

l'actualité chimique

Le journal de la Société Chimique de France
Août-Septembre 2015 - N° 399

L'auto-organisation, un grand pas vers plus de complexité chimique

Et aussi :

Chimie thérapeutique et obésité

Le « bon usage » de la flèche

La saga du cholestérol



Société Chimique de France



CONFÉRENCES • ATELIERS • VISITES

ENTRE CIEL ET MER

LA ROCHELLE

DU 27 AU 30 OCTOBRE 2015



63^e
CONGRÈS
NATIONAL

UNION DES PROFESSEURS
DE PHYSIQUE ET DE CHIMIE

Informations : www.udppc.asso.fr

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, 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, 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, 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. 6

© SCF 2015 - Tous droits réservés

Dépôt légal : septembre 2015

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

TARIFS 2015 - L'ACTUALITÉ CHIMIQUE

(11 numéros par an)

Abonnement papier + électronique

Particuliers : France 102 € - Étranger 107 €

Institutions : France 202 € - Étranger 215 €

Lycées : France 115 € - Étranger 135 €

Abonnement électronique seul (France/Étranger)

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

Membres de la SCF : abonnement inclus

dans la cotisation ou à tarif préférentiel

Abonnement : SCF, Nadine Colliot

250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

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

abonnement@lactualitechimique.org

Prix de vente au numéro : 20 € (port inclus)



Éditorial

2

Dis, comment ça marche la stratégie nationale de recherche ?, par **R.A. Jacquesy**

2

Clin d'œil étymologique

4

À propos du xénon, par **P. Avenas**

4

Chroniques

5

Politiquement correct ou polémiques scientifiques ?, par **J.-C. Bernier**

5

À propos de

7

L'obésité, une épidémie mondiale ? Quelles approches thérapeutiques ?, par **C. Monneret**

7

Le dossier

9-43

L'auto-organisation

Coordinateur : H. This

L'auto-organisation : vers une chimie de la matière complexe, par **H. This** et **J.-M. Lehn**

9

La tectonique moléculaire : des molécules à l'organisation hiérarchique de la matière complexe, par **S. Ferlay** et **M.W. Hosseini**

16

Systèmes chimiques auto-organisés et matériaux, par **E. Moulin**, **G. Fuks**, **O. Gavot** et **N. Giuseppone**

25

Supramolecular engineering of guanine-based self-assembled architectures at surfaces and interfaces, par **A. Ciesielski**, **S. Haar**, **M. El Garah**, **M. Surin**, **S. Masiero** et **P. Samorì**

31

The future of membranes: toward the natural selection of functions, par **M. Barboiu**

37

Enseignement et formation

44

Du « bon usage » de la flèche comme symbole de la transformation chimique, par **X. Bataille**, **M.-B. Mauhourat** et **M. Vigneron**

44

La chimie d'aujourd'hui marque des points pour demain : un projet d'enseignement qui plonge les lycéens au cœur de la démarche scientifique, par **F. Maréchal**

50

Histoire de la chimie

52

La saga du cholestérol : de la substance à la structure, par **B. Bodo**

52

En bref

site*

Agenda

59

Actualités de la SCF

60

Un point sur

63

Les catalyseurs de réduction du CO₂, par **T. Cantat**

63

* La rubrique est exceptionnellement disponible uniquement en format pdf, téléchargeable librement sur le site de *L'Actualité Chimique* (lien dans le sommaire en ligne de ce numéro).



Couverture : Phénomène d'auto-organisation d'inclusions cholestériques dans un film suspendu de cristal liquide constitué d'une phase lamellaire de type « smectique-C* » (les molécules en forme de bâtonnet sont inclinées dans les couches constituant cette phase lamellaire). Formation de chaînes sous l'effet d'interactions élastiques. Observation menée dans le cadre de l'étude des phénomènes d'auto-organisation dans les membranes de cristaux liquides. Ces membranes de cristaux liquides présentent de fortes analogies structurales avec les membranes biologiques. Centre de recherches Paul Pascal (UPR8641, CRPP, Pessac). © CRPP/CNRS Photothèque/Pavel DOLGANOV, Philippe CLUZEAU. **Conception graphique** : Mag Design - www.magdesign.info

Prochain numéro : Quoi de neuf en électrochimie ? (oct.-nov. 2015)



Dis, comment ça marche la stratégie nationale de recherche ?

La recherche française serait organisée de manière trop complexe pour être clairement décodée par nos collègues étrangers. Une bonne (?) raison pour expliquer certains de nos échecs, notamment au niveau européen. Jacobinisme contre esprit gaulois ? Qu'en pensent les lecteurs de *L'Actualité Chimique* ? Bref panorama...

Les *contrats d'objectifs et de performance* des organismes (universités, écoles et autres structures également) ont été créés au niveau ministériel⁽¹⁾ afin que les autorités puissent disposer d'un instrument, certes fragmentaire, pour mieux connaître leurs forces et faiblesses, fixer des objectifs de progrès, et attribuer en conséquence des crédits sous forme d'une dotation globale. Une étape a été franchie en 2005 avec la mise en œuvre de la LOLF (loi organique relative aux lois de finances) qui structure le budget de l'État en programmes assortis d'indicateurs définis en concertation avec le ministère du Budget.

La loi sur l'Enseignement supérieur et la Recherche (ESR) du 22 juillet 2013 prévoit la formalisation d'une stratégie nationale de recherche (SNR). Après la mobilisation des parties prenantes dans une dizaine d'ateliers et une consultation publique conduite en 2014, le ministère chargé de la Recherche a mis en ligne un document de synthèse en avril 2015 [1].

Le Premier ministre, et par délégation le ministre chargé de la Recherche, s'appuyant sur le Conseil stratégique de la recherche et sur le Comité interministériel dirigé par la DGRI (Direction générale de la recherche et de l'innovation), auront à définir les mesures concrètes visant à mettre en œuvre les grandes orientations et les programmes d'actions prioritaires qui en découlent. Ces actions s'inscrivent *a priori* dans un cadre national, transdisciplinaire et trans-établissement, à charge pour ces derniers de préciser leur place dans la programmation de la recherche nationale.

Faut-il rappeler que l'orientation de la recherche s'appuie sur un outil de financement principal, l'Agence nationale de la recherche (ANR), chargé de gérer l'essentiel des crédits nationaux de recherche sur projets ? Et que la DGRI assure le suivi annuel de l'ensemble des organismes, eux-mêmes regroupés dans les cinq Alliances nationales de recherche thématiques (Allenvi, ALLISTENE, ANCRE, ATHENA, AVIE-SAN). Oublions un instant les structururations locales autour du monde universitaire dans les COMUE (voir [2]) et l'importance des crédits régionaux et des Idex, Labex et autres structururations... La DGRI assure également un pilotage des grandes infrastructures de recherche et des grands pôles de données spécialisées. La stratégie nationale de recherche (SNR) constitue donc une « Bible » sur laquelle la DGRI s'appuiera, avec l'ANR, pour décliner la programmation de la recherche sur cinq ans, à l'image de la programmation euro-

péenne élaborée dans le cadre d'*Horizon 2020*. La SNR s'articule sur les mêmes défis sociétaux, dont chacun présente à la fois une dimension de recherche et développement et une dimension de recherche fondamentale.

Le ministère chargé de la Recherche et les ministères techniques se coordonnent pour définir une position française claire et compréhensible par tous les partenaires français, au niveau européen notamment ; les remontées des choix stratégiques de la DGRI et de la programmation de l'ANR qui en découle influencent donc le financement des initiatives européennes. La remontée d'informations émanant des communautés scientifiques (par les Alliances en particulier), comme sur les initiatives prises au niveau européen (clubs, think tanks, etc.) et surtout les initiatives de programmation conjointe (JPI) alimentent les réflexions en cours. Et ce d'autant plus aisément que les clubs européens disposent de groupes miroirs au niveau national (avec des représentants des ministères, de l'ANR, des pôles de compétitivité, des Instituts Carnot, etc.). Une organisation de type action-rétroaction est d'autant plus importante pour la recherche française que, au cours de tous les PCRD (programme cadre de recherche et développement), le retour obtenu par la France est nettement inférieur à la contribution nationale à la recherche européenne (600 millions d'euros d'écart au cours du seul 7^e PCRD qui vient de se terminer, soit presque un budget annuel de l'ANR). Améliorer notre puissance de lobbying au niveau européen n'aura d'effet visible que si nos chercheurs répondent aux questions posées plutôt que de rechercher les mots-clés qui leur conviendraient !

Il faut également que les entreprises françaises se mobilisent davantage au profit de la recherche. Ce qui ne veut pas dire privilégier la R & D au détriment de la recherche « amont ». Il ne faut pas non plus se limiter à répondre à des grands questionnements sociétaux. Les pays émergents ont d'ailleurs bien compris cette importance de « l'amont » et investissent généreusement dans la recherche fondamentale ! Comme le rappelait début mai 2015 le commissaire européen chargé de la recherche, Carlos Moedas, la France a de grands atouts en science fondamentale mais, comme beaucoup de pays européens, si « *nous sommes bien armés pour transformer des euros en connaissances, nous sommes moins capables de transformer cette connaissance en produits* » (citant comme exemple le MP3 inventé en Europe et transformé en produit (c'est-à-dire en emplois) aux États-Unis). Dans l'objectif de 3 % du PIB des pays de l'Union consacrés à la R & D (fixé depuis au moins le Conseil européen de Lisbonne en 2000, et atteint par les Allemands et les Finlandais par exemple), le problème est depuis presque toujours le faible apport des entreprises (à l'origine, 2 % des 3 %), et qui en France par exemple est de 1,48 % pour le privé et 0,81 % pour le public (soit un total de 2,3 % actuellement au lieu des 3 % promis depuis quinze ans).



Notre paysage, dans le domaine de la chimie en particulier, n'est pas constitué que des universités, des écoles (et de la Fédération Gay-Lussac), du CNRS, comme on l'oublie trop souvent. Le CEA, l'Inserm et l'INRA, ainsi que les établissements relevant d'autres spécialités et tutelles ministérielles sont très actifs en chimie (BTP, transports, etc.). Équilibrer recherche fondamentale et R & D a été un objectif essentiel. Par exemple, le « programme 187 » a réuni (de 2006 à 2014) six établissements de recherche finalisés dans le domaine de la gestion des milieux et des ressources – INRA, IRSTEA (ex Cemagref) et IRD (ex ORSTOM) – et trois EPIC (IFREMER, CIRAD et BRGM). Tous ces organismes avaient été créés pour apporter leurs compétences spécialisées aux secteurs avuls, comme l'agriculture, l'élevage, la mer et ses ressources, le secteur minier, les relations avec les pays autrefois sous « contrôle » français en Afrique et Asie notamment. Ils se sont investis dans ce rééquilibrage, avec des résultats significatifs en nombre et indice d'impact de leurs publications, tout en augmentant la part de leurs ressources contractuelles avec les entreprises dans leurs ressources et en valorisant mieux leur propriété intellectuelle. Une croissance, plus rapide que la moyenne nationale, de leur participation au 7^e PCRD sur sa durée se traduit par une augmentation également significative du nombre d'articles copubliés avec des pays européens. La part de la chimie dans ses diverses composantes pour partie environnementale, mais également dans les domaines de l'alimentation, des ressources naturelles vivantes ou minérales, et leur transformation, etc. peut

être estimée entre 10 à 20 %, voire plus pour la biochimie, la toxicologie, les matériaux...

Ces éléments sembleraient indiquer que le jacobinisme et ses contraintes peuvent avoir leurs vertus. Que pensent nos lecteurs de cet « autocratie éclairé » tant vanté par Voltaire au siècle des Lumières ?

Quoi qu'il en soit, en ce mois de rentrée, nous sommes particulièrement heureux de vous offrir un dossier exceptionnel consacré à l'auto-organisation. Ce concept d'une richesse unique est né dans le laboratoire de Jean-Marie Lehn, prix Nobel de chimie 1987. Une brochette de personnalités, dont de nombreux prix Nobel, a fêté début juillet le cinquantième anniversaire de ce laboratoire, dénommé maintenant ISIS (Institut de science et d'ingénierie supramoléculaires). Nous devons ce dossier à Hervé This, membre du Comité de rédaction de *L'Actualité Chimique*, que nous remercions très vivement, ainsi que les prestigieux auteurs qu'il a rassemblés.

Rose Agnès Jacquesy
Rédactrice en chef

(1) Le ministère de la Recherche a été précurseur, notamment pour des organismes de recherche finalisée dont il partage la tutelle avec les ministères chargés de l'Environnement, de l'Agriculture, des Affaires étrangères, de l'Industrie, etc.

[1] www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/pid24538/strategie-nationale-de-recherche-s.n.r.html

[2] Bernier J.-C., Les COMUE et le financement des universités, *L'Act. Chim.*, 2015, 396, p. 4.



À propos du xénon

| |
|---------------------|
| Hélium 2 He |
| Néon 10 Ne |
| Argon 18 Ar |
| Krypton 36 Kr |
| Xénon 54 Xe |
| Radon 86 Rn |

Le xénon est l'un des six gaz nobles, plus couramment appelés *gaz rares*, qui forment la dernière colonne de la classification périodique. Ils ont des propriétés chimiques similaires, mais aussi des noms qui se ressemblent, tels que *xénon*, *argon*, *krypton* et *néon*. C'est en effet le même chimiste anglais, William Ramsay (1852-1916), qui a découvert et nommé ces quatre éléments. Ayant travaillé aussi sur l'hélium et le radon, il a reçu le prix Nobel de chimie en 1904 pour l'ensemble de ses travaux sur les gaz nobles.

À propos du xénon, on est donc tenté de s'intéresser à toute sa famille.

La colonne des gaz nobles.

L'hélium, d'abord un extraterrestre



La couronne solaire, dans laquelle fut détecté pour la première fois l'hélium.

Lors de l'éclipse de Soleil de 1868, les astrophysiciens détectent dans le spectre de la couronne solaire une intense raie jaune, d'abord prise pour celle du sodium, puis finalement attribuée à un élément nouveau, donc inconnu alors sur Terre. Logiquement, cet élément est nommé *hélium*, du grec *hēlios*, « soleil ». Et c'est seulement en 1882 que l'hélium est détecté dans une roche volcanique, puis en 1895 que Ramsay parvient à l'isoler à partir d'un minerai d'uranium : le cas unique d'un élément découvert dans l'espace avant de l'être sur Terre.

Si les alchimistes associaient le Soleil à l'or, un métal noble, les chimistes, plus scientifiquement, l'ont associé à un gaz noble, l'hélium, établissant ainsi une correspondance de plus entre un astre et un élément chimique (cf. À propos de l'uranium, *L'Act. Chim.*, 2014, 395).

L'argon, l'archétype du gaz inerte

En fait, lors de sa découverte de l'hélium, Ramsay cherchait à retrouver dans le minerai d'uranium le gaz qu'il avait isolé l'année précédente (1894). Comme ce gaz apparaissait inerte, incapable de s'associer à d'autres atomes, il l'avait nommé *argon*, à partir de l'adjectif grec *argos*, « inactif », lui-même formé du *a-* privatif et de *ergon*, « action, travail » (d'où *énergie*...).

Le krypton, le néon et le xénon, les compagnons de l'argon



Éclairage au xénon, étrangement bleu.

C'est toujours Ramsay qui, aidé de collaborateurs, va découvrir en 1898 trois autres gaz nobles par distillation de l'argon (donc impur). Il débuse d'abord le *krypton* de sa cachette dans l'argon, et le nomme à partir du grec *kruptos*, « caché, secret » (cf. la *crypte* d'une église ou la *cryptage* d'un document). Ensuite, il met en évidence en même temps un gaz plus léger et un autre plus lourd. Il nomme le plus léger *néon*, du grec *neos*, « nouveau ». Quant au plus lourd, il le nomme *xénon*, du grec *xenos*,

d'abord « étranger », d'où « étrange », à cause du spectre d'émission de ce gaz donnant une couleur bleue inattendue.

Le radon, radioactif

Le plus lourd des gaz nobles est aussi le seul à être radioactif, d'où le nom *radon* qui lui a été donné, en 1923, après diverses appellations contradictoires (Ramsay avait proposé *niton*, du latin *nitens*, « brillant »). Les noms du *radon*, du *radium*, découvert en 1898 par Marie et Pierre Curie, et de la *radioactivité* remontent au latin *radius*, « rayon, de roue ou de lumière », un nom latin d'ailleurs sans étymologie connue. Finalement, le radon se distingue des autres gaz nobles de deux façons : il est radioactif et son nom vient du latin, pas du grec.

Épilogue

Voilà donc six noms de gaz nobles, bien motivés pour l'hélium, trouvé dans le Soleil, l'argon, le premier des atomes inertes, et le radon, radioactif. L'étymologie est moins spécifique pour le krypton, caché avant d'être découvert, ce qui n'a rien d'exceptionnel, de même que pour le xénon, qui n'a pas le monopole de l'étrangeté.

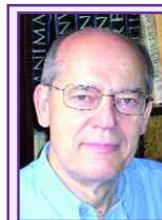
Mais le nom le plus étonnant est certainement celui du néon, qui signifie simplement « nouveau », ce qui est véritablement tautologique pour tout élément, forcément nouveau au moment de sa découverte. Comment Ramsay a-t-il pu choisir un nom aussi général ? La réponse est dans une anecdote, rapportée par son collaborateur Travers dans son livre *The Discovery of the Rare Gases* (1928) : le fils de Ramsay, Willie, âgé de treize ans environ, était venu au laboratoire et, s'intéressant aux travaux en cours, avait suggéré de nommer le dernier gaz découvert *novum*, c'est-à-dire « nouveau » en latin. Ramsay a retenu l'idée, *a priori* candide, de son jeune fils, mais sous la forme grecque *neon*, comme pour les autres gaz nobles déjà connus.

