont partis caméra au poing à travers le monde à la rencontre de **l'industrie chimique au service de la transition énergétique**. Ils ont réalisé des vidéos qui permettent de comprendre les innovations découvertes :

- *Des batteries au lithium plus puissantes* : Anna (ECPM Strasbourg) et Axel sont partis en Chine chez Arkema.
- *Construction durable et efficacité énergétique*, avec Marie (Univ. de Strasbourg) et William chez BASF en France et en Allemagne.
- *Le plastique qui recycle le CO₂* : Esteban (DUT Strasbourg) et Marie à la rencontre de Bayer en Allemagne.
- *Des voitures plus légères et plus sobres*, chez Dow en Suisse, France et Allemagne avec Sylvain (ENSGTI Pau) et Tina.
- *L'hydrogène qui valorise les énergies renouvelables* : Hady (ENSIC Nancy) et Marion se sont rendus en France et en Grande-Bretagne chez Mc Phy.
- *Sur les ailes de l'avion solaire* pour Pierre (ENSCL Lille) et Fleur, en Suisse et en Italie chez Solvay.

À votre tour de découvrir ces six innovations et de voter jusqu'au 15 mars pour votre reportage favori !
www.chemicalworldtour.fr/concours-cwt

environnement), Energivie (maîtrise de l'énergie), Trimatec (technologies propres et innovantes au service de l'industrie), Xylofutur (innovation pour la filière forêt-bois-papier française) et le pôle Mer (économie maritime et littorale).

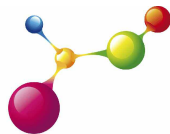
Cette initiative s'inscrit dans l'ambition des pouvoirs publics de favoriser l'émergence de solutions industrielles compétitives capables d'accélérer la transition énergétique de la France. La chimie verte fait ainsi partie des sept ambitions stratégiques du pays fixées par la Commission Innovation 2030 et des priorités du Programme d'investissements d'avenir (PIA) porté par le Commissariat général à l'investissement (CGI).

• Source : Fermentalg, 20/01/2015.

Enseignement et formation

La FGL accueille une 20^e école

**Fédération
Gay-Lussac**



L'École Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Poitiers (ENSI Poitiers) a intégré la Fédération Gay-Lussac, mettant à la disposition du réseau son expertise dans les domaines de l'énergie, de

l'eau et du génie civil. Les élèves diplômés de cette école s'orientent principalement vers les industries de l'environnement (eau, air, déchets, sols, bruits, énergies renouvelables), du bâtiment (gestion et maintenance, acoustique, éclairage, thermique, climatisation), des travaux publics et infrastructures (matériaux naturels, travaux routiers, fondations, travaux souterrains, géotechnique). L'arrivée d'une 20^e école à la Fédération Gay-Lussac, qui regroupe des écoles françaises de chimie et de génie chimique, permettra de multiplier les synergies et les complémentarités entre les programmes de formation et de recherche et de favoriser les échanges inter-écoles avec de nouvelles options offertes par l'ENSI Poitiers.

• Source : FGL, 21/01/2015.

Tableau périodique illustré



La première édition (2009) avait été largement diffusée (15 000 exemplaires pour la version dépliant et près de 3 000 affiches). Depuis cette date, plusieurs éléments ont été « baptisés » : le copernicium (112), le flerovium (114) et le livermorium (116). Le tableau périodique des métiers de la chimie*, à destination des jeunes, a donc été réédité en incluant les derniers éléments découverts.

Plébiscité par les enseignants et les jeunes, il présente la particularité de montrer un certain nombre d'applications concrètes réalisées à partir des éléments chimiques ou de leurs composés. L'élève peut ainsi découvrir quels sont les éléments de base de bons nombres d'objets créés par l'industrie.

* www.lesmetiersdelachimie.com/Actualites/Pedagogie/Tableau-periodique-de-Mendeleiev-illustre

Chimie et société

BASF lance un programme participatif pour ses 150 ans

À l'occasion de ses 150 ans, BASF, très implantée en France, lance un vaste programme de R & D qui s'appuie sur une communication interactive, Creator Space™. Son objectif ? Échanger et partager points de vue et idées avec la communauté on line sur trois grandes thématiques qui conditionnent notre avenir : l'alimentation, les énergies intelligentes et la vie en ville.

Il s'agit pour BASF, en partenariat avec plusieurs grands industriels, de continuer, voire accélérer les processus d'innovation et répondre aux grands enjeux grâce aux solutions d'une chimie durable. BASF mise sur la co-création, au niveau mondial et maintenant français, avec ses clients, les organismes de recherche, les universités et des experts externes. Ces derniers pourront ainsi répondre à vos questions.

Des actions sont également menées en direction des jeunes (niveau primaire) par des ateliers spécialement conçus pour les familiariser avec la chimie. Une « Journée découverte » propose aux entreprises qui entretiennent des relations étroites avec l'Allemagne (berceau et siège de BASF) d'ouvrir leurs portes à des élèves de la 6^e à la terminale. D'autre part, pour favoriser davantage encore l'emploi des 16-26 ans, une convention de partenariat liant BASF France et l'Office franco-allemand pour la jeunesse leur facilitera l'accès au monde professionnel et au contexte international.

• Source : BASF, 04/02/2015.

* www.creator-space.basf.com

Un complément de brèves vous attend sur le site de la revue www.lactualitechimique.org, page liée à la rubrique « En bref » du sommaire de ce numéro. Et n'oubliez pas les « Actualités web » du site, régulièrement alimentées.

Livres



Le marketing de la peur
Ondes, pesticides, pilule, aspartame...
Agir et communiquer pour redonner confiance

S. Michels
 206 p., 22 €
 Eyrolles, 2014

Voilà un livre qu'on aimerait avoir écrit, et à défaut dont on devrait reprendre de temps à autre la lecture, lorsque le besoin d'exister se conjugue avec celui d'avoir peur. Des chapitres courts comme celui sur l'aspartame, dont nous continuons à avoir peur, ou le DDT – qu'il aurait peut-être suffi de réglementer pour éviter les millions de morts du paludisme depuis son interdiction – et autres pesticides, perturbateurs endocriniens, OGM, ondes, etc., jusqu'à refuser de voir que ces peurs nous préparent un monde peu fréquentable : la résistance des bactéries aux antibiotiques (fléau gravissime comme en conviennent les politiques de tous les États), le possible retour des grandes famines, les futurs problèmes énergétiques...