En définitive, un mot d'enfant est à l'origine de *néon*, qui est certainement le nom de gaz noble le plus familier, puisque tout éclairage tubulaire, qu'il contienne du néon ou d'autres gaz, s'appelle couramment *tube au néon*. Et pour les aquariophiles, le *néon* est aussi un petit poisson portant des lignes de couleurs vives*. Parti du xénon, cet article se finit, si l'on ose dire, en queue de poisson.



Le *néon bleu* est un petit poisson d'eau douce d'Amérique du Sud. Wikipédia cc-by-sa-2.5, André Karwath aka Aka.

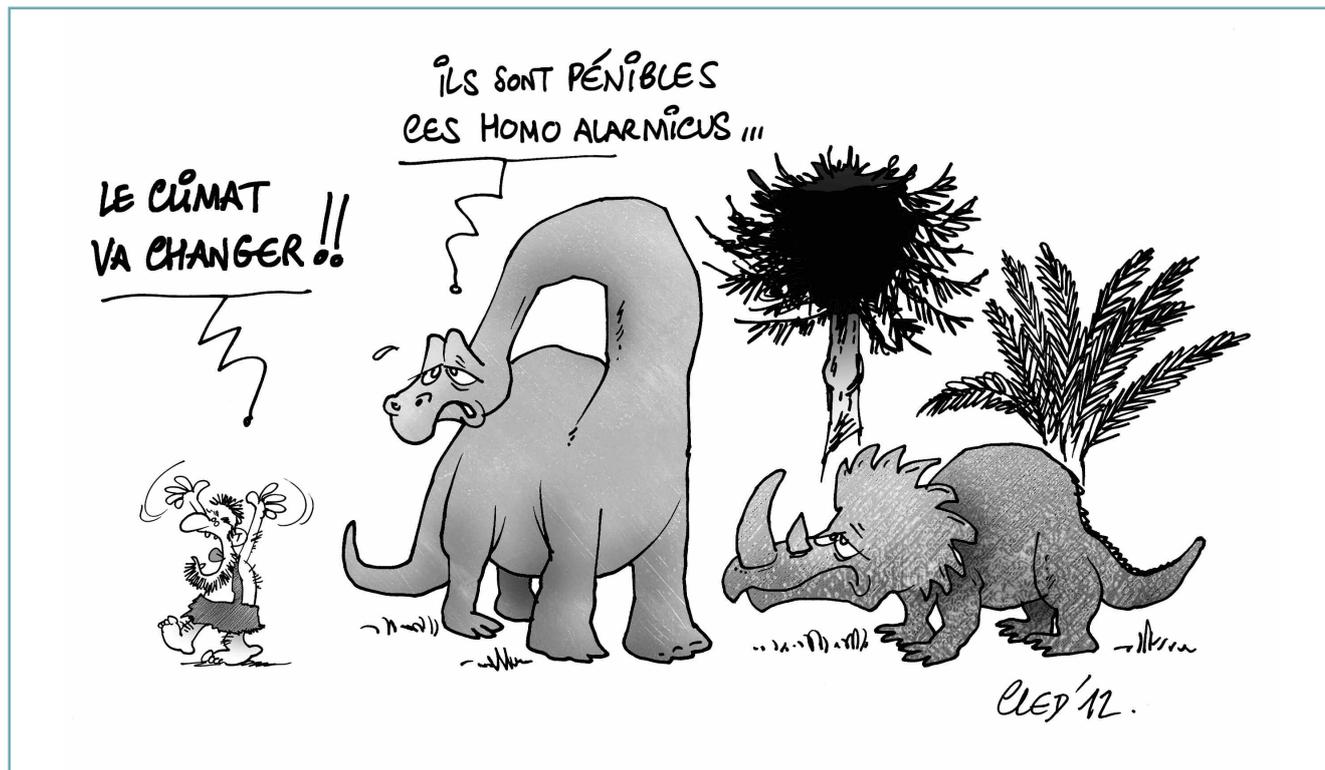
*Walter H., Avenas P., *La fabuleuse histoire du nom des poissons. Du tout petit poisson-clown au très grand requin blanc*, Robert Laffont, 2011.



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

Courriel : pier.avenas@orange.fr

Politiquement correct ou polémiques scientifiques ?



Il est assez courant en sciences, et notamment en chimie, que se développent des discussions scientifiques. Il peut s'agir de la structure d'une molécule, des propriétés d'un solide, voire de l'antériorité d'une synthèse... En général, elles se font à fleurets mouchetés, par l'intermédiaire de publications de mises au point, publiées dans des revues spécialisées, lues par une communauté scientifique restreinte. Il en va tout autrement lorsque, soit intentionnellement, soit par la vox populi, ces discussions se transforment en polémiques mobilisant la sphère médiatique, utilisant des arguments passionnels hors de tout discours cartésien.

Le chercheur risque-t-il encore d'être excommunié, comme le fut Galilée au XVII^e siècle, si les résultats de ses recherches, voire ses thèmes de recherche ne coïncident pas avec les croyances de l'air du temps ? On connaît tous la condamnation, d'abord en 1622 puis en 1633, des travaux de Galilée prenant le parti de Copernic sur l'héliocentrisme contre le géocentrisme. Il fut condamné par un tribunal ecclésiastique qui jugeait que, conformément aux écritures saintes, la Terre était plate et centre de l'Univers, en désaccord avec la mécanique copernicienne.

Plus près de nous, l'hypothèse de la théorie atomique de John Dalton introduite en 1808 ne fut enseignée en France qu'après la mort de Marcellin

Berthelot en 1907, soit un siècle plus tard que dans la plupart des pays avancés. Ses élèves (dont d'éminents présidents de la Société Française de Chimie) et lui, élevés dans la religion positiviste d'Auguste Comte, refusaient l'atome et préféraient la notion d'équivalents. Les chimistes alsaciens autour de Charles Wurtz, plus ouverts à la culture germanique, s'opposèrent à cette théorie dépassée. Mais Berthelot, député, directeur de l'enseignement supérieur puis ministre, ne fit pas de cadeaux aux « atomistes », allant jusqu'à barrer leur carrière durant de nombreuses années. Des historiens vont jusqu'à penser que la chimie organique française, à l'époque très en retard sur la chimie européenne, en fut aussi la victime.

Plus récemment encore, Gilles-Eric Séralini, professeur à Caen, qui dans une publication de la revue *Food and Chemical Toxicology*, donne les résultats d'une étude sur l'influence d'un maïs transgénique et d'un herbicide, le Roundup®, sur une lignée spécifique de rats. Ces résultats, largement médiatisés par et au bénéfice d'un hebdomadaire grand public, a fait grand bruit. On tombe là dans la recherche d'une notoriété médiatique éphémère et celle des médias sont bien formatées : l'opposition aux OGM. La célébrité est assurée si on les caresse dans le sens du poil. Diffusés à la presse

sous embargo avant parution par le réseau CRIIGEN (Comité de recherche et d'information indépendantes sur le génie génétique) et le mouvement IVI (Invitation à la vie), dont Corine Lepage et certains co-auteurs étaient les dirigeants, les résultats déclenchent une explosion médiatique, les « Unes » des grands journaux, les émissions télévisées montrant les monstrueuses tumeurs de ces malheureux rats. Mais où sont les images des rats témoins ? Où sont les données et l'analyse statistique ? Les membres de la communauté scientifique spécialisée, qui témoignent de leur perplexité, sont vilipendés, et certains même poursuivis en justice. L'OPECST (Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques) s'en mêle et organise un excellent débat (qui sera publié), au cours duquel seuls les uns parlent science. Les auteurs, bien relayés par le réseau médiatique, accusent sans preuve les scientifiques d'être vendus à Monsanto. Trois ans plus tard, on apprendra que l'étude a été financée par la Fondation Charles Léopold Mayer pour le progrès de l'homme (FPH), connue pour sa générosité envers les groupuscules anti-OGM, et que G.-E. Séralini est partie prenante dans une société de produits homéopathiques, Sevene Pharma, spécialisée dans les produits bio de détoxification. La polémique publique sur ce point est close.

Les experts de l'ANSES et du Haut Conseil des biotechnologies (HCB) ayant donné leurs avis et conclusions, la polémique serait-elle close ? Pas vraiment ! Avec des résurgences de-ci de-là et des financements « complémentaires » distraints des besoins réels de la communauté scientifique, le 4^e pouvoir – celui de la presse et des médias, relayé par les marchands de peur – rend bien difficiles des analyses scientifiques contradictoires avec protocoles communément admis dans le calme et la rigueur des laboratoires.

C'est cette année que des journaux sérieux tels que le *New York Times*, le *Washington Post*, *The Guardian* et *Le Monde* ont attiré l'attention sur le « scandaleux » Willie Soon du Harvard Smithsonian Center for Astrophysics. Quelle faute a donc commis ce chercheur ? Il a publié début 2015 une modélisation de la température de l'atmosphère dans l'hypothèse d'un doublement de la concentration en CO₂. Ses conclusions sont plus nuancées que celles du GIEC puisqu'il aboutit à une dérive positive climatique de l'ordre de 1 °C. Il rejoint dans ses conclusions plusieurs auteurs qui font remarquer que depuis plus de quinze ans, la température moyenne a plutôt l'air de stagner. Pas très opportun, alors que les médias s'attachent plutôt à sonner le clairon sur les records successifs des années les plus chaudes... Oui, mais avec seulement des augmentations de quelques centièmes de degré (0,04/0,02 °C pour 2014 suivant les mesures). Du coup, Willie Soon est

classé parmi « les infâmes climato-sceptiques ». Greenpeace a alors recours au FOIA (Freedom of Information Act) et il fait l'objet d'une enquête qui dénonce les contrats passés entre son institut et des sociétés charbonnières et pétrolières. Toute la presse crie alors au conflit d'intérêt, le journaliste du *Monde* interprétant le mot anglais « livrable » dans les rapports comme le sceau de la duplicité, alors que tout scientifique sait que lors d'un contrat industriel (ou européen), il faut à dates régulières établir un état d'avancement des travaux. Il est cloué au pilori, lâché par son institut. Il est décidément risqué devant l'opinion et le politiquement correct de questionner et minimiser la part anthropique du changement climatique. Indépendamment de ce qu'un avenir plus ou moins lointain définira comme le vrai.

On ne peut que s'étonner du traitement inégal de la grande presse. Le pape de la climatologie et du « global change », James Hansen, qui a fait toute sa carrière à la NASA, directeur du GISS (Goddard Institute for Space Studies) a été largement rémunéré pour ses nombreuses conférences ; il a reçu personnellement le prix de la Fondation Heinz, le Blue Planet Prize, le Dan David Prize, et a été consultant pour diverses fondations. Il a été rappelé à l'ordre plusieurs fois par la NASA et l'administration Bush pour la déclaration de ses juteux à-côtés grassement rémunérés, se posant en victime et clamant alors qu'on voulait le faire taire.

On rappellera aussi en 2009 et 2011 les documents rendus illégalement publics

de « corrections » ou de « données dissimulées » connues sous le nom de « climate-gate » qui ont eu un grand retentissement dans le monde scientifique anglo-saxon. La presse générale en a peu parlé, sinon pour ne retenir des conclusions que celles qui blanchissaient les chercheurs et le GIEC incriminés et souligner la mauvaise foi des climato-sceptiques. Ici encore, l'emballement du 4^e pouvoir rend difficile les échanges scientifiques sereins.

Même si 95 % sont convaincus du facteur anthropique du changement climatique, pourquoi bâillonner sous les sarcasmes et menacer par les réseaux sociaux les 5 % restants ? Combien y avait-il en chimie d'atomistes en France en 1860 ?

Les tribunaux ecclésiastiques, le pouvoir politique, le recours à l'opinion public, le 4^e pouvoir – celui des journalistes et de la presse –, voilà des éléments qui concourent à la recherche censurée, à la recherche de notoriété ou à la recherche d'éliminer le contradictoire, pas à la vraie recherche scientifique qui s'enrichit de confrontations théoriques et expérimentales et de débats honorables, loin du tumulte et du vacarme d'un monde plus attaché au « buzz » qu'à la vérité. Car comme le disait Pierre Dac : « *Si tous ceux qui croient avoir raison n'avaient pas tort, la vérité ne serait pas loin.* »



Jean-Claude Bernier
Mai 2015

Index des annonceurs

| | | | |
|--------------|--------|-------------------------------------|-------------------------|
| EDIF | p. 36 | Fondation de la Maison de la Chimie | p. 30, 49 |
| EDP Sciences | p. 49 | KNF | p. 24 |
| EuCheMS | encart | UdPPC | 2 ^e de couv. |



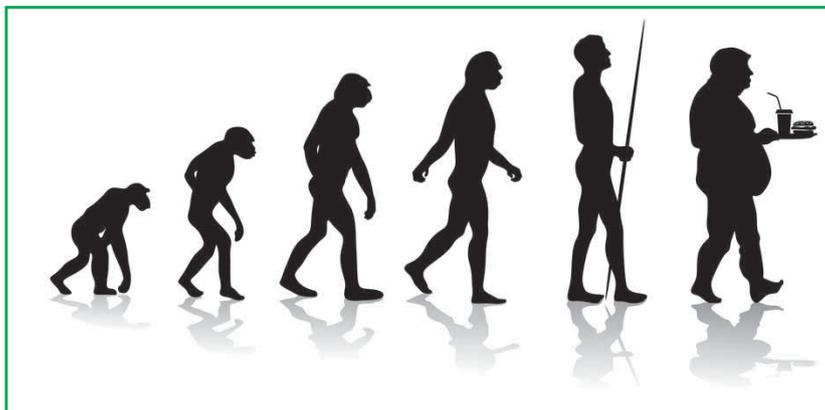
Régie publicitaire : EDIF, Le Clemenceau, 102 avenue Georges Clemenceau, 94700 Maisons-Alfort
Tél. : 01 43 53 64 00 - Fax : 01 43 53 48 00 - edition@edif.fr - http://www.edif.fr

L'obésité, une épidémie mondiale ?

Quelles approches thérapeutiques ?

Claude Monneret

© Fotolia.com/Fiedels.



L'état des lieux

Le 6 mai 2015, l'OMS dressait un bilan alarmant : une nouvelle menace pèse sur l'Europe, l'obésité [1]. Le phénomène est général puisqu'entre 1980 et 2004, la prévalence de l'obésité – indice de masse corporelle (IMC = poids/taille au carré) supérieur ou égal à 30 kg/m² – dans le monde a fait plus que doubler. Alors que ce fléau mondial concernait quelque 1,5 milliards d'individus de plus de vingt ans en 2010, il en touchera 2,3 milliards en 2015... si les projections de type « série exponentielle » sont vérifiées.

En France par exemple, et selon les prévisions de l'OMS, la proportion de femmes en surpoids (IMC supérieur ou égal à 25 kg/m²) atteindrait 58 % des femmes en 2030, celle des hommes 66 %, contre respectivement 43 % et 54 % en 2015. Même tendance pour l'obésité avec des pourcentages atteignant 29 % chez les femmes et 25 % chez les hommes.

Or les surcharges pondérales sont associées à de nombreuses maladies ; sont avérées notamment les co-morbidités liées au diabète, à l'hypertension et aux maladies cardiaques... Ainsi 347 millions de personnes souffrent de diabète dans le monde et l'on estime que cette maladie coûte chaque année 15 milliards d'euros à la société.

Selon une vaste étude publiée dans *The Lancet Oncology* cette année [2], près de 500 000 des nouveaux cas de cancers survenus en 2015 chez des adultes – soit 3,6 % du nombre total des cancers dans le monde – seraient liés à un surpoids ou une obésité. Deux tiers de ces tumeurs associées à un excès de poids sont recensés chez des patients vivant en Europe ou aux États-Unis. Elle complète une étude du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), qui avait déjà en 2012 montré que le surpoids et l'obésité ont été responsables de 500 000 cas de cancers dans le monde [3]. L'un des plus fréquents liés est le cancer du sein chez les femmes ménopausées [4].

Il est également établi que le surpoids et l'obésité sont à l'origine de désordres métaboliques, responsables par exemple de l'accumulation de graisses dans le foie. Cette

stéatose hépatique, non alcoolique, pourrait favoriser le développement de cancers du foie. Cependant, le lien entre obésité et cancer du foie est loin d'être aussi clair que pour d'autres types de cancers tels que celui du sein déjà évoqué ou du pancréas. Enfin, dernièrement, une étude danoise portant sur une cohorte de 255 000 individus a démontré l'existence d'une corrélation linéaire entre un indice de masse corporelle élevé dans l'enfance et l'apparition d'un adénocarcinome de l'œsophage à l'âge adulte [5].

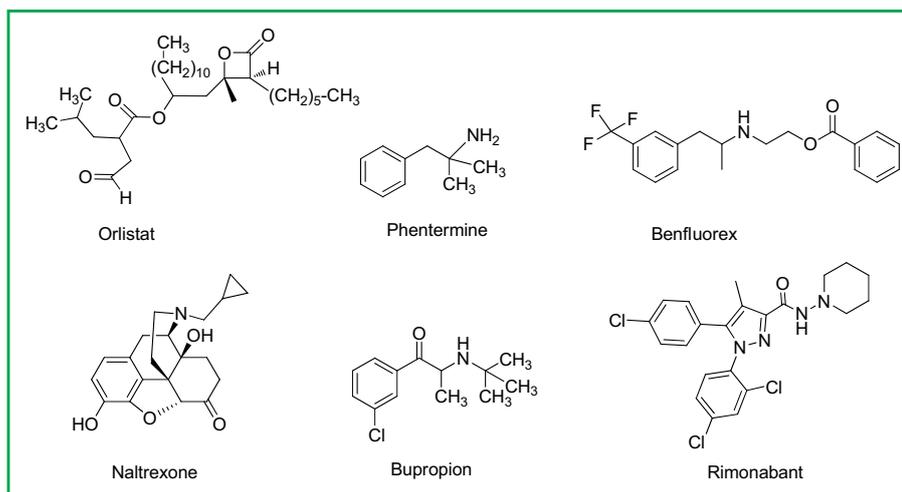
Les tentatives thérapeutiques

Actuellement, il n'existe pas de médicament efficace pour lutter contre ces surcharges pondérales. Un seul traitement médicamenteux basé sur un inhibiteur de la pancréase hépatique, l'orlistat, est autorisé en France [6]. Il s'agit du Xénical®, produit par le laboratoire Roche. Également à base d'orlistat ou tétrahydrolipstatine, l'Alli® avait été introduit sur le marché en 2009 par GSK, mais du fait de risques d'hépatotoxicité, sa commercialisation a été arrêtée.

Plusieurs tentatives de mise sur le marché ou d'usage détourné d'autres médicaments ont échoué ou causé des accidents sanitaires, tel le Médiator® de Servier, à base de benfluorex, initialement destiné au traitement du diabète de type 2 dit gras. Il a été abondamment prescrit pour lutter contre l'obésité, voire le surpoids, malgré l'absence d'indication sur ce sujet retenue lors de son AMM. Cinq millions de personnes en auraient consommé et le Médiator® pourrait, selon certaines données, avoir tué au final entre 1 000 et 2 000 personnes.

Un échec retentissant a été celui du rimonabant ou Acomplia® de Sanofi. Moins de deux ans après sa mise sur le marché, il a été retiré de la vente en 2008 car selon l'Afsaps (aujourd'hui ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) : « *des troubles dépressifs parfois sévères étaient observés, y compris chez des patients sans antécédents psychiatriques.* »

En 2012, l'European Medicines Agency (EMA) rejetait une demande d'autorisation du Qsiva® produit par le laboratoire américain Vivus. Selon la revue indépendante *Prescrire*, Qsiva®, qui associe la phentermine, un anorexigène amphétaminique, au topiramate, un antiépileptique, n'a pas sa place dans le traitement de l'obésité, compte tenu de ses graves effets indésirables [6]. Des études principales montraient une perte de poids, certes pertinente sur le plan clinique à la suite du traitement par Qsiva®, mais le Comité des médicaments à usage humain (CHLMP) s'est inquiété des effets à long terme du médicament sur le cœur et les vaisseaux sanguins, des effets psychiatriques à long terme et des effets cognitifs (problèmes de mémoire et d'attention...) [7].



Principes actifs utilisés dans le traitement de l'obésité.

Alors quoi de nouveau sous le Soleil ?

Alors que l'Agence du médicament (ANSM) avait exprimé des réserves à l'égard de ce traitement [8], la Cour européenne a donné son feu vert fin mars 2015 au mélange de naltrexone, déjà utilisée pour traiter la dépendance à l'alcool et aux opiacés, et de bupropion, un antidépresseur, anti-tabac, pour le traitement de l'obésité. Commercialisé sous le nom de Mysimba®, ce médicament doit être combiné à un régime pauvre en calories et à de l'exercice physique.

Non seulement le Mysimba® serait d'une « **efficacité limitée sur la perte de poids** », mais il pourrait poser des problèmes de sécurité, l'ANSM évoquant en particulier des « **incertitudes sur des risques** » d'ordre neuropsychiatrique (dépression, suicide...) et cardiovasculaires pour une utilisation à long terme de ce produit. En février dernier, la revue *Prescrire* s'alarmait contre la commercialisation du Mysimba®, évoquant « **une recommandation inacceptable qui doit être rejetée** » [9].

C'est le second médicament contre l'obésité récemment approuvé après le liraglutide de Novo Nordisk. Baptisé Saxenda®, le liraglutide est un analogue du glucagon-like-peptide [10], déjà approuvé pour traiter le diabète de type 2 en Europe sous le nom commercial Victoza®, à des doses inférieures à 1,8 mg par jour. La dose prévue pour son utilisation dans la gestion du poids est de 3 mg à administrer en injection quotidienne. Il s'agit d'un traitement qui reste cher et n'est pas dénué d'effets secondaires.

Les causes ?

En dehors des cas d'obésité dus à des facteurs génétiques (50 à 80 % des cas), dont certains sont bien connus, ou à des facteurs endocrinologiques (comme ceux liés à l'âge, l'IMC est considéré comme pertinente par l'OMS jusqu'à environ 65 ans), on s'accorde à dire que dans la plupart des cas, ce sont les facteurs environnementaux et les modifications comportementales des individus qui sont responsables des prises de poids (malbouffe, sédentarité, manque d'exercice physique). En effet, même la présence de facteurs génétiques ne suffit pas à expliquer l'apparition de l'obésité, sauf pour la très rare maladie de Prader-Willi.

Selon une enquête récente de l'Institut national du sommeil et de la vigilance (INSV) [11] menée auprès de 49 086 personnes, le risque d'obésité serait également lié au sommeil. Les obèses sont beaucoup plus nombreux chez les « petits

dormeurs », quel que soit leur sexe. Sous l'effet du manque de sommeil, le corps métaboliserait moins bien les graisses et les sucres. Le stress peut également être un facteur aggravant.

En dehors de ces approches médicamenteuses et des approches plus fondamentales, notons la mise en relief du rôle de l'intestin grêle qui contribue à une aggravation de la maladie, soit par une inflammation chronique qui favorise l'absorption de nutriments [12], soit par le dérèglement de son microbiote [13].

Au-delà, il existe un certain nombre de traitements bien établis et correctement évalués pour lutter contre l'obésité. Ils s'articulent autour de la prise en charge alimentaire, de l'exercice physique, de la modification du comportement, du traitement médicamenteux et de la chirurgie. Cette dernière, dite chirurgie bariatrique, restreint l'absorption

d'aliments en modifiant l'anatomie du système digestif. Technique lourde, elle ne devrait être utilisée qu'en cas d'obésité massive (IMC supérieure à 40), à la limite sévère (IMC 35), et être associée à un suivi sérieux des patients.

Conclusion

Ce nouveau fléau, réel, impacte sévèrement la vie aussi bien professionnelle que sociale des personnes atteintes, même si son expansion tend à moins les stigmatiser. Un champ d'investigation considérable est ouvert, et notamment en chimie thérapeutique. Tout ou presque est à découvrir : meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la maladie, nouvelles cibles thérapeutiques à trouver, mécanismes d'action des molécules d'intérêt et de leurs nombreux effets secondaires... le tout associé à un marché fabuleux !

Références

- [1] www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr
- [2] Eveno C. *et al.*, Body-mass index, cancer, and implications for screening, *The Lancet Oncology*, **2015**, 3, p. 102.
- [3] Arnold M. *et al.*, Global burden of cancer attributable to high-body mass index in 2012: a population-based study, *The Lancet*, **2012**, *16(1)*, p. 36.
- [4] <http://curie.fr/actualites/surpoids-obesite-facteurs-risque-majeurs-cancer-005765?prehome=0>
- [5] Martin K.A. *et al.*, New targets to treat obesity and the metabolic syndrome, *Eur. J. Pharmacol.*, **2015**, sous presse.
- [6] Topiramate + phentermine (Qsiva®) : une association coupe-faim beaucoup trop dangereuse, *Prescrire*, **2013**, *33(352)*, p. 98.
- [7] www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002350/smops/Negative/human_smop_000435.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
- [8] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-saisit-le-Comite-permanent-des-medicaments-a-usage-humain-de-la-Commission-europeenne-sur-Mysimba-Point-d-Information>
- [9] Danger de l'anorexigène Mysimba®, *Prescrire*, **2015**, *35(378)*, p. 305.
- [10] Clements J.N., Shealy K.M., Liraglutide: an injectable option for the management of obesity, *Ann. Pharmacother.*, **2015**, *49*, p. 938.
- [11] www.institut-sommeil-vigilance.org
- [12] Monteiro-Sepulveda M. *et al.*, Jejunal T cell inflammation in human obesity correlates with decreased enterocyte insulin signaling, *Cell Metabolism*, **2015**, *22*, p. 113.
- [13] Le Chatelier *et al.*, Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers, *Nature*, **2013**, *500*, p. 541.



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 : claudemonneret@curie.fr

L'auto-organisation : vers une chimie de la matière complexe

Hervé This et Jean-Marie Lehn

| | |
|------------------|--|
| Résumé | La matière complexe, vivante et pensante, s'est formée spontanément par auto-organisation. La chimie de l'auto-organisation cherche d'une part à mieux comprendre les mécanismes à l'œuvre dans ce processus et, d'autre part, à les maîtriser pour obtenir des structures moléculaires et supramoléculaires sur mesure. La prise en compte de l'information moléculaire et, par ailleurs, de la plasticité de la constitution des objets chimiques permet aujourd'hui la conception et la réalisation d'ensembles moléculaires et supramoléculaires qui forment des réseaux dynamiques. |
| Mots-clés | Auto-assemblage, auto-organisation, chimie dynamique constitutionnelle, évolution, information, réseaux moléculaires dynamiques. |
| Abstract | Self-organization: towards complex matter chemistry Complex matter, up to living and thinking matter, appeared spontaneously, through self-organization. The chemistry of self-organization is on one hand trying to understand the mechanisms involved in this process and on the other hand to master them for creating molecular and supramolecular structures on demand. Taking into account both molecular information and the plasticity of chemical entities allows the design and generation of dynamical molecular and supramolecular networks. |
| Keywords | Self-assembly, self-organization, constitutional dynamic chemistry, evolution, information, dynamical molecular networks. |

Quand l'Univers s'est refroidi, après le Big Bang, des particules purent former des atomes, puis des atomes purent s'associer en molécules ; ces dernières se groupèrent ensuite en agrégats stables, par exemple en membranes, qui délimitèrent des compartiments, et ainsi de suite jusqu'à ce qu'apparaisse une matière de plus en plus complexe, qui devint vivante, puis pensante. L'auto-organisation est à l'origine de la complexification de la matière, et la compréhension de cette auto-organisation est l'une des plus grandes questions de la science [1].

Comment cette auto-organisation s'est-elle produite ? Observons d'abord qu'elle a opéré à la fois à l'échelle des molécules et à l'échelle du cosmos, avec la structuration des objets célestes. Si les forces gravitationnelles donnent lieu à l'auto-organisation dans ce dernier cas, ce sont les forces électromagnétiques qui ont opéré pour la constitution des systèmes moléculaires, des molécules à leurs assemblages et aux organismes vivants. Avant l'évolution biologique, l'évolution prébiotique qui a eu lieu s'est faite par action des forces électromagnétiques intra- et intermoléculaires, opérant une sélection sur la diversité des structures moléculaires, sous la pression de l'information moléculaire. Puis, avec l'apparition de la vie, des propriétés biologiques émergentes ont pris le relais [2].

Il revient aux sciences chimiques d'explorer ces mécanismes qui permettent de créer des assemblages moléculaires inédits, d'où résultent des fonctions de plus en plus complexes. La chimie supramoléculaire, qui édifie des systèmes chimiques à partir de constituants moléculaires interagissant par des forces non covalentes, a ouvert la voie à la mise en œuvre du concept d'« information moléculaire », en

vue d'arriver à maîtriser les caractéristiques spatiales (structurales) et temporelles (dynamiques) de la matière, ainsi que son auto-organisation [3].

Plus récemment, une nouvelle direction a été introduite, concernant la mise au point de systèmes chimiques moléculaires ou supramoléculaires dynamiques, capables de modifier leur constitution en réponse à des sollicitations physiques ou chimiques. Elle conduit à l'émergence d'une chimie adaptative et évolutive. La chimie révèle ainsi progressivement comment la matière se complexifie par auto-organisation. Le but est de découvrir, puis de mettre en œuvre, les lois qui gouvernent l'évolution de la matière, de l'inanimé à l'animé [4].

Auto-organisation et complexité

L'auto-organisation peut consister en l'association moléculaire ou supramoléculaire à partir de constituants à l'équilibre thermodynamique, permettant l'adaptation, en réaction à des stimuli. La plupart des processus de génération d'édifices chimiques organisés réalisés actuellement sont des systèmes à l'équilibre. Ils sont le siège d'une auto-organisation que l'on peut donc dire « passive » (*figure 1*).

Toutefois, il est crucial de mettre aussi au point des systèmes présentant une auto-organisation « active », où des processus hors équilibre sont déterminés par des processus chimiques ou physiques dissipatifs. Les systèmes auto-organisés qui modifient leurs propriétés structurales et fonctionnelles en réaction à des agents physiques ou chimiques peuvent être considérés comme présentant la faculté d'être adaptatifs. Ils s'ouvrent sur une chimie adaptative (voir plus loin).

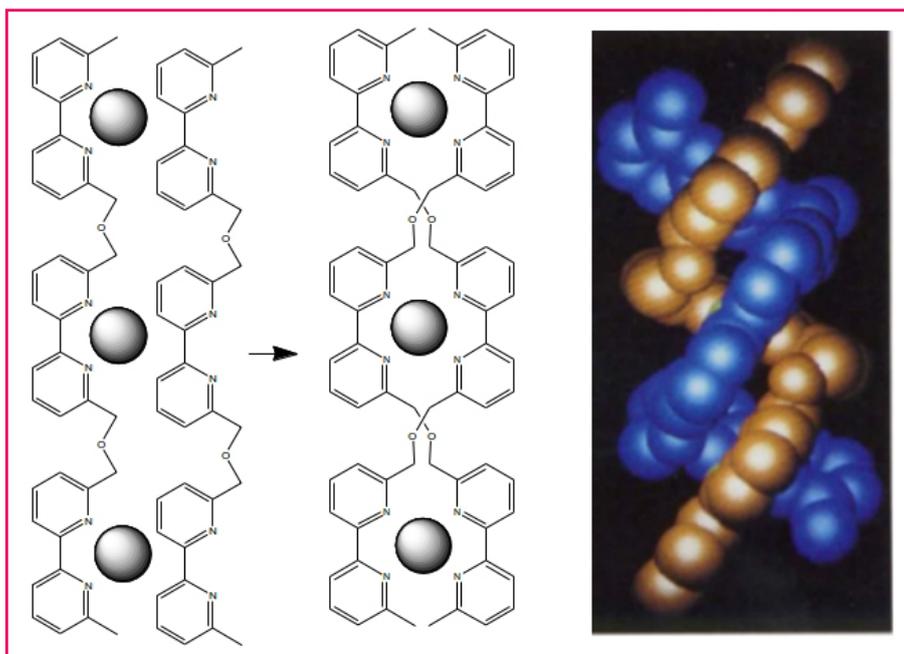


Figure 1 - Les hélicates s'obtiennent par auto-assemblage d'un complexe métallique hélicoïdale trinuécléaire ; c'est une auto-organisation passive.

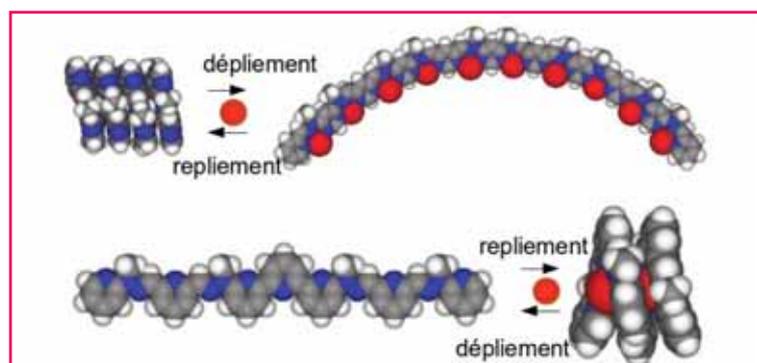


Figure 2 - La commande du mouvement moléculaire permet la mise au point de systèmes dynamiques. Des mouvements moléculaires réversibles sont possibles quand un brin moléculaire se lie à des cations métalliques, ou les libère : la structure passe d'une conformation hélicoïdale à une structure linéaire.

Dans les deux cas, passif ou actif, une complexité croissante conduit à l'émergence de caractéristiques de niveau supérieur : l'évolution chimique résulte de la sélection qui s'opère sur les structures fonctionnelles engendrées par l'action des forces inter- et intramoléculeaires sur les éléments matériels. Avant l'évolution darwinienne des organismes biologiques, il y a eu une évolution purement moléculaire dans le monde non-vivant, prébiotique, qui a progressivement conduit à l'apparition de la vie.

La complexité peut être caractérisée par une combinaison de trois paramètres : la « multiplicité », l'« interconnexion » et l'« intégration ». La multiplicité représente la diversité moléculaire en termes de constitutions et de fonctions. L'interconnexion inclut autant les interactions non covalentes que les interactions covalentes, avec leurs dynamiques. L'intégration désigne les relations entre les composants de l'ensemble avec des rétroactions et des régulations.

L'auto-organisation de la matière conduit à des degrés croissants de complexité, à partir de la diversité structurale moléculaire et de la sélection des composants les mieux adaptés. On peut agir sur les trois niveaux de l'information

(conception de systèmes moléculaires ou supramoléculaires programmés), de la constitution et de la dynamique (mouvements) par couplage à des agents physiques ou chimiques externes ou internes.