Que faire ? Accepter que le rôle du scientifique soit de se confronter, quelle que soit sa discipline, à la complexité du monde, y compris celui que sa créativité lui fait construire par la voie de ses innovations (qui lui ont fait doubler ou même tripler son espérance de vie en bonne santé) ; accepter de contrôler son *hubris* et rester attentif à remettre en question, si nécessaire, ses résultats et ses conclusions ; accepter le débat dans le respect mutuel... Comme l'écrit Serge Michels : « *L'interpellation sur la présence du risque est... un formidable piège sémantique... Et les chercheurs les plus reconnus désertent les médias.* »

« *La pédagogie de la complexité, plutôt que la démagogie de la simplicité* » prône l'auteur dans son livre, après avoir examiné diverses crises récentes, comme le contraceptif de 3^e génération, le caramel tueur (mais uniquement dans les colas), l'amalgame entre les recommandations (raisonnables) faites aux femmes enceintes, aux enfants en bas âge et aux professionnels exposés, et l'image effrayante pour vous et moi qui assimile risque et danger.

Les perturbateurs endocriniens, qui continuent à faire les beaux jours de certaines ONG sont présents dans

TOUT le monde vivant, puisqu'ils sont nécessaires à la reproduction des espèces et donc à leur pérennité. Mangez des fruits et légumes, et vous absorbez des phytostérols naturels qui sont reconnus par nos propres récepteurs ; mangez de la vache bio et vous ingérez ses hormones féminines, etc. Dans les couloirs des ministères « techniques », dans ceux des grandes écoles comme dans les laboratoires courent les mêmes rumeurs : ah, mais les pesticides (2014, l'année des néonicotinoïdes, la nouvelle peste), le bisphénol A (que seule la France interdit dans les contenants alimentaires), l'aspartame (oublié depuis la grande « crise » de 2006).

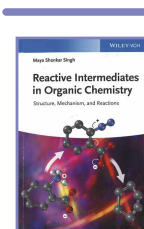
Il ne s'agit en aucune manière pour l'auteur de nier l'utilité, voire l'importance des lanceurs d'alerte et des ONG. Certains lanceurs d'alerte, que l'on doit remercier pour avoir mis l'accent sur des composés dont la toxicité a été avérée, se sont transformés en professionnels du marketing de la peur avec radicalisation concomitante (on est loin du Dr Irène Frachon et de son combat) ; certaines ONG très bien implantées mondialement ont milité pour la mise en place de certifications de l'huile de palme, ou du bois... ; d'autres sont contre tout, *a priori*, sans concessions et jusqu'à l'illégalité, et suffisamment puissantes pour devoir gérer un capital considérable et plusieurs milliers d'employés de tous niveaux à travers le monde ; d'autres (ou les mêmes) se sont spécialisées qui contre les radiofréquences (actuellement contre les antennes, précédemment contre les téléphones mobiles, mais pas contre les objets connectés dont chacun rêve comme marqueur de statut social), qui contre la vaccination, qui contre les pesticides ou les perturbateurs endocriniens...

Toutes ces informations et bien d'autres, vous les trouverez intelligemment présentées, avec dans les marges une phrase de synthèse ou une recommandation. Serge Michels rappelle en conclusion que ne pas répondre n'est probablement pas une bonne solution, souvent prise pour de la dissimulation et même pour un aveu de culpabilité. Ses recommandations, avec quelques exemples de communication « humanisée », s'adressent peut-être plus facilement aux entreprises qu'aux scientifiques individuels que malmènent souvent les médias, notamment dans les émissions « spécialisées » qu'affectionne notre télévision publique.

« Agir et communiquer », le sous-titre de l'ouvrage : oui, tout en s'y étant préparé. Oui pour les entreprises et leurs représentations professionnelles qui ont les moyens de recruter des spécialistes de

la communication positive. Mais attention à ne pas prêter le flanc à des retours de manivelle en croyant qu'expliquer suffit, car l'ignorance des lanceurs de buzz n'est pas toujours ce que l'on croit.

Rose Agnès Jacquesy



Reactive intermediates in organic chemistry
Structure, mechanism, and reactions

M.S. Singh
 275 p., 50 £
 Wiley-VCH, 2014

Ce livre d'enseignement de niveau master aborde le problème des intermédiaires réactionnels en chimie organique : les carbocations, carbanions, radicaux, carbènes et nitrènes, en présentant pour chacun sa synthèse, sa structure et sa réactivité.

Des résumés très intéressants et utiles terminent les cinq grands chapitres ainsi qu'une série limitée volontairement d'une douzaine d'exercices et de problèmes bien choisis, dont on peut regretter l'absence d'éléments de solutions. On y trouve également une bibliographie succincte indiquant les ouvrages de référence ainsi que des publications historiques et quelques articles récents pour illustrer les propriétés de ces espèces. Un glossaire très utile rappelle précisément les principales définitions.

La lecture est agréable, les nombreux schémas des mécanismes réactionnels proposés sont très clairs et la présentation de l'ouvrage est de grande qualité. Quelques remarques particulières maintenant.

Concernant les carbocations, le rappel sur les contrôles thermodynamique et cinétique est trop succinct ; l'étude des carbocations « non classiques » est très intéressante ; l'étude structurale est bien étayée par les données spectrales de RMN ¹H et ¹³C. Les réactions de transposition n'ont pas été oubliées, mais on peut regretter le peu de place de la notion de mécanisme concerté.

Sur les carbanions, les notions de barrières énergétiques d'inversion sont bien introduites, mais il y a cependant une grosse maladresse dans la comparaison des énolates cinétique et thermodynamique (p. 75), et les notions de basicité et de nucléophilie auraient mérité à mon avis un plus grand développement

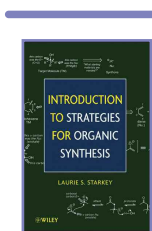
(p. 77). La chiralité des carbanions est très bien présentée.

À propos des radicaux, j'ai bien apprécié le rappel du principe de la RPE pour l'étude structurale ; l'unité du magnéton de Bohr doit être transcrite dans les unités internationales actuellement en vigueur. La stabilité des radicaux est bien illustrée par les interactions orbitales HOMO et SOMO. L'étude de la stéréochimie de réactions radicalaires et l'approche inter- ou intramoléculaire sont présentées avec concision mais avec clarté. Une remarque anecdotique pour un lecteur français : la confusion entre le nom et le prénom de Samir Zard, professeur à l'École Polytechnique (réf. p. 151).