Dans son exploration de formes matérielles de plus en plus complexes, la chimie supramoléculaire s'est fondée sur la chimie moléculaire. En une sorte de rétroaction, la fertilisation de la chimie moléculaire par la dynamique constitutionnelle inhérente à la chimie supramoléculaire (avec des forces plus faibles que les forces covalentes, des modifications et des réorganisations des associations moléculaires restent possibles) a ouvert la voie à la « chimie adaptative ». La chimie supramoléculaire a tiré parti de la notion d'information moléculaire, cette information qui est stockée dans l'objet moléculaire et traitée au niveau supramoléculaire au travers des interactions entre molécules [5]. C'est cette information qui est mise en œuvre dans les processus de reconnaissance moléculaire. Les travaux portant sur l'auto-organisation de systèmes chimiques ont utilisé l'ensemble des interactions non covalentes : liaisons

hydrogène, interactions donneur-accepteur, forces de van der Waals... Ils ont notamment concerné la production d'architectures métallo-supramoléculaires sur mesure, qui combinent la richesse structurale des ligands et les caractéristiques des ions métalliques dans le dessein de programmer et commander de telles associations (figure 2).

La chimie dynamique constitutionnelle

Les associations supramoléculaires étant le fruit de liaisons faibles, la chimie supramoléculaire est une chimie d'entités qui peuvent se faire, se défaire et se refaire, se construire, se déconstruire et se reconstruire. Cette propriété était tenue pour acquise, normale, mais si l'on s'interroge sur ses potentialités, on comprend qu'elle permet une variation de constitution et une adaptation des objets supramoléculaires.

Une fois conscient de ce qu'offre cette dynamique intrinsèque aux systèmes supramoléculaires, on peut se demander pourquoi ne pas l'importer, aussi, dans la chimie moléculaire ? Il s'agirait de faire quelque chose que l'on essaie le plus souvent d'éviter en chimie moléculaire, une sorte d'hérésie, à savoir fabriquer à dessein des molécules susceptibles de tomber en morceaux, de se dissocier, au lieu de produire des assemblages atomiques durables (quand de tels assemblages sont trop fragiles, les chimistes les mettent souvent au froid pour les « calmer » !).

Pourquoi, en effet, ne pas faire l'inverse de ce qui a été fait ? Quelles nouvelles potentialités s'offrent aux chimistes si l'on met au point des molécules qui peuvent se dissocier, où l'on a intentionnellement introduit les possibilités de dissociation, puis de réassociation, en réaction aux modifications de leur environnement ?

Plus pratiquement, comment importer dans la chimie moléculaire cette dynamique constitutionnelle présente dans la chimie supramoléculaire ? Par l'introduction de liaisons qui peuvent se faire et se défaire réversiblement. On arrive ainsi à une « chimie dynamique », une chimie dont le caractère dynamique réside dans la constitution même de l'objet. Pour

Auto-organisation : assemblage spontané, mais contrôlé, de la matière organisée

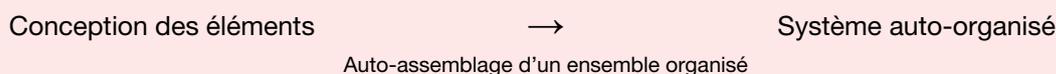
Auto-assemblage, auto-organisation, auto-construction... de quoi parle-t-on ?

Pour le physico-chimiste belge Ilya Prigogine (1917-2003), l'auto-organisation désignait une organisation hors d'équilibre, induite par un flux, tel un flux d'énergie ou de matière ; l'auto-assemblage aurait désigné les autres formes d'organisation spontanée. Toutefois, on peut aussi envisager une forme d'auto-organisation « passive » conduisant à l'assemblage spontané d'une structure organisée à l'équilibre thermodynamique.

Assemblage : c'est une action. Auto-assemblage ? Une action spontanée. On comprend que le(la) chimiste réunit les éléments moléculaires qui vont s'assembler spontanément, mais de façon planifiée, afin de produire un édifice qui se sera auto-assemblé, et qui aura une organisation, de sorte qu'il y aura, une auto-organisation dans l'édifice.

L'étape initiale de « conception » (*design*, en anglais) est alors la mise au point de systèmes qui s'auto-assemblent sous la commande de l'information moléculaire inscrite dans les molécules et qui détermine la manière dont ces éléments se connectent les uns aux autres pour produire l'objet supramoléculaire organisé final. Dans « conception », il y a « concept », un ancrage essentiel pour les travaux modernes de chimie supramoléculaire. D'ailleurs, il devient légitime de parler de conception moléculaire, ou de conception supramoléculaire... ce qui n'épuise pas la discussion à propos de systèmes auto-organisés, produits, donc, par auto-assemblage d'un objet supramoléculaire organisé.

De sorte que, finalement, on peut proposer le schéma suivant :



Dans une telle description, les membranes phospholipidiques résultent de l'agrégation des molécules qui les composent, sans organisation stricte, et sont donc auto-assemblées, qu'elles soient naturelles ou artificielles.

Fabriquer ? Construire ? Assembler ? Réalisation d'un objet, un édifice, un ouvrage d'art selon un plan déterminé à partir de ses éléments par un agent extérieur. Auto-xxxx désigne un système conçu de sorte à ce qu'il contienne toutes les données/informations requises pour une mise en place spontanée **mais** contrôlée/prédéterminée.

la chimie moléculaire, la dynamique est intentionnelle : il faut la vouloir ; en revanche, pour la chimie supramoléculaire, elle est intrinsèque, comprise dans l'objet. Il existe donc deux sortes de reconnaissances entre molécules : l'une est interactionnelle, supramoléculaire, et l'autre est fonctionnelle, fondée sur des groupes réactifs complémentaires qui forment des liaisons covalentes réversibles.

Ainsi, s'ajoutant aux domaines de la dynamique des réactions chimiques et de la dynamique des mouvements moléculaires, s'est développée une dynamique de la constitution des objets chimiques : la « chimie dynamique constitutionnelle » (CDC), avec deux volets ; le premier volet est moléculaire, covalent, et le volet supramoléculaire est non covalent. Un nombre croissant de laboratoires en explore les diverses facettes, et les articles qui suivent, dans ce dossier, montrent des exemples de développements récents.

La traduction de la notion d'auto-organisation en synthèse chimique est celle d'auto-synthèse. L'auto-organisation avec formation de liaisons covalentes est, en quelque sorte, la synthèse ultime, programmée, une façon nouvelle de faire la synthèse chimique : laisser les molécules s'édifier d'elles-mêmes, comme pour les architectures supramoléculaires. De cette manière, des architectures moléculaires impressionnantes ont déjà été obtenues, et, surtout, il aurait été très difficile d'obtenir de tels objets par une synthèse chimique par étapes. On voit là une sorte d'auto-synthèse, avec une optimisation de la matière et de l'énergie mises en jeu, fondée sur l'utilisation de l'information moléculaire ou supramoléculaire. La réversibilité est clé dans ces synthèses : le processus doit être dynamique pour qu'il y ait possibilité d'exploration et de choix parmi une large diversité de sous-unités et de réactifs moléculaires.

La question de la sélection

Qui dit diversité dit sélection. La variabilité de constitution, fondée sur la sélection d'objets différents, permet une adap-

tation de la constitution, selon les conditions, sous la pression de facteurs externes (par exemple, le milieu ou un effecteur chimique) ou internes (par exemple, une forme privilégiée). De la chimie moléculaire, où l'on maîtrise la liaison covalente, à la chimie supramoléculaire, où l'on utilise les liaisons non covalentes, on se dirige vers une chimie adaptative, qui incorpore diversité, dynamique et sélection dans l'élaboration de ses objets, comme annoncé en introduction.

La chimie dynamique constitutionnelle est devenue un domaine de plus en plus actif. La formation de constituants fonctionnels par sélection a été mise en œuvre dans de nombreux cas : récepteurs, substrats et inhibiteurs de molécules biologiques, substances bioactives, nanostructures et agrégats dynamiques dans leur constitution.

Dans le cas de matériaux, la réponse constitutionnelle à divers stimuli ou effecteurs ouvre la voie vers des matériaux fonctionnels adaptatifs, tels les « dynamères », ou polymères dynamiques [6].

À ce sujet, on verra dans ce dossier l'article « Systèmes chimiques auto-organisés et matériaux » de E. Moulin, G. Fuks, O. Gavat et N. Giuseppone. Ces matériaux peuvent subir des modifications de leurs propriétés physiques ou chimiques lors de changements tels que l'incorporation de monomères nouveaux ou la recombinaison des composants : ce dernier mécanisme permet notamment la mise au point de matériaux capables d'autoréparation, tels que des films fabriqués à base de dynamères (*figure 3*).

Il est aussi possible de combiner la formation et la rupture de liaisons covalentes, au niveau moléculaire, et d'interactions non covalentes, au niveau supramoléculaire. C'est par exemple le cas pour les édifices dits métallo-supramoléculaires, lorsque, à l'échange de ligands sur un centre métallique, s'ajoute l'échange amine/imine sur un groupe carbonyle porté par le ligand (*figure 4*).

Les trois types de chimie dynamique, concernant réaction, mouvement et constitution, peuvent être mis en œuvre dans la même entité suivant différentes combinaisons. La

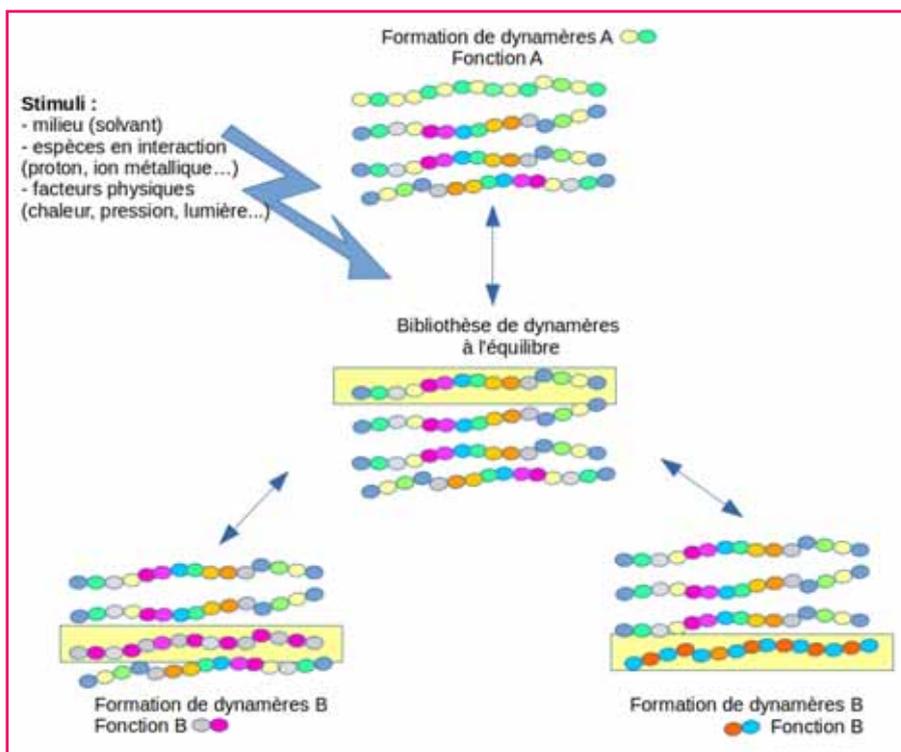


Figure 3 - Adaptation d'une bibliothèque de dynamères (au centre) à l'application de divers stimuli (A, B, C) par génération d'un dynamère spécifique du stimulus.

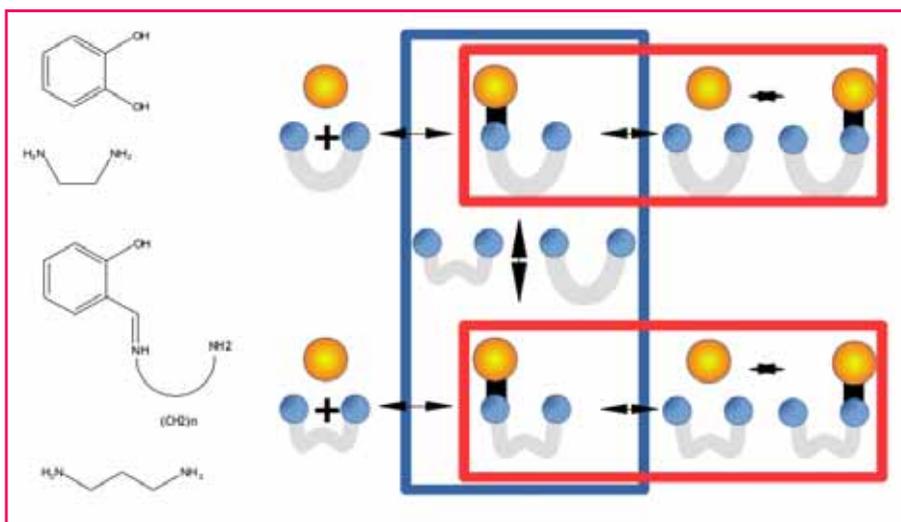


Figure 4 - Fusion de processus constitutionnels et de mouvements dynamiques covalents : formation réversible d'imines à partir d'un composé carbonyle et d'une diamine terminale (à gauche), l'échange de diamine par transimination (cadre bleu) et le mouvement alternatif de l'unité alkyldène entre les sites terminaux de la diamine (cadres rouges). Les structures de gauche montrent des exemples de molécules pouvant intervenir dans ces réactions.

dynamique de mouvement comprend des mouvements résultant de changements de forme réversibles (avec notamment des changements de conformation ou de configuration), des moteurs et des machines moléculaires. La dynamique de constitution repose sur des changements réversibles de la constitution des entités moléculaires et supramoléculaires, par échange de constituants. Par exemple, les imines sont susceptibles de participer à ces deux dynamiques, de mouvement et de constitution. D'une part, elles peuvent effectuer des mouvements de type moteur moléculaire, puisqu'elles peuvent subir un cycle d'interconversion complet comprenant

deux isomérisations : une transformation E-Z induite par la lumière, avec rotation autour de la liaison C=N, et une inversion thermo-activée de l'azote qui ramène de l'isomère Z à l'isomère E. D'autre part, elles peuvent subir un changement de constitution par échange de constituants (figure 5).

Un cas particulièrement intéressant est celui d'imines de chaînes d'oligoamines [7], où le résidu alkyldène passe d'un site amine à un site voisin et peut passer d'une molécule à une autre, effectuant ainsi un changement de constitution par échange du partenaire amine. Un déplacement a lieu, avec les oligoamines linéaires symétriques : le résidu alkyldène « marche » sur le chemin moléculaire. Ainsi les imines se comportent comme des prototypes très simples, mais adaptables, de systèmes capables de présenter des mouvements de sous-unités moléculaires et de devenir des moteurs moléculaires si de la directionnalité est introduite, comme cela a été réalisé récemment.

La chimie adaptative

Une fois introduite l'auto-organisation, s'appuyant sur la diversité constitutionnelle dynamique, et une fois introduite la notion de sélection, le chemin mène progressivement vers une chimie que l'on peut qualifier d'adaptative et d'évolutive. Dans le panorama de ce processus primordial d'auto-organisation, de la chimie moléculaire et supramoléculaire, on passe à une chimie dynamique dans la constitution de ses objets, qu'ils soient moléculaires ou supramoléculaires, rendant possible une chimie adaptative aux deux niveaux.

Adaptation et auto-organisation sont liées. Par « adaptation », on désigne la capacité d'un système à subir une réorganisation en réaction à des stimuli externes en explorant l'hypersurface des combinaisons constitution/structure/énergie. Les processus d'auto-organisation, de ce fait, peuvent en principe produire des entités moléculaires ou supramoléculaires en sélectionnant les composants élémentaires corrects. Ainsi, par-delà l'auto-organisation par conception, qui se fonde sur une programmation du processus, s'établit un auto-assemblage par sélection, s'appuyant sur la CDC.

Les divers processus présentés précédemment constituent la base et une illustration d'une chimie adaptative aux deux niveaux moléculaire ou supramoléculaire. Le mélange des diverses caractéristiques (information, programmabilité, dynamique, réversibilité, diversité structurale et constitutionnelle) ouvre de vastes perspectives vers une chimie adaptative et évolutive. L'adaptation correspond à la réaction et à la modification des systèmes dynamiques à des agents et actions physiques ou chimiques, telles que modifications du milieu, échange de phase, stimuli physiques (température, lumière, pression...) ou chimiques (protons, ions).

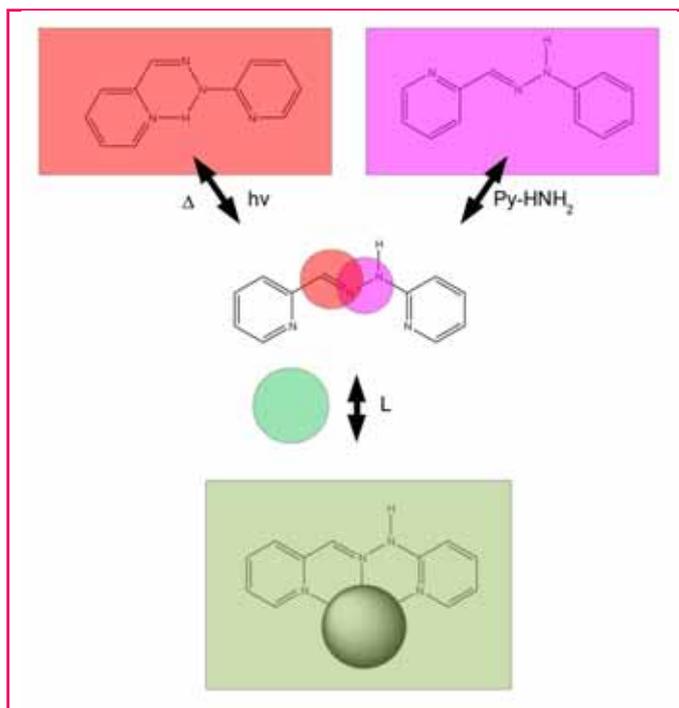


Figure 5 - Trois types de réactions dynamiques réversibles opérant sur une molécule de bispyridyl hydrazone : dynamique de configuration, photochimique et isomérisation thermique (en haut à gauche) ; dynamique de constitution, par échange de composant (en haut à droite) ; inclusion d'un ion métallique par des liaisons de coordination (en bas).