Concernant les carbènes, la nomenclature est utilement rappelée ; les caractères nucléophile, électrophile ou ambivalent sont précisés avec soin ; l'aspect stéréochimique d'addition sur les alcènes est bien illustré. L'étude comparative des carbènes de Schrock ou de Fischer est très intéressante, et un très beau tableau synthétique conclut le chapitre. Pour les nitrènes, le caractère souvent électrophile est bien rappelé, mais on peut regretter l'absence de tout argument orbitalaire dans les transpositions. Enfin pour les arynes, un bon tableau synthétique rappelle les synthèses du benzyne et la régiochimie est bien expliquée. Une étourderie est à signaler au schéma 7-34 !

En conclusion, cet ouvrage qui fait bien le tour des notions et des réactions importantes sur les intermédiaires des réactions de chimie organique sera très utile aux étudiants pour compléter un cours ou se faire une idée assez précise sur un intermédiaire particulier.

Jean-Pierre Foulon



Introduction to strategies for organic synthesis

L.S. Starkey (ed.)
340 p., 33,50 £
Wiley, 2012

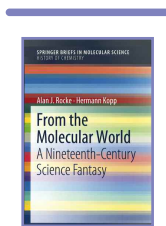
Cet ouvrage, disponible en version papier ou électronique, est destiné aux étudiants en chimie organique intéressés par la recherche et qui désirent se spécialiser dans ce domaine. Il est divisé en sept chapitres couvrant les fondamentaux de la chimie organique : principes des réactions, synthèses des

molécules mono- et bifonctionnelles, synthèses des molécules aromatiques et cycliques, contrôle de la stéréochimie, rétrosynthèse et groupes protecteurs.

Dans chaque partie, les mécanismes réactionnels mis en jeu sont revus et expliqués très simplement. Ce livre apprend, à partir d'une analyse des groupes fonctionnels présents et de l'étude des disconnexions possibles, comment concevoir une voie de synthèse efficace. Il présente aussi l'avantage de proposer en fin de chapitre des problèmes permettant à l'étudiant de se tester (300 au total, avec solutions).

Son intérêt principal, outre qu'il est concis et très clair, est de combler un vide entre les ouvrages de base de chimie organique et les ouvrages décrivant des synthèses complexes conçues par des chimistes expérimentés de haut niveau. Il est à conseiller à toute personne ayant déjà acquis les bases de la chimie organique désireuse de s'orienter vers la synthèse de molécules organiques complexes.

Jean-Marc Paris



From the molecular world A nineteenth-century science fantasy

A.J. Rocke, H. Kopp
105 p., 41,64 €
Springer, 2012

Ce petit livre d'histoire de la chimie, édité dans la collection Springer Briefs in Molecular Science, est en fait un étonnant double recueil, signé de deux auteurs, mais écrivant à 130 années d'écart ! Alan J. Rocke est un historien moderne, enseignant depuis 1978 à la Case Western Reserve University de Cleveland (Ohio), qui dans une introduction de 27 pages analyse le texte d'Hermann Kopp (1817-1892), *Aus der Molecular Welt*, édité à Darmstadt et écrit en 1882 comme un cadeau surprise destiné à son ami Robert Bunsen (1811-1899) pour son 71^e anniversaire. A.J. Rocke a traduit en anglais, abondamment annoté et proposé des titres de paragraphes pour structurer ce texte qui n'en comportait pas.

L'introduction de Rocke nous permet, à travers une courte biographie de Kopp et les circonstances de l'écriture de son texte, de plonger dans le milieu de la chimie allemande au XIX^e siècle et de ses débats. Par exemple, L. Gmelin, qui fut professeur de Kopp à Heidelberg,

parvient dans une réunion de 1838 à convaincre quelques collègues plus jeunes, dont J. von Liebig, de ne plus perdre leur temps avec le système des hypothétiques poids atomiques mais de revenir aux équivalents. Rocke explique comment Kopp, de la première (1857) à la deuxième édition (1863) de son livre sur la chimie théorique, a évolué et adopte la nouvelle formulation moléculaire, les poids atomiques et les liaisons entre atomes d'A. Williamson et A. Kekulé, qui fut aussi l'élève de Kopp. *Aus der Molecular Welt* fut d'abord édité à titre privé juste pour Bunsen et une poignée d'amis, sans auteur sur la couverture mais avec seulement les initiales H.K. en signature de préface. Il est vrai que cette *Science Fantasy*, donnée comme sous-titre par Rocke, s'écartait suffisamment du style académique des manuels pour inciter Kopp à rester presque anonyme. Mais ses amis l'ont tellement appréciée – Kekulé la qualifie de « *magnifique et charmante* », présentant la « *science authentique sur un ton plein d'humour* » – qu'ils regrettent une diffusion si limitée et incitent Kopp à la publier largement, ce qui sera fait aussitôt, même si l'auteur n'apparaîtra sur la couverture que dans l'édition suivante de 1886.

Avec ce style très novateur de description de la chimie, entrecoupé de vers de Goethe et autres, Kopp imagine un *aerarium*, homologue du fameux aquarium de Naples qu'il visite avec ses amis pendant leurs vacances italiennes. Un exemple très résumé de ce style serait : « *Dans l'un des compartiments – pour autant que l'on puisse dire en les regardant – [...] les atomes d'hydrogène dansent en couple en se tenant par les deux mains... et en tournant l'un autour de l'autre... comme dans une danse raffinée autrichienne... Mais ces molécules, se déplaçant en ligne droite, se choquent lorsqu'elles se rencontrent sans jamais s'excuser...* » Plus loin, les conceptions anciennes et nouvelles des liaisons entre atomes différents s'affrontent. Pour « *le carbone à quatre mains, [...] il peut les tendre à quatre atomes d'hydrogène (CH₄)... ou par deux à deux atomes d'oxygène (CO₂)* ». Mais pour CO, « *deux des mains libres du carbone s'unissent ensemble [...]* ». Ou bien, pour le benzène, faisant allusion au modèle de Kekulé : « *six atomes de carbone avec leurs petites faces noires forment une ronde moléculaire en se tenant chacun à ses deux voisins par une ou deux mains, la quatrième entraînant un atome d'hydrogène derrière elle... Comme ils sont rapides et agiles ! [...] avec une vitesse incroyable, sans jamais cesser de se tenir, à droite, à gauche et en arrière, même dans ce*

mouvement supplémentaire d'ensemble que la molécule exécute... » Kopp aime aussi à visiter le cirque et ses acrobates. Il y voit la molécule d'acide acétique, où « le carbone, le dos bien calé sur la piste, soutient dans les airs d'un côté un atome d'oxygène auquel est suspendu un hydrogène, de l'autre un oxygène et aussi un groupe comprenant un carbone uni à trois atomes d'hydrogène... »

On voit qu'Hermann Kopp, bien avant l'invention du cinéma et du dessin animé, s'amuse à décrire pour son ami Bunsen ses atomes comme de petits personnages en perpétuel mouvement, regroupements en molécules et échanges ou dissociations dans les réactions ou sous l'influence de la température, tout en respectant les concepts de l'époque. Nous découvrons, sous l'image caricaturale d'un très sérieux professeur allemand, celle d'un vulgarisateur moderne et plein d'humour il y a 130 ans !