Ainsi les architectures métallosupramoléculaires présentant des équilibres en solution peuvent s'adapter à l'état solide, en formant une seule entité, par cristallisation, ou se transformer en cas de changement de solvant. De même, les dynamères peuvent sélectionner dans leur environnement des composés spécifiques, en réaction à des modifications de la composition du milieu, comme par exemple sous l'action d'effets hydrophobes.

Le passage d'un environnement hydrophile à un environnement hydrophobe, ou *vice versa*, est particulièrement important dans les systèmes vivants. Il a notamment lieu dans les transports transmembranaires, à travers des membranes liquides, ainsi que des membranes bicouches artificielles ou naturelles. Par exemple, une bibliothèque covalente dynamique de constituants de type imine, dissous dans un mélange acétonitrile-eau, subit des réorganisations de constitution lors d'une séparation de phase liquide-liquide induite par un stimulus physique (la chaleur) ou par un effecteur chimique (sel inorganique, composé hydrophile ou hydrophobe ajouté). Le mécanisme est réversible, régénérant la bibliothèque initiale lors de la réunification de phases.

Les dynamiques multiples permettent d'obtenir des adaptations multiples par optimisation de plusieurs caractéristiques des systèmes : constitution, mouvement, structure. L'adaptation constitutionnelle multiple présente des caractéristiques de coévolution : une ou plusieurs espèces en interconversion opèrent en synergie et renforcent la formation de chacune d'entre elles, par optimisation simultanée. C'est le cas pour la formation parallèle renforcée de récepteurs dynamiques sous l'action des substrats qui leur correspondent le mieux [8].

Par exemple, la formation simultanée d'un ligand macrocyclique bis(imine) et la complexation d'un ion métallique

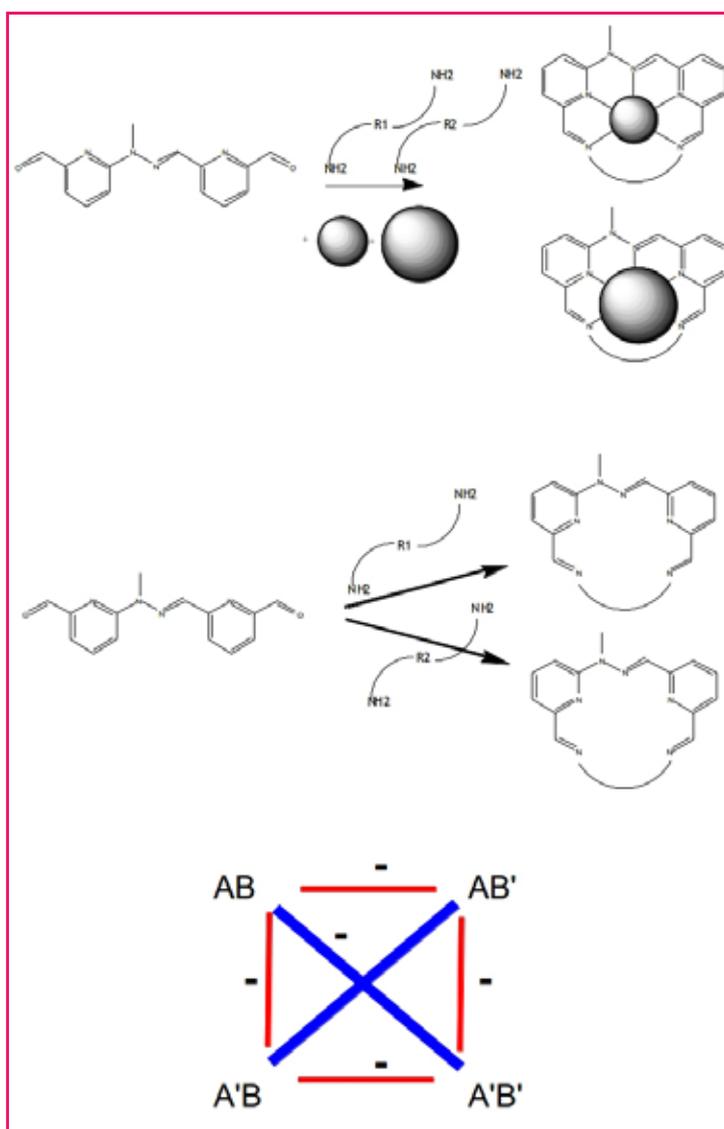


Figure 6 - Coévolution : deux agonistes sont simultanément amplifiés par l'expression synergique des membres les mieux adaptés d'une paire récepteur (ligand)-substrat (cation métallique) (en haut).

Il s'agit de l'illustration d'un processus par lequel l'assemblage de deux ligands macrocycliques L et L' à leurs composants acycliques est guidé par la liaison de l'ion métallique privilégié M ou M' respectivement. En bas, on a représenté le processus précédent par un réseau carré.

provoquent la génération synergique des complexes les plus stables : chaque ion métallique sélectionne la diamine qui produit le ligand macrocyclique le mieux adapté (celui qui se lie le plus fortement), et inversement (figure 6). Autrement dit, les substrats (ions métalliques) produisent leurs propres récepteurs par sélection parallèle des meilleurs composants. La capacité pour des ions métalliques de réarranger un polymère dynamique covalent pour produire un nouveau polymère et de révéler la présence des cations par des signaux optiques est, d'ailleurs, un cas « d'auto-signalisation ».

De tels processus sont intéressants pour l'étude du comportement adaptatif en milieu abiotique, tout comme dans les systèmes de transport membranaires, et ils pourraient avoir des applications pour la libération contrôlée de principes actifs. En outre, ils permettent d'associer des dynamiques moléculaires en conditions hors d'équilibre à des changements de phase. Se présente notamment le cas de la chimie dynamique aux interfaces, où une répartition dynamique des composants a lieu lors des transferts de phase.

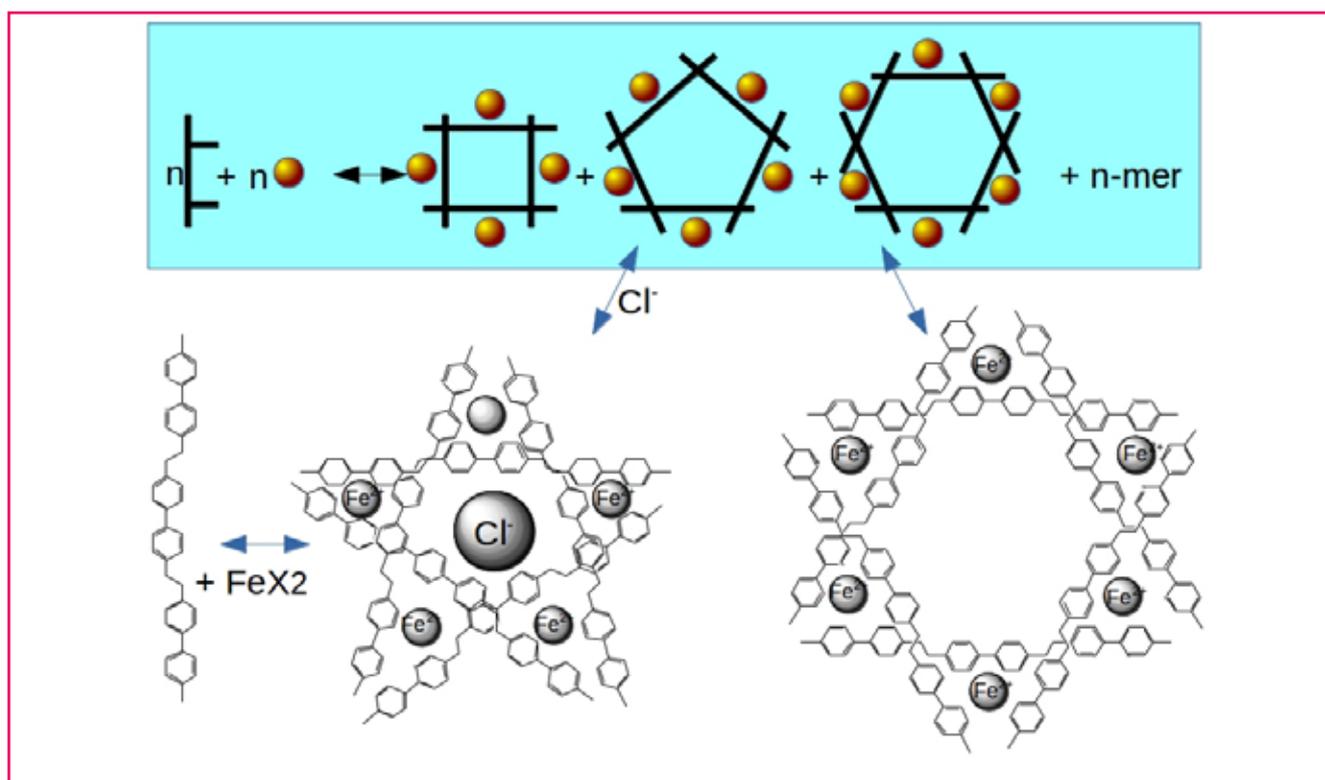


Figure 7 - Bibliothèque dynamique d'hélicates circulaires (en haut). Un tel système peut conduire à un réseau dynamique.

Dans ce dossier, on verra, notamment, la conception supra-moléculaire d'architectures auto-assemblées à base de guanine à des interfaces (A. Ciesielski, S. Haar, M. El Garah, M. Surin, S. Masiero et P. Samori).

Chimie des réseaux et des systèmes

L'idée de chimie dynamique s'élargit avec celle des « réseaux dynamiques constitutionnels » : dans le chemin vers la complexité et des niveaux plus élevés d'auto-organisation, la CDC donne accès à des réseaux de constituants en inter-conversion connectés par leur composition, leur structure ou les réactions mises en œuvre. Ainsi, les constituants des bibliothèques dynamiques constitutionnelles engendrées par la CDC forment des réseaux dynamiques constitutionnels complexes. Les relations entre les constituants définissent des comportements agonistes ou antagonistes, selon que l'expression d'un constituant augmente ou diminue l'expression d'autres constituants du réseau. De tels réseaux procurent de la robustesse aux systèmes [9]. À ce propos, on trouvera dans ce dossier un exemple dans l'article de M. Barboiu (« Membranes du futur : vers la sélection naturelle des fonctions »).

Les relations entre constituants peuvent s'analyser à l'aide de graphes représentant des réseaux plus ou moins complexes. Dans le cas le plus simple, un ensemble de quatre constituants peut être représenté par un réseau bidimensionnel : un carré dont les sommets portent les constituants et dont les arêtes et les diagonales décrivent respectivement les relations antagonistes et agonistes entre les membres du réseau. Par exemple, sur la *figure 7*, est représenté le cas de quatre constituants A, A', B, B', qui engendrent quatre constituants AB, A'B, AB', A'B', par des associations réversibles de A et A' avec B et B'. Ces réseaux sont adaptatifs, car les pondérations de leurs sommets et de leurs

connexions réagissent à l'application d'un stimulus ou d'un effecteur. Par exemple, ajouter à un tel système un effecteur E qui agirait sur le constituant AB en augmentant son poids conduit simultanément à une augmentation du poids de son agoniste A'B', tout en réduisant les antagonistes AB' et A'B.

Ce type de réseaux permet d'appréhender le comportement d'un ensemble complexe soumis à diverses sollicitations. Par exemple, l'amplification d'un élément du réseau peut être utilisée à dessein pour amplifier son(s) agoniste(s). Cette manière indirecte de procéder est particulièrement intéressante si un constituant présente une propriété désirée, mais que son amplification directe n'est pas possible. Cela pourrait par exemple être le cas dans l'expression d'un constituant conduisant à la formation d'une structure organisée, tel qu'une phase mésomorphe ou un gel, ou d'un constituant présentant une propriété spécifique, optique par exemple.

La plupart des études de réseaux dynamiques constitutionnels étudiés ont porté sur des systèmes bidimensionnels en carré, mais un cas tridimensionnel a été exploré pour un système où les constituants se distribuent entre deux phases. Les quatre constituants d'un réseau forment un carré dans chaque phase, et les interconnexions entre ces deux carrés d'une phase à l'autre définissent un prisme à base carrée. Les arêtes qui traversent l'interface relient les mêmes constituants d'une phase à l'autre. Les diagonales connectent les agonistes entre les deux phases. Les constituants peuvent se placer dans la phase la plus favorable, à la manière de niches écologiques.

L'implémentation en chimie des caractéristiques de la complexité (voir plus haut) et la mise en œuvre de niveaux de plus en plus élevés d'auto-organisation ouvrent la voie à une chimie des systèmes complexes, passant des espèces aux systèmes, des propriétés aux fonctions, des structures à l'information vers des états de complexité croissante de la matière.



De gauche à droite : le chef triplement étoilé Pierre Gagnaire, Jean-Marie Lehn et Hervé This, réunis à l'occasion de la conférence donnée par Hervé This et Pierre Gagnaire samedi 4 juillet lors du Symposium organisé à l'ISIS (3-5 juillet 2015) pour le 50^e anniversaire du laboratoire de Jean-Marie Lehn, événement qui a réuni environ 170 de ses collaborateurs à travers les âges...

Références

- [1] Lehn J.-M., Perspectives in chemistry: steps towards complex matter, *Angew. Chem.*, **2013**, *52*, p. 2836.
- [2] a) Eigen M., Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules, *Naturwissenschaften*, **1971**, *58*, p. 465 ; b) Eigen M., Wie entsteht Information? Prinzipien der Selbstorganisation in der Biologie, *Ber. Bunsen-Ges.*, **1976**, *80*, p. 1059 ; c) Lifson S., Chemical selection, diversity, teleonomy and the second law of thermodynamics: reflections of Eigen's theory of self-organization of matter, *Biophys. Chem.*, **1987**, *26*, p. 303 ; d) Newth D., Finnigan J., Emergence and self-organization in chemistry and biology, *Aust. J. Chem.*, **2006**, *59*, p. 841 ; e) Küppers B.-O., *Information and the Origin of Life*, MIT Press, **1990**.
- [3] Lehn J.-M., Programmed chemical systems: multiple subprograms and multiple processing/expression of molecular information, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*(12), p. 2097.
- [4] a) Lehn J.-M., Constitutional dynamic chemistry: bridge from supramolecular chemistry to adaptive chemistry, *Topics in Current Chemistry*, M. Barboiu (ed), Springer, **2012** ; Lehn J.-M., From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, p. 151.
- [5] a) *Dynamic Combinatorial Chemistry*, B.L. Miller (ed), Wiley, **2010** ; b) *Dynamic Combinatorial Chemistry*, J.N.H. Reek, S. Otto (eds), Wiley-VCH, **2010**.
- [6] a) Lehn J.-M., *Makromol. Chem., Macromol. Symp.*, 1993, *69*, p. 1 ; b) Kato T., Hydrogen-bonded liquid crystals: molecular self-assembly for dynamically functional materials, *Struct. Bonding*, 2000, *96*, p. 95 ; c) Brunsveld L., Folmer B.J.B., Meijer E.W., Sijbesma R.P., Supramolecular polymers, *Chem. Rev.*, 2001, *101*, p. 4071 ; d) Schubert U.S., Eschbauer C., Makromoleküle mit Bipyridin- und Terpyridinkomplexen als Verknüpfungsstellen: erste Schritte auf dem Weg zu metallo-supramolekularen Polymeren, *Angew. Chem.*, 2002, *114*, p. 3016 ; Macromolecules containing bipyridine and terpyridine metal complexes: towards metallosupramolecular polymers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, *41*, p. 2892 ; e) *Supramolecular Polymers*, 2nd ed., A. Ciferri (ed), Taylor & Francis, 2005 ; f) Lehn J.-M., *Dynamers: dynamic molecular and supramolecular polymers*, *Prog. Polym. Sci.*, 2005, *30*, p. 814 ; g) De Greef T.F.A., Smulders M.M.J., Wolfs M., Schenning A.P.H.J., Sijbesma R.P., Meijer E.W., Supramolecular polymerization, *Chem. Rev.*, 2009, *109*, p. 5687 ; h) Fox J.D., Rowan S.J., Supramolecular polymerizations and main-chain supramolecular polymers, *Macromolecules*, 2009, *42*, p. 6823 ; i) Lehn J.-M., Dynamers: dynamic molecular and supramolecular polymers, *Aust. J. Chem.*, 2010, *63*, p. 611 ; j) Moulin E., Cormos G., Giuseppone N., Dynamic combinatorial chemistry as a tool for the design of functional materials and devices, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, *41*, p. 1031.
- [7] Folmer-Andersen J.F., Lehn J.-M., Constitutional adaptation of dynamic polymers: hydrophobically driven sequence selection in dynamic covalent polyacylhydrazones, *Angew. Chem.*, **2009**, *121*, p. 7800 ; Constitutional adaptation of dynamic polymers: hydrophobically driven sequence selection in dynamic covalent polyacylhydrazones, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 7664.
- [8] Ulrich S., Lehn J.-M., Adaptation to shape switching by component selection in a constitutional dynamic system, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 5546.
- [9] Kovaříček P., Lehn J.-M., Merging constitutional and motional covalent dynamics in reversible imine formation and exchange processes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, p. 9446.



H. This

Hervé This est directeur de l'Agro-ParisTech-Inra International Centre for Molecular Gastronomy*.

Jean-Marie Lehn, prix Nobel de chimie 1987, membre de l'Académie des sciences, est professeur émérite à l'Université de Strasbourg**.