Jacqueline Belloni



Chimie des polymères Exercices et problèmes corrigés

T. Hamaide, L. Fontaine, J.-L. Six
578 p., 55 €
Tec & Doc, Lavoisier 2014

Ce livre est un ouvrage d'enseignement dans la tradition de ceux que produit la commission Enseignement du Groupe Français des Polymères et est destiné aux étudiants en licence, master et écoles d'ingénieurs. Il comporte douze chapitres et deux annexes de figures représentant les monomères et réactifs.

Du point de vue de la structure, les polymères ne sont pas des molécules simples mais des mélanges de macromolécules, composés d'un même motif répétitif, dont les masses molaires sont différentes et réparties autour d'une valeur moyenne. Il en découle que les caractérisations et l'analyse des propriétés ont nécessité des concepts et méthodes spécifiques et c'est ce qu'enseigne cet ouvrage.

Le premier chapitre est consacré à la définition des masses molaires moyennes et degrés de polymérisation et à toutes les notions utilisées pour définir les polymères puis aux méthodes pour les caractériser. Des exemples sont pris dans différentes familles chimiques avec comparaison des différentes méthodes disponibles.

Les bases des méthodes de caractérisation étant expliquées, les auteurs montrent comment les utiliser pour chaque type de

polymérisation dans les chapitres suivants. Les polymérisations anionique et cationique sont traitées dans les chapitres 2 et 3. On y explique les problèmes posés par les amorceurs et les solvants. Les aspects mécanistiques, cinétiques et, bien entendu, analytiques sont traités pour la plupart des monomères utilisables par ces procédés.

Le chapitre 4 montre les possibilités de la copolymérisation de différents monomères par voie ionique avec l'obtention de copolymères à blocs, ce qui était l'apanage de ces méthodes avant l'introduction de la polymérisation radicalaire contrôlée (j'ai appris dans ce livre que l'on devait maintenant parler de « polymérisation radicalaire par désactivation réversible », dont acte !). Le chapitre 5 discute les aspects généraux de la polymérisation (amorçage, cinétique, réaction de transfert) et des structures des polymères obtenus (notions de microstructures). Le chapitre 6 est consacré aux caractérisations des masses et du rôle des réactions de transferts qui sont des phénomènes importants en chimie radicalaire. Le chapitre 7 étudie les copolymères statistiques obtenus par voie radicalaire qui ont (si mes souvenirs sont bons) donné des cauchemars à plus d'un, en raison des dérives de compositions dues aux rapports de réactivité des monomères en compétition. Le chapitre 8 permet en une quarantaine de pages d'avoir une excellente vision des différents aspects de la polymérisation radicalaire contrôlée ; on y apprend les différentes méthodes et les réactifs qui permettent la désactivation réversible, et les exemples donnés montrent les possibilités qu'offre cette nouvelle voie. La partie dédiée à la polymérisation radicalaire s'achève avec le chapitre 9 dans lequel sont traités quelques exemples de polymérisation du styrène en suspension, du chlorure de vinyle en

masse et deux cas de copolymérisation montrant comment gouverner les propriétés d'un matériau.

Les chapitres 10 et 11 abordent la polymérisation par étapes : les polymères linéaires et réticulés sont traités sous les angles chimiques, cinétiques et caractérisation. Les théories de gélification et vitrification sont discutées pour les systèmes réticulés.

Le dernier chapitre traite de problématiques industrielles dans la polymérisation par étapes dans les familles de polyamides, polyesters, polyuréthanes, polycarbonates et polyimides, les auteurs montrant comment gouverner les propriétés par le contrôle de la synthèse.

La première impression en parcourant ce livre est l'importance et la qualité pédagogique du travail des auteurs : les thèmes sont documentés, tous les sujets sont traités sous forme de problème, et le lecteur est guidé pour arriver à la solution. La présentation est en outre excellente et les schémas, graphiques et tableaux très lisibles.

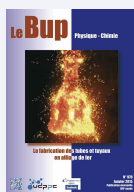
Il est d'usage dans un exercice de recension de faire quelques remarques ; peut-être une suggestion pour la prochaine édition : on rencontre certes la RMN dans les différents chapitres, mais cette technique pourrait être discutée d'une manière plus générale dans le premier car elle joue un rôle de plus en plus important dans les caractérisations des masses et des structures.

Ce livre a sa place dans toutes les bibliothèques des laboratoires de recherche universitaires car les étudiants en thèse ont, en fonction de leur cursus, toujours quelques lacunes, mais il a aussi sa place dans le monde industriel car c'est un outil de base pouvant servir pour la formation continue des personnels et je lui souhaite le plus grand succès.

Bernard Sillion

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° 970 (janvier 2015)

- Les chantiers en cours et les actions de l'association, par V. Parbelle.
- La glisse à Sotchi, par M.-T. Lehoucq.
- La fabrication des tubes et tuyaux en alliage de fer, par J.-P. Michel, P. Alexandre et C. Linne.
- L'acide 4-(4-carboxyphényl) benzoïque, par L. Solé-Violan et B. Devallez.
- Les encres invisibles : la révélation, par J. Piard, P.-A. Payard, A. Siard, S. Delacroix, N. Duchemin et J.-P. Placial.
- Réflexions autour de la notion de concept, par D. Ducourant.
- Fiches « Un point sur » 19 à 21 (co-publication avec *L'Act. Chim.*)

À noter que depuis janvier 2015, le *Bulletin* paraît désormais sous version électronique tous les mois et sous forme papier tous les trimestres.

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

13 mars 2015

FFC

Wine track 2015

Beaune

Thème : Traçabilité-authenticité-intégrité des vins et spiritueux.

- <http://chimie-experts.org/Manifestations/Manifestations-a-venir>

17 mars 2015



Journée de printemps DCO 2015

Paris

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

17-18 mars 2015

FFC

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.

- www.jirec.fr

2 avril 2015



Atelier « Électrochimie et catalyse »

Paris

- Anny.Jutand@ens.fr

8-9 avril 2015

Plant based summit

European conference and exhibition for biobased solutions

Lille

- <http://plantbasedsummit.com>

15 avril 2015

Journée nationale de l'ingénieur

Paris

- www.iesf-jni.org

22 avril 2015



24^e Journée de la chimie SCF-PACA 2015

Toulon

- www.journee-chimie-paca.fr/JCPaca_2015.html

26-30 avril 2015



EuroFillers & Polymer blends 2015

Montpellier

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

27-28 avril 2015

« Chimie et défis énergétiques »

3^e Journées « The Chemical Browsers »

Montpellier

- communication@enscm.fr

20-22 mai 2015



EST 2015

Energy science technology conference

Karlsruhe (Allemagne)

- www.est-conference.com/en/home/homepage.jsp

26-29 mai 2015



Gecom-Concoord 2015

Groupe d'études en chimie organométallique-Concertation en chimie de coordination

Ste-Foy-lès-Lyon

- <http://gecom-concoord2015.univ-lyon1.fr>

27-30 mai 2015



Chimie & Terroir

Avignon

- www.maisondelachimie.asso.fr/chimiesociete

3-5 juin 2015



RNJP 2015

Rencontres nationales des jeunes polyméristes

La Grande Motte

- <http://rnjp2015.enscm.fr>

7-11 juin 2015

Bioheterocycles 2015

XVI International conference on heterocycles in bioorganic chemistry

Metz

- www.ldorganisation.com/v2/products-list.php?langue=english&cle_menus=1159438186

14-18 juin 2015



ISOS 2015

International summer school on organic synthesis « A. Corbella »

Gargnano (Italie)

- www.corbellasummerschool.unimi.it

14-19 juin 2015



ICHAC-11

11th International conference on heteroatom chemistry

Caen

- www.ichac-11.com

15-17 juin 2015



Journées de formulation

Rouen

Thème : Les polymères dans les formulations.

- www.gfp.asso.fr/events/stage-pedagogique-du-gfp-polymeres-dans-les-formulations

28 juin-2 juillet 2015



OMCOS 18

18th International symposium on organometallic chemistry directed towards organic synthesis

Barcelone (Espagne)

- www.omcos2015.com

1-3 juillet 2015

FFC

RICT 2015

51st International conference on medicinal chemistry

Avignon

- www.ldorganisation.com/v2/produits.php?langue=english&cle_menus=1238915913

5-9 juillet 2015



EuCOMC XXI

International conference on organometallic chemistry

Bratislava (Slovaquie)

- www.eucomcxi.eu

12-16 juillet 2015



ESOC 2015

9th European symposium of organic chemistry

Lisbonne (Portugal)

- <http://esocix.eventos.chemistry.pt>

20-23 juillet 2015

Synthesis in organic chemistry 24th International symposium

Cambridge (Royaume-Uni)

- www.rsc.org/conferencesandevents/rscconferences/organic_synthesis_24/index.asp

23-28 août 2015



GECO 2015

Groupe d'étude de chimie organique

Nant

- <http://geco56.sciencesconf.org>

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

Prix France-Chine 2014/2015

À la suite de la signature en octobre 2013 de la convention entre la Chinese Chemical Society (CCS) et la SCF instaurant un prix binational, le Prix Chine-France, attribué par la CCS, a été décerné en août 2014 à **Pierre H. Dixneuf**, qui l'a reçu le 19 janvier dernier lors de sa visite à Pékin, dans le cadre de sa tournée de conférences qui l'a amené à Tianjin et Shanghai.

Pour sa part, la SCF vient d'attribuer le Prix France-Chine à **Shi-Gang Sun**, professeur à l'Université Xiamen et directeur du State Key Laboratory of Physical Chemistry of Solid Surfaces. Spécialiste de l'électrochimie interfaciale, il a effectué son DEA, puis soutenu en 1986 son doctorat ès sciences à l'Université Pierre et Marie Curie. Le prix lui sera remis par le président Homolle lors de la cérémonie solennelle de remise des prix de la SCF.

Remise des prix SCF et des diplômes de « Membres distingués » 2014

La remise des prix 2014 de la SCF, à savoir les Grands Prix Joseph-Achille Le Bel et Pierre Süe et les Prix binationaux franco-allemand, franco-chinois et franco-espagnol, aura lieu à **Paris le 21 mai 2015** (9 h-17 h). Cette cérémonie solennelle sera associée à la remise des diplômes de Membres distingués de la SCF aux quarante récipiendaires de la promotion 2014. Le programme de la journée comportera une présentation de la section régionale organisatrice et les interventions des six lauréats : Matthias Beller, Michel Ephritikhine, Max Malacria, Nazario Martin, Claude Mirodatos et Shi-Gang Sun.

5^e Colloque « De la recherche à l'enseignement »

Retenez dès à présent la date du **samedi 12 septembre 2015** !

La 5^e édition du colloque « De la recherche à l'enseignement », co-organisé par la SCF, l'Union des Professeurs de Physique et Chimie et l'Union des Professeurs de Spéciales, et animé par Thomas Barilero, Mathieu Emond et Rémi Le Roux, se tiendra à l'École Nationale Supérieure de Chimie Paris-ParisTech (9 h 30-17 h 30) et vous permettra d'écouter les conférences de :

- **Pierre Braunstein** (Laboratoire de Chimie de Coordination, Université de Strasbourg), *Prix Pierre Süe 2013 de la SCF* (chimie de coordination, chimie organométallique, catalyse) ;
- **Géraldine Dantelle** (Groupe Nano-Optique et Forces, Institut Néel, Grenoble), *Médaille de bronze 2014 du CNRS* (nanomatériaux, applications en optique, photovoltaïque) ;
- **Odile Eisenstein** (Groupe Chimie théorique, Méthodologies, Modélisation, Institut Charles Gerhardt, Montpellier), *Académicienne de l'année 2013* (modélisation, chimie organométallique) ;
- **Uwe Meierhenrich** (Équipe Arômes Parfums Synthèse et Modélisation, Institut de chimie de Nice), *responsable de l'expérience COSAC embarquée à bord de l'atterrisseur Philae* (chimie organique, chimie analytique, chiralité, Philae) ;
- **Renaud Nicolaÿ** (Laboratoire Matière molle et Chimie, ESPCI-ParisTech, *Médaille de bronze 2014 du CNRS* (chimie physique, matière molle, matériaux) ;
- **Serge Palacin** (UMR Nanosciences et Innovation pour les Matériaux, la Biomédecine et l'Énergie, CEA Saclay), *Prix Jaffé de l'Institut de France 2014* (chimie physique, matériaux).