J.-M. Lehn

* International Centre for Molecular Gastronomy AgroParisTech-INRA, Groupe de Gastronomie moléculaire (Laboratoire de chimie analytique, UMR 1145 Ingénierie Procédés Aliment GENIAL), 16 rue Claude Bernard, F-75005 Paris.
Courriel : herve.this@agroparistech.fr

** Laboratoire de chimie supramoléculaire, ISIS-Université de Strasbourg, 8 allée Gaspard Monge, F-67000 Strasbourg.
Courriel : lehn@unistra.fr



La tectonique moléculaire

Des molécules à l'organisation hiérarchique de la matière complexe

Sylvie Ferlay et Mir Wais Hosseini

Résumé Le passage du monde microscopique (atomes et molécules) aux architectures macroscopiques est un défi important nécessitant le développement de stratégies de construction. L'auto-assemblage moléculaire est une réponse, pour peu que l'on sache programmer au niveau des molécules. Parmi les différentes formes de la matière solide, le monde des cristaux moléculaires est particulièrement fascinant. Il s'agit en effet de matière macroscopique périodique et ordonnée, composée d'atomes et molécules. La *tectonique moléculaire*, une approche à l'intersection entre chimie supramoléculaire et chimie moléculaire de l'état solide, s'intéresse à cette forme de programmation moléculaire. Elle considère les cristaux comme des réseaux moléculaires composés de tectons liés entre eux par des interactions spécifiques (reconnaissance moléculaire). À travers quelques exemples traitant de la mise en place de propriétés singulières au niveau macroscopique par l'organisation des tectons au niveau microscopique, la portée de la tectonique moléculaire est discutée.

Mots-clés **Chimie supramoléculaire, tectonique moléculaire, tecton, liaisons hydrogène, matériaux cristallins, porosité.**

Abstract **Molecular tectonics: from molecules to hierarchical organisation of complex matter**
Bridging the gap between microscopic (atoms and molecules) world and macroscopic molecular architectures is a challenging task requiring the development of construction strategies. Molecular self-assembly is a possible answer provided that one can program the construction processes at the molecular level. Among different forms of solids, the world of crystals is particularly fascinating. These macroscopic solid-state materials composed of atoms and molecules are periodic and ordered. *Molecular tectonics*, an approach at the crossroad between supramolecular chemistry and solid state molecular chemistry, deals with this type of organisation through molecular programming of individual atoms and molecules. For this approach, crystals are seen as molecular networks composed of construction units called tectons interconnected through supramolecular reversible intermolecular interactions based on molecular recognition events. Through some selected examples dealing with emerging properties resulting from molecular organisation, the scope of molecular tectonics is discussed.

Keywords **Supramolecular chemistry, molecular tectonics, tecton, hydrogen bond, crystalline materials, porosity.**

Chimie supramoléculaire, auto-assemblage et matériaux

Les perspectives qu'offre la chimie supramoléculaire [1] pour la construction programmée d'architectures moléculaires discrètes ou infinies sont très vastes. Nous illustrons ici, par quelques exemples, la *tectonique moléculaire* [2], une approche à l'intersection entre la chimie supramoléculaire et la chimie moléculaire de l'état solide. Nous montrerons, à travers ces quelques cas, à la fois la possibilité de concevoir et de construire de façon contrôlée des matériaux cristallins et la confection hiérarchique de cristaux de cristaux par des processus de croissance épitaxiale.

Des molécules aux matériaux

Un des défis actuel est de concevoir et de former de nouveaux matériaux moléculaires, matière élaborée répondant à

des besoins nécessitant des propriétés physiques spécifiques, à partir d'entités moléculaires de construction programmées. Alors que les molécules appartiennent au monde microscopique, les matériaux sont généralement macroscopiques. La chimie moléculaire dispose aujourd'hui d'un arsenal synthétique très élaboré permettant de confectionner des molécules abiotiques ou d'intérêt biologique très sophistiquées avec un contrôle très précis de l'emplacement des atomes, leur mode de connectivité, leur conformation et leur stéréochimie. Pour ce qui est des matériaux, au cours des années passées, l'approche « bottom-up » a vu le jour. Pour cette stratégie, fondée sur une construction à partir de molécules, deux possibilités ont été explorées : la polymérisation, qui permet d'obtenir des matériaux macroscopiques par répétition d'étapes synthétiques basées sur la formation de liaisons covalentes, et une approche relevant de la synthèse supramoléculaire, qui utilise des processus répétitifs de reconnaissance moléculaire entre des entités programmées



Figure 1 - Cristaux géants découverts dans une grotte au Mexique. © Photo Tullio Bernabei, archivio La Venta.

et conduit à des architectures de grande taille par auto-assemblage moléculaire.

Parmi les nombreux matériaux, les matériaux cristallins sont particulièrement intéressants. En effet, pour cette classe de matériaux, la périodicité et un ordre à courte et longue distance peuvent être exploités pour mettre en place des propriétés singulières. La synthèse de cristaux fut et reste un défi important. Depuis quelques années, un nouveau domaine, « l'ingénierie de l'état cristallin » [3], a été développé. Dans ce cadre, l'approche appelée *tectonique moléculaire* semble intéressante car elle peut permettre de concevoir des cristaux (échelle macroscopique) comme il est possible de concevoir des molécules à l'échelle microscopique. Elle permet également de confectionner des matériaux cristallins en utilisant la synthèse supramoléculaire, l'auto-assemblage et l'auto-organisation (voir encadré dans l'article de H. This et J.-M. Lehn p. 11).

Le monde fascinant des cristaux

Un cristal est une matière solide fondée sur une organisation périodique des entités (atomes et/ou molécules) qui le composent. Cette organisation dense résulte d'interactions interatomiques ou intermoléculaires. Ainsi J. Dunitz proposa de considérer les cristaux comme des entités supramoléculaires par excellence [4]. Les cristaux peuvent être de tailles très différentes, allant de l'échelle nanométrique à l'échelle métrique. La découverte d'une grotte au Mexique contenant des cristaux géants (plusieurs mètres) (figure 1) [5] est particulièrement fascinante. En effet, pour ces entités, composées d'objets microscopiques, la propagation de l'ordre et de la périodicité conduit à des solides macroscopiques. Ce passage entre le monde des atomes et molécules à celui d'objets de grande taille se fait par des processus d'auto-assemblage entre les entités composant le cristal.

Alors que la maîtrise de l'échelle nanométrique est naturelle pour le chimiste moléculaire, le passage des atomes et molécules à des objets macroscopiques est un vrai défi nécessitant la compréhension et la maîtrise de modes de construction d'objets de grande taille. Par exemple, considérons une molécule de porphyrine, d'une taille respectable et composée de 108 atomes. Elle cristallise à partir d'une solution saturée (cristal de couleur violette), permettant ainsi l'élucidation de sa structure par diffraction des rayons X sur monocristal. Cette étude donne des informations non seulement sur la conformation et la taille de la molécule, mais éga-

lement sur son arrangement en phase cristalline. On peut constater que, dans une direction de l'espace, la longueur de cette molécule est de l'ordre de 20 Å (2 nm pour les nanotechnologies). La dimension du cristal formé à partir de cette entité est millimétrique. Il en résulte que le passage de la molécule au cristal requiert l'organisation de quelques 10^{18} molécules et donc quelques 10^{18} opérations de construction ! Il apparaît ainsi clairement que l'organisation contrôlée de la matière à l'échelle macroscopique nécessite une stratégie fondée sur l'auto-assemblage et l'auto-organisation des entités de base qui peuvent être considérées comme des briques de construction. L'approche qui traite de cette stratégie est nommée la *tectonique moléculaire*.

La tectonique moléculaire : des molécules aux cristaux de cristaux

En considérant les perspectives de la chimie supramoléculaire données par Jean-Marie Lehn [1] et la perception de Jack Dunitz [4] de cristaux comme entités supramoléculaires à l'état solide cristallin, la tectonique moléculaire [2] propose de regarder les cristaux moléculaires comme des hypermolécules dont la construction découle d'interactions supramoléculaires réversibles répétitives, basées sur des processus de reconnaissance moléculaire, entre tectons (unités de construction) [6]. La réversibilité des interactions supramoléculaires permet la mise en place de processus d'autoréparation ou autocicatrisants.

Cette approche, fondée sur l'auto-assemblage et sur l'auto-organisation, se situe en grande partie à l'intersection entre la chimie supramoléculaire et la chimie moléculaire de l'état solide. Ainsi, pour la tectonique moléculaire, un cristal est considéré comme un réseau moléculaire formé par des processus itératifs de reconnaissance moléculaire donnant lieu aux nœuds d'assemblage [7]. La dimensionnalité du réseau moléculaire (1D, 2D ou 3D) est définie par le nombre de translations dans les directions de l'espace du motif de reconnaissance entre les tectons. La formation du cristal résulte de processus d'auto-organisation (compactage de réseaux 1D, 2D et 3D) entre les réseaux moléculaires obtenus par auto-assemblage.

L'intérêt de cette approche est double. En effet, il permet non seulement de décrire les cristaux moléculaires existants comme des réseaux moléculaires résultant de translations de motifs de reconnaissance moléculaire, et également de mettre en place des processus de construction de nouveaux cristaux par la conception de tectons portant dans leur structure des informations de reconnaissance et un programme de construction.

La figure 2 présente une vue synthétique de la *tectonique moléculaire* organisée par ordre croissant de complexité architecturale et fonctionnelle. Utilisant la synthèse moléculaire fondée sur la formation de liaisons interatomiques de nature covalente, il est possible de préparer des tectons par combinaisons d'atomes (niveau 1). Utilisant la synthèse supramoléculaire basée sur des interactions intermoléculaires réversibles, les tectons conduisent, par des processus d'auto-assemblage, à la formation de réseaux moléculaires (niveau 2). Le compactage des réseaux résultant également d'interactions supramoléculaires conduit au cristal (niveau 3). Le quatrième niveau concerne le contrôle, par la conception des tectons, des caractéristiques intracristallines, comme par exemple la nature et décoration des cavités et canaux (hydrophilie, hydrophobie, présence de sites d'interaction spécifique, incorporation de sites catalytiques). Enfin, le

Des atomes aux tectons, des tectons aux réseaux, des réseaux aux cristaux, des cristaux aux "cristaux de cristaux"



Figure 2 - Représentation schématique de différents niveaux de complexité d'organisation de la matière contrôlés par la tectonique moléculaire.

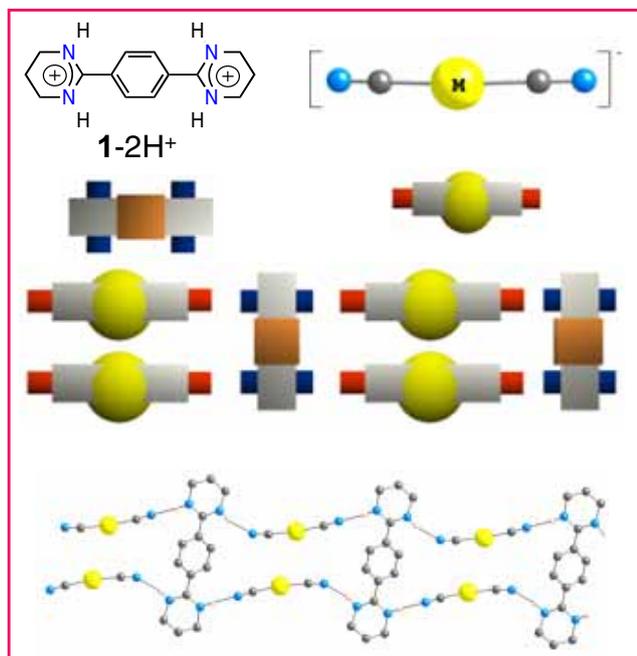


Figure 3 - La combinaison du tecton $1-2H^+$, donneur de quatre liaisons hydrogène avec les dicyanométallates $[M(CN)_2]^-$ ($M = Ag$ ou Au), conduit à l'état cristallin à la formation d'un réseau moléculaire. Au sein de ce réseau, la distance entre les centres métalliques, de l'ordre de 4 \AA , est imposée par la nature et métrique du tecton $1-2H^+$.

cinquième niveau de complexité concerne la fabrication de « cristaux de cristaux » par des processus de construction hiérarchique. Au laboratoire, nous avons à ce jour exploré tous ces niveaux de complexité [8].

Dans cette contribution, les différents niveaux de complexité sont illustrés par quelques exemples. Même si nous avons utilisé divers types d'interaction intermoléculaire pour concevoir les motifs de reconnaissance, seuls les cas relevant de l'utilisation de liaisons hydrogène combinées à des interactions électrostatiques [9] sont présentés.

Émergence de propriétés résultant de l'organisation

Luminescence

L'obtention de cristaux fonctionnels présentant des propriétés de luminescence est intéressant pour des applications en photonique moléculaire ou en imagerie. La combinaison du tecton dicationique $1-2H^+$, capable de donner quatre liaisons hydrogène, avec des dicyanométallates linéaires $[M(CN)_2]^-$, $M = Au, Ag$, conduit à la formation de réseaux moléculaires 1D neutres avec un contrôle très précis de la distance M-M (*figure 3*).

Profitant de la propension des anions linéaires $[Ag(CN)_2]^-$ et $[Au(CN)_2]^-$ à donner lieu à des interactions métalophiles (interaction $d^{10}-d^{10}$) lorsque les centres cationiques se trouvent à proximité, le tecton $1-2H^+$ a été employé pour imposer une distance M-M de l'ordre de 4 \AA . Il en résulte la formation de cristaux luminescents émettant dans le bleu (430 nm) sous excitation à 380 nm . Il est important de noter que cette propriété optique, non intrinsèque aux tectons, émerge de l'organisation spécifique des entités $[M(CN)_2]^-$ dans le cristal [10].

Ces résultats nous ont conduits à la conception de cristaux liquides luminescents. Pour ce faire, afin d'empêcher le processus de cristallisation d'opérer, des entités mésogènes à base de pyrogallate ont été introduites au niveau du tecton $1-2H^+$. La combinaison de ce nouveau tecton $3-2H^+$ (*figure 4a*) avec $[Ag(CN)_2]^-$ (*figure 4b*) conduit en effet à la formation d'une mésophase luminescente. Ce cristal liquide résulte de l'organisation des réseaux 1D formés entre le tecton $3-2H^+$ et $[Ag(CN)_2]^-$ en phase colonnaire (Col_h) dans le domaine de température allant de 25 à $110 \text{ }^\circ\text{C}$ (*figure 4d*) [11]. La luminescence dans le bleu, comme dans le cas des cristaux discuté ci-dessus, résulte, du fait de la courte distance de l'ordre de 4 \AA , d'interactions argentophiles entre les cations Ag^+ au sein des réseaux 1D. Cette distance est imposée par l'emploi du tecton $3-2H^+$ (*figure 4c*). Il s'agit là d'un très rare exemple de cristal liquide luminescent assemblé par des liaisons hydrogène.

Ces résultats nous ont conduits à la conception de cristaux liquides luminescents. Pour ce faire, afin d'empêcher le processus de cristallisation d'opérer, des entités mésogènes à base de pyrogallate ont été introduites au niveau du tecton $1-2H^+$. La combinaison de ce nouveau tecton $3-2H^+$ (*figure 4a*) avec $[Ag(CN)_2]^-$ (*figure 4b*) conduit en effet à la formation d'une mésophase luminescente. Ce cristal liquide résulte de l'organisation des réseaux 1D formés entre le tecton $3-2H^+$ et $[Ag(CN)_2]^-$ en phase colonnaire (Col_h) dans le domaine de température allant de 25 à $110 \text{ }^\circ\text{C}$ (*figure 4d*) [11]. La luminescence dans le bleu, comme dans le cas des cristaux discuté ci-dessus, résulte, du fait de la courte distance de l'ordre de 4 \AA , d'interactions argentophiles entre les cations Ag^+ au sein des réseaux 1D. Cette distance est imposée par l'emploi du tecton $3-2H^+$ (*figure 4c*). Il s'agit là d'un très rare exemple de cristal liquide luminescent assemblé par des liaisons hydrogène.

Porosité

Le contrôle de la porosité est un défi important. En effet, des solides moléculaires poreux peuvent être utilisés dans de nombreux domaines comme le stockage, la séparation, la catalyse ou la détection. Il s'agit là de moduler non seulement la taille des cavités et canaux au sein d'un cristal, mais également leur nature (canaux hydrophiles ou hydrophobes par exemple) et leurs interactions avec le substrat emprisonné.

La combinaison des tectons $1-2H^+$ ou $2-2H^+$ (portant deux groupements OH) (*figure 5*) avec des cyanométallates de géométrie octaédrique $[M^{III}(CN)_6]^{3-}$ ($M = Fe, Co, Cr$) conduit à la formation d'une variété de cristaux isostructuraux (même groupe d'espace) possédant des paramètres de maille très proches (isométrie) de formule générale $(A-2H^+)_3([M^{III}(CN)_6]^{3-})_2$ ($A = 1-2H^+$ ou $2-2H^+$) avec une stœchiométrie 3/2. Ces cristaux sont poreux. En effet, les interactions par liaisons hydrogène en mode dihapto assistées

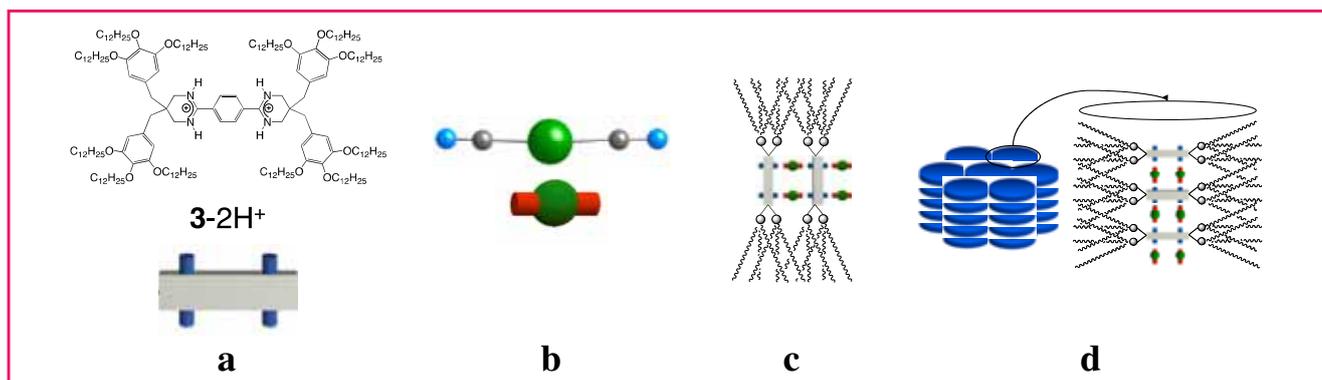


Figure 4 - La combinaison du dication $3-2H^+$ donneur de quatre liaisons hydrogène (a) combiné avec le dicyanoargentate $[Ag(CN)_2]^-$ (b) conduit à la formation d'un réseau 1D (c). Ces réseaux s'organisent en une mésophase colonnaire luminescente due à la courte distance Ag-Ag imposée par le dication $3-2H^+$ (d).

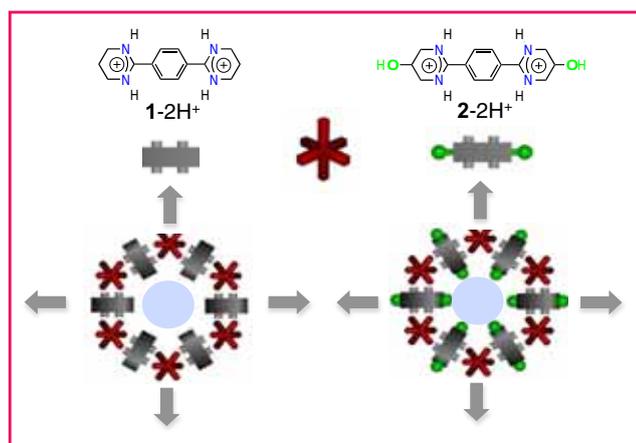


Figure 5 - Les combinaisons des dications $1-2H^+$ ou $2-2H^+$ avec $[M^{III}(CN)_6]^{3-}$ ($M = Fe, Co, Cr$) conduisent à la formation de réseaux isostructuraux 2D dont l'empilement génère des cristaux poreux incorporant des molécules d'eau au sein des canaux (représentés en bleu au centre des hexagones formés).

par des interactions électrostatiques conduisent à la formation de réseaux moléculaires 2D de type nid-d'abeilles déformé [12]. L'empilement de ces réseaux bidimensionnels conduit à la formation d'un cristal présentant des canaux occupés par des molécules d'eau (figure 5).

Dans le cas de $1-2H^+$, les molécules d'eau, formant un polymère, n'interagissent pas de façon spécifique avec les parois des canaux. Afin de mettre en place des interactions spécifiques entre les molécules d'eau et les canaux, le tecton $2-2H^+$ portant deux groupements OH a été conçu (figure 5). En effet, étant donné le mode d'interaction entre les entités cationiques et anioniques, les groupements OH, à la fois donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène, sont orientés vers l'intérieur des canaux et interagissent ainsi par la formation de liaisons hydrogène avec les molécules d'eau emprisonnées.

L'étude de la déshydratation de ces deux familles de cristaux montre que l'élimination thermique des molécules d'eau se fait par une transformation de cristal à cristal. Ce processus, s'accompagnant d'une légère contraction de la maille, est réversible [13].

Par conception même des tectons $1-2H^+$ et $2-2H^+$, un comportement thermique différencié est attendu pour le processus de déshydratation des cristaux formés avec $[M^{III}(CN)_6]^{3-}$ ($M = Fe, Co, Cr$). Ceci est effectivement observé

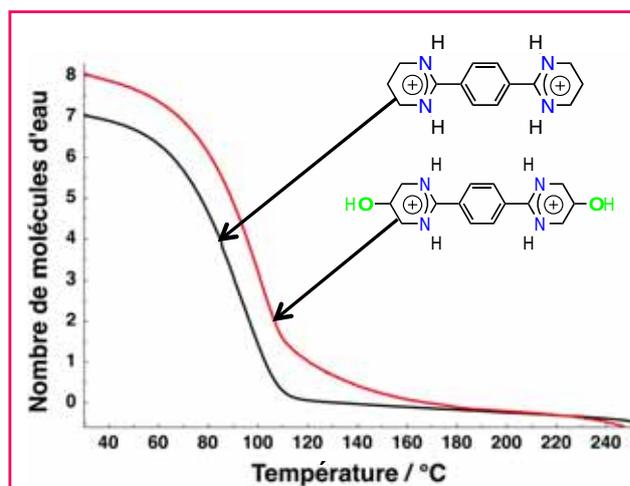


Figure 6 - Analyse thermique par ATG du processus de déshydratation des cristaux obtenus par combinaison de $[Fe^{III}(CN)_6]^{3-}$ avec les tectons $1-2H^+$ (noir) et $2-2H^+$ (rouge).

par ATG (analyse thermogravimétrique). En effet, cette étude montre clairement que dans le cas de $1-2H^+$, la température de libération de l'eau du cristal a lieu à ca 100 °C, alors que dans le cas de $2-2H^+$, à cause de la formation de liaisons hydrogène entre les molécules d'eau et les groupements OH du tecton, la température de relargage de l'eau se situe à ca 140 °C (figure 6). Il est intéressant de noter que ce contrôle de la température de libération de l'eau (ca 40 °C de différence) est imposé par les tectons et par leur organisation dans le cristal [13].

La combinaison du cation $4-2H^+$ (figure 7) avec $[M^{III}(CN)_6]^{3-}$ ($M = Fe, Co, Cr$) conduit également à la formation de réseaux 2D de type nid-d'abeilles non déformé [14]. À cause de la présence des chaînes propyles, les cavités ainsi formées ne contiennent pas de molécules d'eau mais sont occupées par les chaînes alkyles portées par le tecton $4-2H^+$. L'empilement des plans conduit à la formation de cristaux isostructuraux non poreux (figure 7).

La combinaison du tecton $4-2H^+$ avec les tétraanions $X_4[Fe^{II}(CN)_6]$ ($X = Na, K, Rb$ et Cs) conduit encore une fois à des réseaux isostructuraux de type nid-d'abeilles non déformé de formule générale $X_2(4-2H^+)_3(Fe^{II}(CN)_6)^{4-}$. Cependant dans ce cas, le cristal est composé du tecton $4-2H^+$, de l'anion $[Fe^{II}(CN)_6]^{4-}$ et de cations alcalins afin d'assurer la neutralité de charge de l'édifice. Dans le cristal,

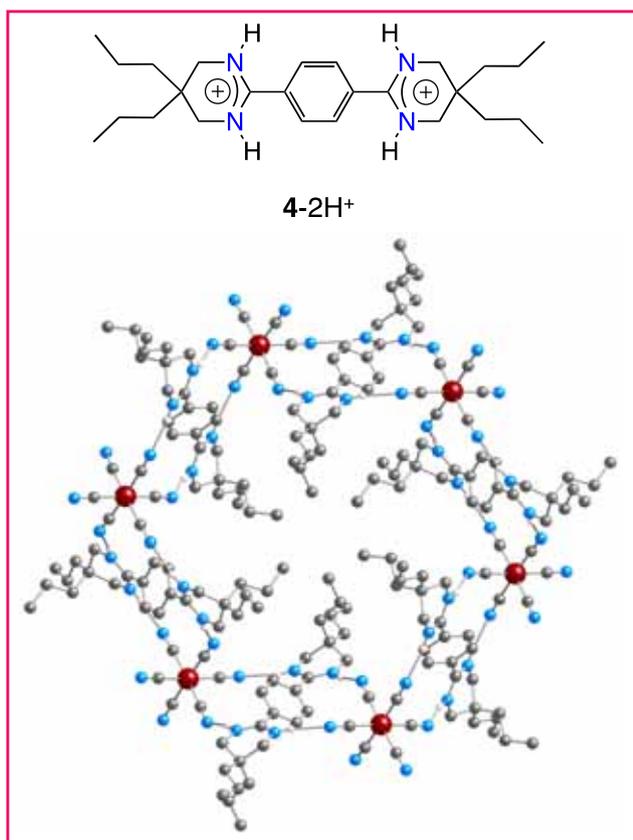


Figure 7 - Portion de la structure obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal par les combinaisons de l'anion complexe $[M^{III}(CN)_6]^{3-}$ ($M = Fe, Co, Cr$) avec le tecton 4-2H⁺. Le cristal n'est pas poreux car les canaux sont occupés par les chaînes propyles appartenant au tecton 4-2H⁺.

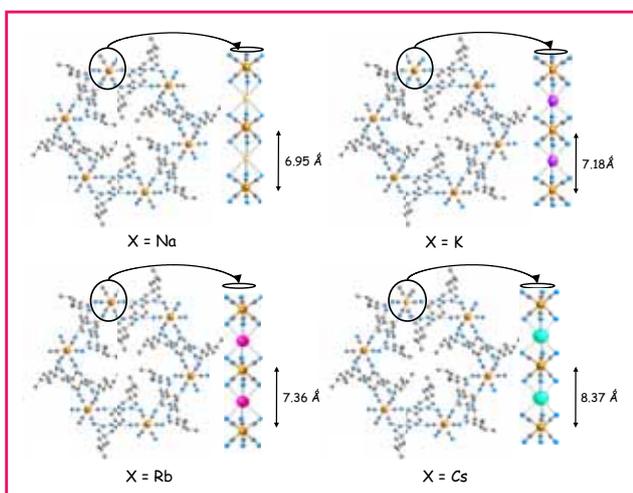


Figure 8 - Portion des structures obtenues par diffraction des rayons X sur monocristal des combinaisons du tecton 4-2H⁺ avec $X_4[Fe^{II}(CN)_6]$ ($X = Na, K, Rb$ et Cs). Les plans consécutifs sont pontés par les cations alcalins permettant de contrôler la distance inter-plans par la taille du cation alcalin.

les réseaux 2D consécutifs sont pontés par les cations alcalins interagissant avec les atomes d'azote des groupes CN⁻ de $[Fe^{II}(CN)_6]^{4-}$ (figure 8), ce qui conduit à un réseau 3D. Il est intéressant de noter que la distance entre les plans consécutifs peut être contrôlée par la taille du cation alcalin. Cette distance, comme attendu, varie entre 6,95 Å pour le cation Na⁺ et 8,37 Å pour le cation Cs⁺ (figure 8) [15].

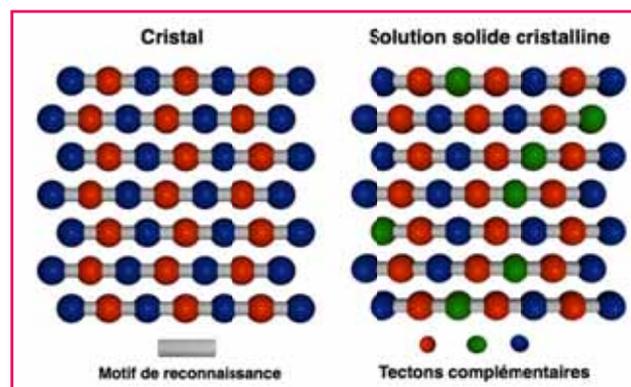


Figure 9 - Représentation schématique d'un plan formé par l'empilement de réseaux 1D dont la formation résulte d'interactions spécifiques (en gris) entre deux tectons complémentaires (en bleu et rouge) (gauche). Le cristal (périodique en position et en composition) sera formé par empilement de plans identiques dans la troisième direction de l'espace. À droite est donnée une représentation schématique d'une solution solide cristalline composée du même tecton rouge et de deux tectons complémentaires structurellement proches (bleu et vert). Dans ce cas, l'ensemble est périodique en position mais aléatoire en composition.

Profitant de la similarité structurale entre les cristaux de $K_2(4-2H^+)_3([Fe^{II}(CN)_6]^{4-})_2$ et de $(4-2H^+)_3([Fe^{III}(CN)_6]^{3-})_2$ (isomorphisme et isométrie), il a été possible d'effectuer une transformation post-cristallisation en réalisant la réduction à l'état solide d'un cristal de $(4-2H^+)_3([Fe^{III}(CN)_6]^{3-})_2$ (jaune), plongé dans une solution contenant le cation K⁺ (KCl) et un agent réducteur (hydrazine), en cristal de $K_2(4-2H^+)_3([Fe^{II}(CN)_6]^{4-})_2$ (orange). Ce processus de réduction a été étudié par diffraction des rayons X sur poudre ainsi que par spectroscopie infrarouge [16].

Solutions solides

Nous allons maintenant aborder un niveau de complexité supérieur de matériaux supramoléculaires à l'état solide concernant les solutions solides moléculaires et les « cristaux de cristaux ». Alors qu'un cristal est périodique en position et en composition (figure 9, gauche), une solution solide cristalline est périodique en position mais pas en composition. En effet, la périodicité des positions occupées par les entités moléculaires confère le caractère cristallin à l'ensemble, mais la distribution des différentes molécules est aléatoire au sein du cristal (figure 9, droite) [17].

En combinant le même tecton (sphère rouge, figure 9) avec deux autres tectons structurellement proches (bleu et vert, figure 9), il a été possible de former des solutions solides cristallines.

Nous avons montré que la combinaison du tecton cationique 2-2H⁺ avec divers hexacyanométallates $[M^{III}(CN)_6]^{3-}$ ($M = Fe, Co, Cr$) conduit à la formation de réseaux moléculaires 2D de type nid-d'abeilles $((2-2H^+)_3([M^{III}(CN)_6]^{3-})_2)$ pour lesquels les cations et les anions complexes sont liés par liaisons hydrogène assistées par des charges [12]. En s'appuyant sur cette identité d'organisation et similitude métrique, une solution solide composée du même tecton organique 2-2H⁺ et de trois hexacyanométallates avec un rapport 1/1/1 (système à 4 composants) a été obtenue (figure 10) [18]. En faisant varier la proportion des différents anions, il est possible de moduler la couleur des solutions solides.

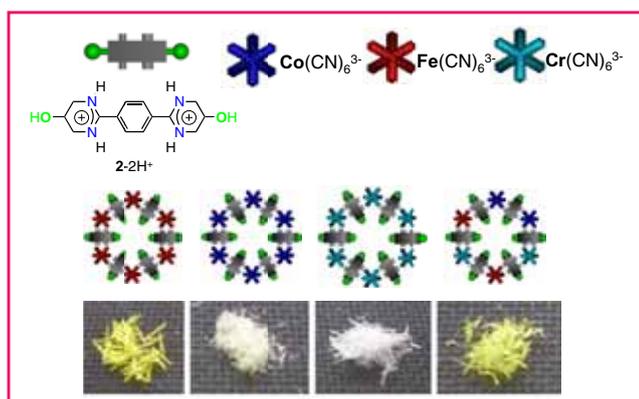


Figure 10 - La combinaison du dication $2-2H^+$ avec divers hexacyanométallates $[M^{III}(CN)_6]^{3-}$ ($M = Fe, Co, Cr$) conduit à la formation d'une solution solide isostructurale dont la couleur peut être modulée en fonction de la stœchiométrie des anions complexes impliqués.

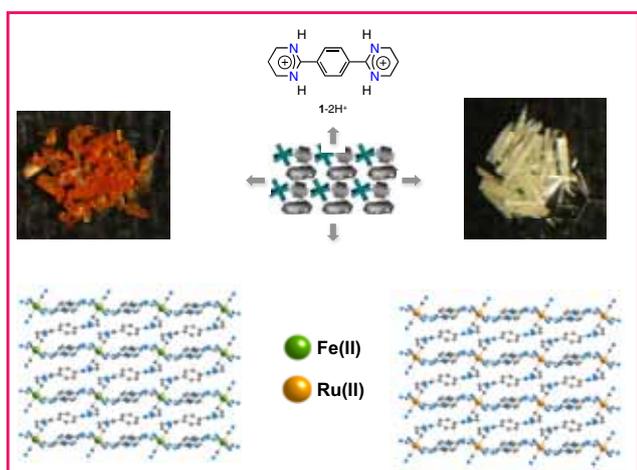


Figure 11 - La combinaison du dication $1-2H^+$ avec $[M^{II}(CN)_6]^{4-}$ ($M = Fe, Ru$) conduit à la formation de réseaux moléculaires 2D. Les deux types de cristaux isostructuraux possèdent des couleurs différentes (incolore pour $[Ru^{II}(CN)_6]^{4-}$ et orange pour $[Fe^{II}(CN)_6]^{4-}$).