• Pour en savoir plus : colloqueER@societechimiquedefrance.fr

Le Bureau de la SCF

Prix des divisions 2014

Chimie organique



• Yannick Landais

Après ses études universitaires à Angers et au Mans et un DEA à l'Université d'Orsay, Yannick Landais réalise sa thèse dans les laboratoires de l'Université du Maine sur les couplages oxydants et la synthèse de lignanes de la famille des stéganacines, sous la direction de Jean-Pierre Robin, et obtient son doctorat de l'Université Paris XI (Orsay) en 1988. Une bourse de l'Union européenne lui permet de rejoindre l'Université de Cambridge et le laboratoire du professeur Ian Fleming où il consacre deux années (1988-1990) à l'étude de la stéréochimie des réactions de silyl-cupration d'allènes et à des recherches sur

l'origine du stéréocontrôle dans les processus SE2". En 1990, il est recruté comme maître-assistant à l'Université de Lausanne où il débute une recherche indépendante sur la chimie des composés organiques du silicium. Il s'intéresse notamment aux réactions d'insertion de métaux-carbénoides dans la liaison Si-H et à l'influence du silicium dans le stéréocontrôle-1,2 et 1,3 lors de processus d'additions électrophiles sur des allyl- et homoallylsilanes chiraux. Il soutient son habilitation à diriger des recherches sur ces diverses études auprès de l'Université Paris XI en 1994. Il débute ensuite des travaux sur les processus de désymétrisation de diènes silylés cycliques, ouvrant une nouvelle voie d'accès à des précurseurs de mimes de sucres, inhibiteurs de glycosidases. Pour ces recherches, la Société Suisse de Chimie lui décerne le prix Werner en 1997. En septembre de la même année, il est nommé professeur à

l'Université Bordeaux 1 et rejoint le Laboratoire de Chimie Organique et Organométallique (LCOO) où il s'intéresse alors au contrôle de la régio-sélectivité dans les réactions de Birch alkylante de biaryles et développe une stratégie de synthèse (nommée BRAD pour « birch reductive alkylation-desymmetrization ») couplant cette dernière à des processus de désymétrisation. Cette approche offre un accès unifié à plusieurs intermédiaires dans la synthèse d'alcaloïdes de type morphine, strychnine ou crinine. Nommé membre junior de l'Institut Universitaire de France en 2000, il aborde à cette époque la chimie radicalaire, en collaborant notamment avec P. Renaud de l'Université de Berne sur les problèmes de diastérocontrôle dans la réaction de carboazidation radicalaire d'allylsilanes. Sa contribution dans le domaine a récemment été étendue à l'étude de réactifs précurseurs de radicaux silylés et au développement de processus de

Vers une réduction de l'inventaire des déchets nucléaires

La loi votée le 28 juin 2006 délivre deux grands principes pour la gestion des déchets nucléaires « à haute activité et à vie longue » :

- réduire le « terme source » (volume et nocivité des déchets finaux) autant que cela est raisonnablement possible, notamment par une politique de recyclage ;
- confiner ces déchets finaux dans des matrices durables et envisager de les stocker (de façon potentiellement réversible) en couches géologiques profondes.

Le CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives) est en charge de coordonner les recherches sur le premier point (l'Andra, Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs, étant en charge du second), et nous nous proposons de dresser ici un état des avancées et des perspectives de la recherche en ce domaine.

Les déchets nucléaires à haute activité et à vie longue

Il s'agit, aujourd'hui en France, des résidus qui subsistent à l'issue des opérations de recyclage des combustibles nucléaires usés régulièrement déchargés des 58 réacteurs nucléaires. La figure 1 présente une vision schématique des opérations du cycle des matières, de la mine au réacteur (l'amont du cycle du combustible), puis à l'issue des quelques années de séjour du combustible dans le réacteur (l'aval du cycle, du recyclage aux déchets ultimes). Les grandes lignes en sont les suivantes :

- Les réacteurs employés aujourd'hui en France (pour produire près des 3/4 des besoins en électricité) sont des réacteurs à eau pressurisée, qui utilisent la possibilité de fissions en chaîne de l'isotope ^{235}U de l'uranium ; près de mille tonnes d'uranium enrichi en ^{235}U (à environ 4 %), sous forme oxyde UO_2 , sont chaque année chargées – et déchargées – du parc français.
- Pour ce faire, on utilise environ 8 000 t d'uranium naturel (dont la teneur isotopique en ^{235}U n'est que de 0,7 %) qui, lors de l'opération d'enrichissement, laisse sans emploi immédiat environ 7 000 t d'uranium appauvri (constitué à plus de 99,7 % de ^{238}U , non fissile en réacteur à eau).
- Au cours du séjour en réacteur, ^{235}U est fissionné, ce qui fournit l'énergie recherchée (environ 200 MeV par fission) et donne naissance à des « produits de fission » (plusieurs centaines de nucléides très divers et radioactifs pour une large part d'entre eux) ; ^{238}U conduit lui (par absorption de neutrons suivie de décroissances radioactives) à la formation d'éléments transuraniens (plutonium et actinides dits « mineurs », émetteurs alpha présentant une période radioactive longue).
- Les opérations de retraitement du combustible conduisent à mettre en solution l'ensemble des éléments constitutifs du combustible et à récupérer (pour les recycler en réacteur) l'uranium et le plutonium, qui comportent encore des isotopes fissiles ; le reste (produits de fission et actinides mineurs) est concentré et confiné – à l'échelle atomique – au sein d'une matrice de verre particulièrement résistante vis-à-vis des effets de lixiviation. Sur mille tonnes annuelles d'uranium enrichi irradié, on récupère ainsi environ 940 t d'uranium résiduel (qui peut être réenrichi, se substituant ainsi à l'uranium provenant d'extraction minière) et 10 t de plutonium (qui est recyclé sous forme d'un combustible dit MOX,

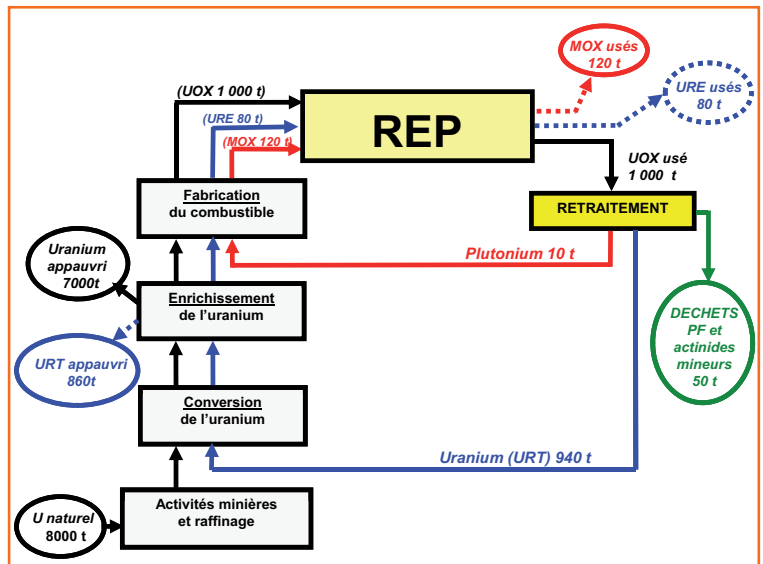


Figure 1 - Le cycle des matières dans le parc français (flux annuels indicatifs pour ~ 400 TWh/an).

en mélange avec de l'uranium appauvri, ce qui fournit aujourd'hui environ 10 % de l'électricité nucléaire française). Le reste (environ 50 t de résidus non recyclables vitrifiés) constitue le déchet ultime.

Comment réduire le « terme source » ?

Les déchets vitrifiés renferment des nucléides très divers de par leur nature, leurs propriétés chimiques (toutes les colonnes du tableau de Mendeleïev sont représentées), et aussi leurs propriétés radioactives. On trouve ainsi des éléments de durée de vie très courte à courte (période radioactive jusqu'à 30 ans), qui sont les produits de fission à quelques rares exceptions près, et conditionnent fortement les dispositions de gestion des déchets dans les premières décennies, mais qui s'éteindront au fil des siècles. D'un autre côté, il y a des éléments moins radioactifs mais (ou parce que) de période beaucoup plus longue, soit directement soit par l'intermédiaire de leurs produits de filiation dans leurs longues chaînes de décroissance : ce sont les actinides mineurs (américium, neptunium, curium). Ces derniers (voir figure 2) sont peu abondants (seulement le millième de la masse d'un combustible nucléaire usé), mais sont les principaux contributeurs à la radiotoxicité résiduelle des déchets après quelques siècles (plus de 99 % de la radiotoxicité totale après trois siècles, dans la mesure où le plutonium – autre radioélément à vie longue, encore plus abondant dans le combustible usé – a été recyclé).

C'est pourquoi l'idée d'une « transmutation » (voir figure 3) de ces éléments à vie longue a germé : extraire ces éléments des déchets finaux et les transmuter (en éléments stables ou radioactifs, mais à durée de vie plus courte) par de nouvelles réactions nucléaires dans des dispositifs appropriés permettrait de simplifier considérablement la problématique de la gestion à long terme des déchets nucléaires.

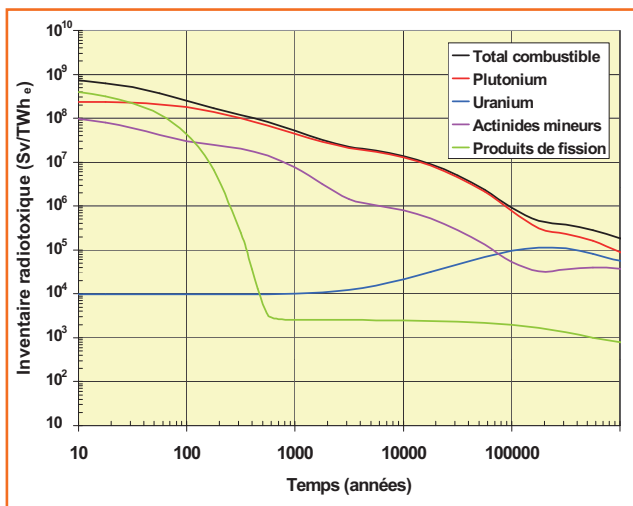


Figure 2 - Évolution de la contribution des différents composants du combustible usé à son « inventaire radiotoxique » au cours du temps.

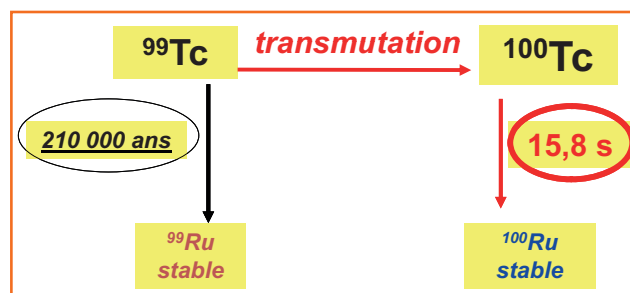


Figure 3 - Le principe de la transmutation des radioéléments à vie longue.

Un autre volet à considérer est la gestion des combustibles MOX usés : ils ne sont aujourd'hui pas « recyclés » car le plutonium qu'ils renferment présente une composition isotopique qui se prête difficilement à une utilisation en réacteur à eau. C'est pourquoi ils sont entreposés en attente d'un traitement différé, pour alimenter les futurs réacteurs nucléaires, dits « de 4^e génération ».

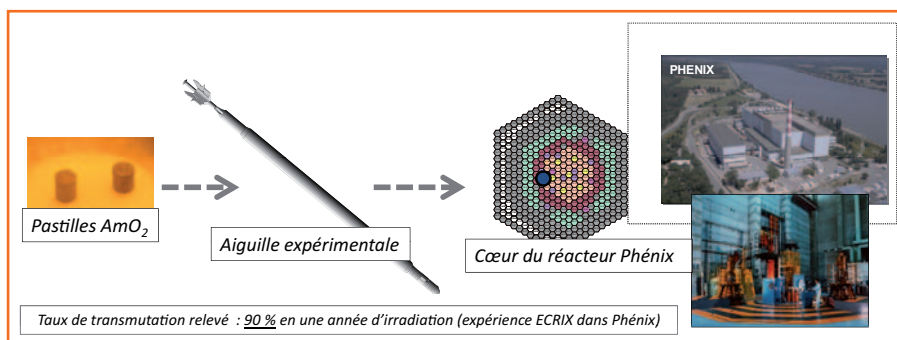


Figure 4 - Les expériences de transmutation de l'américium dans le réacteur Phénix.

Les études et recherches en cours

Les réacteurs à neutrons rapides sont mieux adaptés que les réacteurs à eau pour « brûler » efficacement les transuraniens : ils privilégient les fissions plutôt que les réactions de capture (celles qui conduisent, dans les réacteurs à eau, à la formation d'isotopes élevés du plutonium et d'actinides mineurs). Tant la transmutation de ces derniers que le recyclage récurrent du plutonium peuvent ainsi être envisagés avec l'avènement de ces nouveaux réacteurs pour la prochaine génération de systèmes électronucléaires. Ces systèmes font l'objet depuis plusieurs années de recherches au niveau mondial.

En France, des avancées importantes ont permis la mise au point de procédés, basés sur l'utilisation de nouvelles architectures moléculaires, pour l'extraction sélective de ces éléments à vie longue. Diverses expériences ont été menées (notamment dans le réacteur Phénix, voir figure 4) qui ont confirmé, à l'échelle de quelques pastilles (soit quelques grammes) la faisabilité de la transmutation de certains éléments, et notamment de l'américium ; restent à étudier les conditions d'une mise en œuvre à l'échelle industrielle.

Le projet ASTRID (voir figure 5), dont la mise en service pourrait intervenir à l'horizon 2025, constituera le « démonstrateur technologique » d'un réacteur rapide de 4^e génération, capable de « multirecycler » le plutonium et les actinides mineurs, ouvrant ainsi la voie à une utilisation plus effective de l'uranium naturel, à une diminution de l'inventaire et de la nocivité des déchets ultimes, et donc, comme le préconise la loi de juin 2006, à « une gestion durable des matières et déchets nucléaires ».

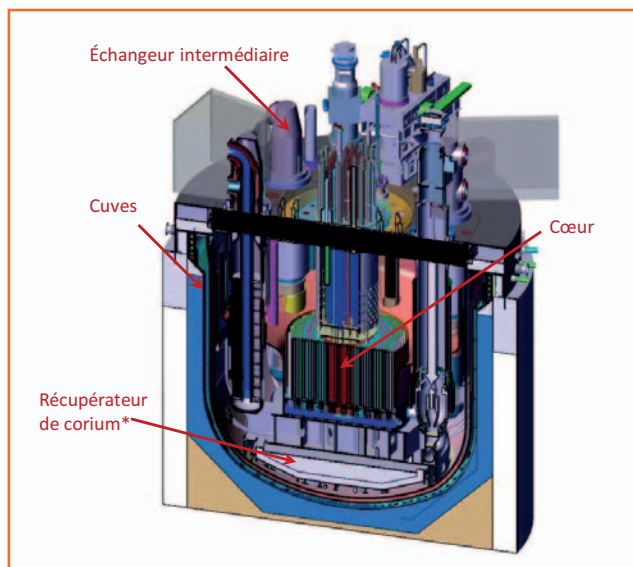


Figure 5 - Le projet ASTRID, démonstrateur de réacteur de 4^e génération. Calendrier de principe : 2012-2019 : études conceptuelles et d'avant-projet ; 2019 : décision de construire ; 2025 : mise en service. * en cas d'accident conduisant à la fusion du cœur.

Pour en savoir plus

- *Chimie et enjeux énergétiques*, M.-T. Dinh-Audouin, P. Rigny, D. Olivier (coord.), EDP sciences, 2013.

Cette fiche a été réalisée par **Bernard Boullis**, directeur du programme des technologies du cycle du combustible et de gestion des déchets au CEA (CEA Saclay, Direction de l'Énergie Nucléaire, F-91191 Gif-sur-Yvette Cedex, bernard.boullis@cea.fr), professeur à l'Institut national des sciences et techniques nucléaires (INSTN).
Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre Foulon (contact : bleneau@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)	
Lycées	<input type="checkbox"/> 115 €	<input type="checkbox"/> 135 €	<input type="checkbox"/> 70 €		<input type="checkbox"/> 410 €	
Institutions	<input type="checkbox"/> 202 €	<input type="checkbox"/> 215 €	<input type="checkbox"/> 155 €		<input type="checkbox"/> 410 €	

* 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

- Chimie organique et moléculaire : les défis du XXI^e siècle (fév.-mars 2015) : 32 €
- 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)

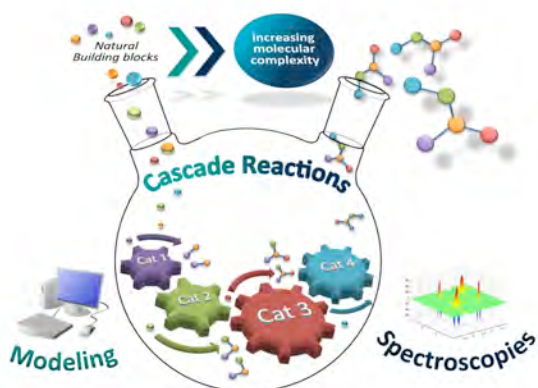
L'Actualité Chimique

**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**

Le LabEx Chimie articulé autour de la catalyse homogène bio-inspirée et des sciences des matériaux

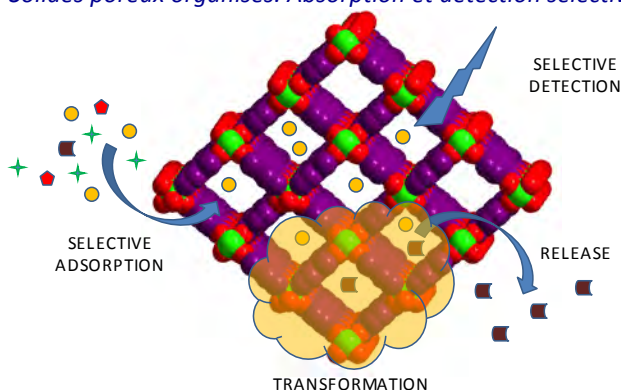


Valorisation du CO₂ et de la biomasse. Dépollution

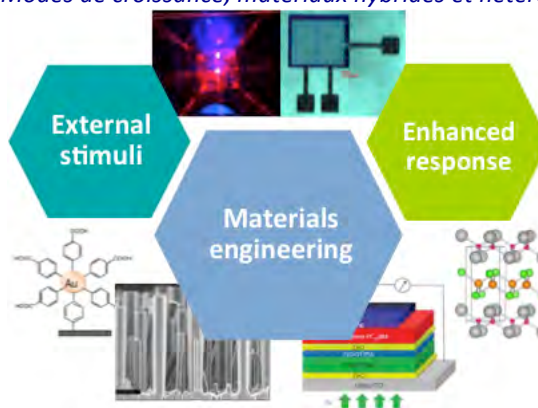


Catalyse, chimie écopatible et molécules fonctionnelles

Solides poreux organisés. Absorption et détection sélective



Modes de croissance, matériaux hybrides et hétérostructures



La Chimie, la Physique et l'Informatique
 au service des attentes de la société dans les domaines de
 l'Énergie,
 la Santé,
 l'Environnement
 et l'Information.