De la même façon, en combinant le tecton dicationique $1-2H^+$ avec $[M^{II}(CN)_6]^{4-}$ ($M = Fe, Ru$), des réseaux moléculaires 2D d'un autre type sont obtenus. La différence d'organisation résulte de la différence de degré d'oxydation du métal (II au lieu de III) au sein de l'anion complexe et par conséquent de la stœchiométrie des tectons chargés conduisant à des cristaux de formule $((1-2H^+)_2([M^{II}(CN)_6]^{4-}))$

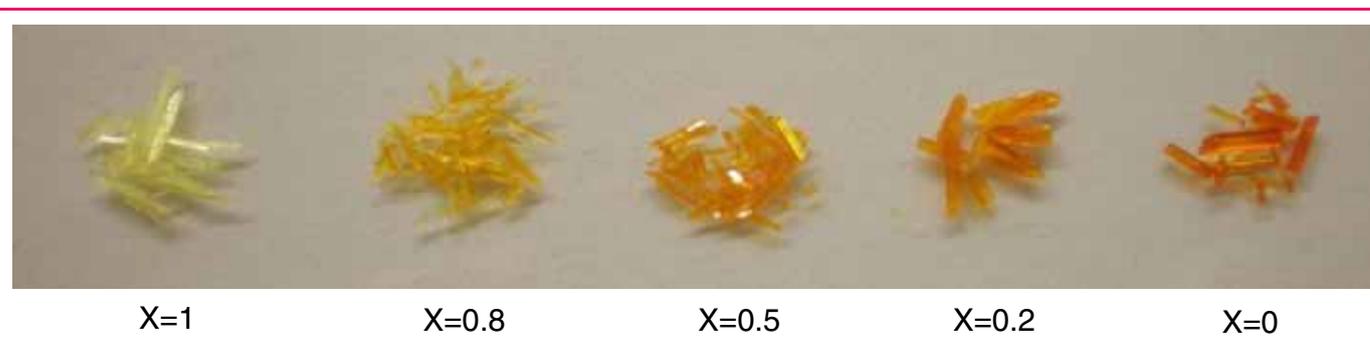


Figure 12 - La combinaison du dication $1-2H^+$ et des deux hexacyanométallates $[M^{II}(CN)_6]^{4-}$ ($M = Fe, Ru$) conduit à la formation de solutions solides $((1-2H^+)_2[Ru^{II}(CN)_6]_x[Fe^{II}(CN)_6]_{(1-x)})$ dont la couleur peut être modulée par le rapport Ru/Fe .

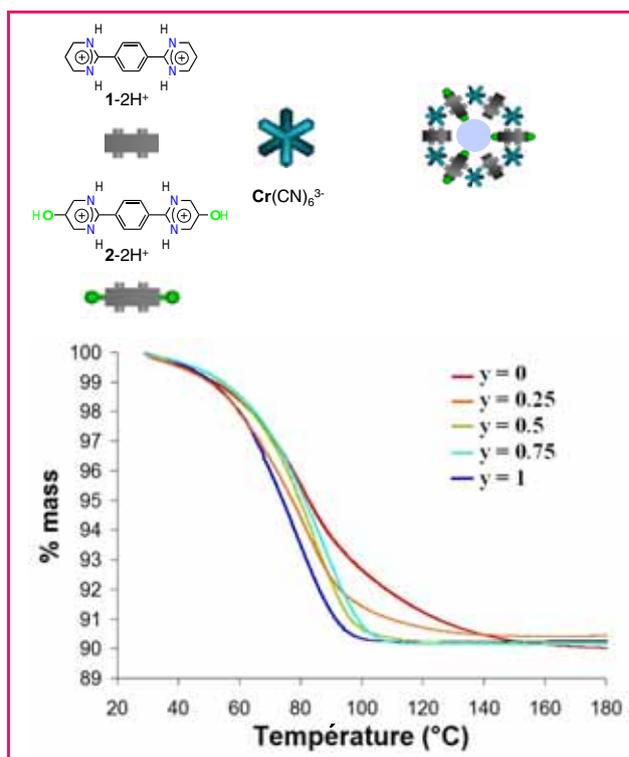


Figure 13 - Analyse thermogravimétrique des solutions solides poreuses $((1-2H^+)_3y(2-2H^+)_{3(1-y)}([Cr^{III}(CN)_6]^{3-})_2)$ pour des valeurs de $y = 0,25, 0,5$ et $0,75$, mettant ainsi en évidence la modulation de la température de départ des molécules d'eau en fonction du rapport $(1-2H^+)/(2-2H^+)$.

[12a]. Encore une fois, les cations et les anions sont liés par des liaisons hydrogène assistées par des charges (figure 11). Comme il est visible sur la figure 11, les cristaux à base de $[Ru^{II}(CN)_6]^{4-}$ sont incolores alors que ceux à base de $[Fe^{II}(CN)_6]^{4-}$ sont oranges.

En s'appuyant sur cette différence de couleurs, des solutions solides dont la couleur peut être modulée par le rapport Ru/Fe et de formule générale $[1-2H^+]_2[Ru^{II}(CN)_6]_x[Fe^{II}(CN)_6]_{(1-x)}$ ont été formées (figure 12) [19].

Les solutions solides mentionnées plus haut étaient basées sur les combinaisons d'un tecton organique ($1-2H^+$ ou $2-2H^+$) et au moins deux anions complexes. Une autre alternative intéressante consiste à combiner le même anion complexe ($[Cr^{III}(CN)_6]^{3-}$) avec deux tectons organiques $1-2H^+$ et $2-2H^+$, différant par leurs températures de relargage des molécules d'eau (voir figure 6), pour aboutir à des solutions solides

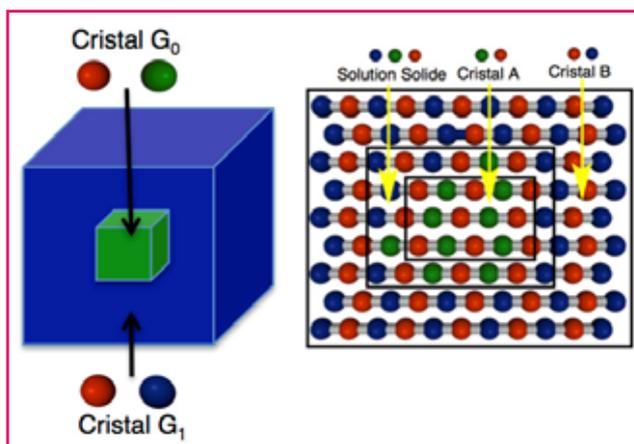


Figure 14 - Représentation d'un cristal de cristal (gauche) formé de façon hiérarchique par croissance épitaxiale dans les trois directions de l'espace d'un cristal (en bleu, G_1) autour d'un cristal germe (en vert, G_0). Le cristal germe contient les tectons complémentaires (sphères rouges et sphères bleu foncé) alors que le cristal qui entoure ce dernier est composé des tectons complémentaires différents (sphères rouges et sphères vertes). Une coupe du « cristal de cristal » (à droite) montre le cristal germe au centre, la solution solide qui fait la jonction entre les deux cristaux et le cristal à la périphérie.

de formule générique $((1-2H^+)_{3y}(2-2H^+)_{3(1-y)}([Cr^{III}(CN)_6]^{3-})_2)$. En effet, par la variation du rapport $1-2H^+/2-2H^+$, il est possible de moduler la température de relargage des molécules d'eau contenues dans les canaux (figure 13) [18]. Il est intéressant de noter que cette propriété de porosité émerge de l'organisation des tectons.

Solutions solides et valence mixte

La confection contrôlée de cristaux composés de métaux aux degrés d'oxydation différents est intéressante car ces architectures ordonnées peuvent présenter des propriétés optiques et/ou magnétiques singulières résultant de la présence simultanée de métaux dans deux états redox différents. La stratégie que nous avons développée permet de préparer des solutions solides cristallines composées de deux anions complexes structuralement similaires à base d'un même métal mais différant par les degrés d'oxydation de ce dernier comme par exemple Fe(II) et Fe(III). En effet, les paramètres de mailles obtenus pour les cristaux à base de $Cs_2(4-2H^+)_3([Fe^{II}(CN)_6]^{4-})_2$ (figure 8) sont très proches de ceux observés pour les cristaux à base de $(4-2H^+)_3([Fe^{III}(CN)_6]^{3-})_2$. Une étude systématique de formation de solutions solides a ainsi pu être menée [16]. Une solution contenant le tecton $4-2H^+$, l'anion $[Fe^{III}(CN)_6]^{3-}$ et $K_2(4-2H^+)_3([Fe^{II}(CN)_6]^{4-})_2$ conduit à un phénomène de ségrégation, *i.e.* la formation séparée de cristaux à base de $(4-2H^+)_3([Fe^{III}(CN)_6]^{3-})_2$ (jaune pâle) et à base de $K_2(4-2H^+)_3([Fe^{II}(CN)_6]^{4-})_2$ (orange). Cette ségrégation résulte de la non-concordance de distances inter-plans (7,18 Å pour $K_2(4-2H^+)_3([Fe^{II}(CN)_6]^{4-})_2$ et 8,61 Å pour $(4-2H^+)_3([Fe^{III}(CN)_6]^{3-})_2$). La combinaison de $4-2H^+$, l'anion $[Fe^{III}(CN)_6]^{3-}$ et $Rb_2(4-2H^+)_3([Fe^{II}(CN)_6]^{4-})_2$ conduit à la croissance de cristaux à base de $Rb_2(4-2H^+)_3([Fe^{II}(CN)_6]^{4-})_2$ autour de cristaux à base de $(4-2H^+)_3([Fe^{III}(CN)_6]^{3-})_2$. Ceci est lié à une différence moins prononcée de la distance inter-plans (7,36 Å pour $Rb_2(4-2H^+)_3([Fe^{II}(CN)_6]^{4-})_2$ et 8,61 Å pour $(4-2H^+)_3([Fe^{III}(CN)_6]^{3-})_2$). Enfin, pour la combinaison de $4-2H^+$, $[Fe^{III}(CN)_6]^{3-}$ et $Cs_2(4-2H^+)_3([Fe^{II}(CN)_6]^{4-})_2$, la formation d'une

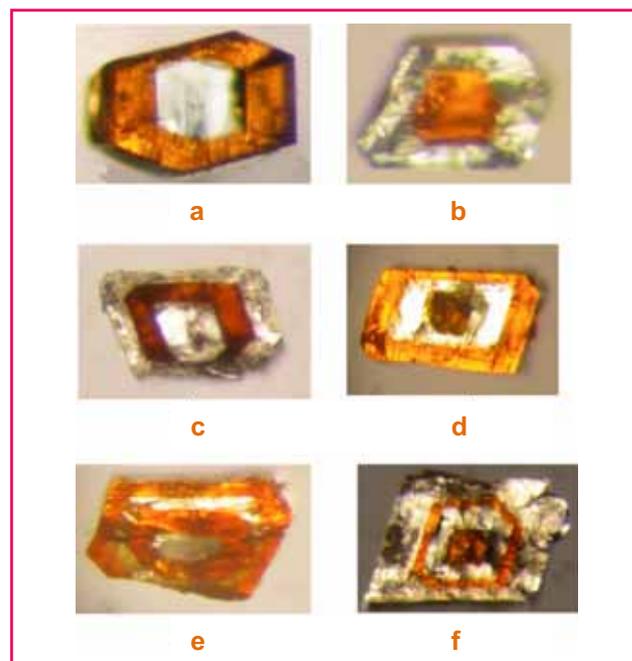


Figure 15 - Photos de cristaux de cristaux obtenus par croissance épitaxiale d'un cristal autour d'un cristal germe. Pour les générations G_1 (Fe@Ru ou Ru@Fe), il s'agit de croissance d'un cristal à base de Fe(II) (a) ou de Ru(II) (b) autour d'un cristal germe (G_0) à base de Ru(II) ou de Fe(II) respectivement. En utilisant ces cristaux G_1 comme cristaux germes, il est possible de confectionner des cristaux de génération G_2 (Ru@Fe@Ru (c) ou Fe@Ru@Fe (d)) par croissance épitaxiale de cristal à base de Ru(II) ou de Fe(II) respectivement. De la même manière, il est possible de former des cristaux de cristaux de génération G_3 (Fe@Ru@Fe@Ru (e) ou Ru@Fe@Ru@Fe (f)) par croissance épitaxiale de cristal à base de Fe(II) ou de Ru(II) respectivement.

solution solide à valence mixte (présence simultanée de Fe(II) et Fe(III)) est observée [12b]. Ceci résulte de distances inter-plans dépendant de la nature du cation alcalin utilisé (8,37 Å pour $Cs_2(4-2H^+)_3([Fe^{II}(CN)_6]^{4-})_2$ et 8,61 Å pour $(4-2H^+)_3([Fe^{III}(CN)_6]^{3-})_2$).

Cristaux de cristaux

Le passage d'un cristal à un « cristal de cristal » est un défi important dans le domaine de l'ingénierie cristalline. Il s'agit en effet de faire croître de façon hiérarchique un cristal de nature différente sur un cristal préformé (cristal germe que nous nommons génération G_0) et d'obtenir ainsi un cristal composé de zones cristallines différentes. Ceci peut se faire par un processus de croissance épitaxiale, *i.e.* faire croître un cristal dans les trois dimensions de l'espace avec la continuité de l'ordre cristallin sur le cristal germe (figure 14). Cependant, pour que la croissance épitaxiale puisse opérer, il est indispensable que le cristal germe et la phase cristalline autour de ce dernier soient isostructuraux (même groupe d'espace et système cristallin) et presque isométriques (paramètres de maille proches). La faible discordance entre les paramètres peut être compensée par la flexibilité de la liaison hydrogène. Cette étape constitue le niveau 5 de contrôle de l'organisation de la matière et se situe à l'échelle micro voire millimétrique (figure 2).

Quelques rares exemples d'une telle organisation ont été rapportés dans la littérature [20], et nous présentons ici les résultats obtenus au laboratoire.

Disposant de plusieurs familles de composés isostructuraux, des cristaux de cristaux par construction hiérarchique ont été confectionnés.

Comme nous l'avons présenté plus haut (figure 11), les combinaisons du tecton organique 1-2H⁺ avec les anions complexes [M^{II}(CN)₆]⁴⁻ (M = Fe et Ru) conduisent à la formation de réseaux moléculaires 2D et leur empilement conduit aux cristaux isostructuraux et presque isométriques différant par leurs couleurs (incolore dans le cas du Ru(II) et orange pour Fe(II)) [12a]. En mettant à profit cette isostructuralité, des cristaux de cristaux de plusieurs générations ont été formés (figure 15) [19, 21].

Le même processus a été employé pour préparer des cristaux de cristaux à base d'anions complexes ([M(CN)₆]³⁻ (M = Fe, Co, Cr)) [22].

Précédemment, nous avons présenté les cristaux de cristaux à base du même tecton organique 1-2H⁺ combiné soit à l'anion [Ru^{II}(CN)₆]⁴⁻ soit à l'anion [Fe^{II}(CN)₆]⁴⁻. Une alternative intéressante consistant à combiner deux anions complexes [M(CN)₆]³⁻ (M = Fe ou Co) avec deux cations organiques 1-2H⁺ ou 2-2H⁺ a été également explorée [18]. En effet, en partant d'un cristal germe formé par combinaison du tecton 2-2H⁺ et [Fe(CN)₆]³⁻, il a été possible de faire croître un cristal composé de 1-2H⁺ et [Cr(CN)₆]³⁻ (figure 16, gauche). Il peut être intéressant de noter que dans ce cas, le cristal germe comportant le tecton 2-2H⁺ retient plus fortement les molécules d'eau localisées dans ces canaux que le cristal qui l'entoure que dans le cas de 1-2H⁺ qui ne possède pas les groupes hydroxyle. Il peut être envisagé dans ce cas de procéder à une déshydratation séquentielle du cristal de cristal ainsi formé. Il a également été possible d'aboutir au cas inverse, consistant à faire croître un cristal de 2-2H⁺ et [Fe(CN)₆]³⁻ sur un cristal germe composé de 1-2H⁺ et [Cr(CN)₆]³⁻ (figure 16, droite). Pour les mêmes raisons mentionnées ci-dessus, dans ce cas, le processus thermique de déshydratation devrait générer *in situ* une pression au niveau

du cristal germe. Ces possibilités résultent de l'organisation hiérarchique de ces cristaux de cristaux.

Conclusion

À travers quelques exemples basés sur l'utilisation de liaisons hydrogène et d'interactions électrostatiques, nous avons illustré la portée de la tectonique moléculaire dans le domaine des matériaux macroscopiques. La maîtrise des processus itératifs de reconnaissance moléculaire et la synthèse supramoléculaire permettent à travers des processus d'auto-assemblage et auto-organisation de concevoir et de préparer des matériaux cristallins avec un contrôle structural fin. Cette approche permet également d'atteindre différents niveaux de complexité dans la construction hiérarchique de la matière au niveau macroscopique. La synthèse de « cristaux de cristaux » par croissance épitaxiale en est un exemple marquant. Ce domaine fait aujourd'hui ses premiers pas. En effet, même si dans des cas particuliers, les architectures obtenues correspondent à la conception initiale, il reste beaucoup d'effort à faire pour maîtriser de façon plus précise les processus d'auto-assemblage et par conséquent pour augmenter les degrés de prédiction d'assemblage dans les cristaux. Nous sommes convaincus qu'un grand nombre de matériaux offrant des propriétés ciblées seront conçus et confectionnés par cette approche.

Références

- [1] Lehn J.-M., *Supramolecular Chemistry, Concepts and Perspectives*, Wiley-VCH, 1995.
- [2] a) Simard M., Su D., Wuest J.D., Use of hydrogen bonds to control molecular aggregation: self-assembly of three-dimensional networks with large chambers, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, p. 4696; b) Mann S., Molecular tectonics in biomineralization and biomimetic materials chemistry, *Nature*, 1993, 365, p. 499; c) Hosseini M.W., Molecular tectonics: from simple tectons to complex molecular networks, *Acc. Chem. Res.*, 2005, 38, p. 313; d) Hosseini M.W., Self-assembly and generation of complexity, *Chem. Commun.*, 2005, p. 5825.
- [3] a) Desiraju G.R., Supramolecular synthons in crystal engineering: a new organic synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, 34, p. 2311; b) Desiraju G.D., *Crystal Engineering: The Design of Organic Solids*, Elsevier, 1999.
- [4] Dunitz J.D., Phase transitions in molecular crystals from a chemical viewpoint, *Pure Appl. Chem.*, 1991, 63, p. 177.
- [5] <http://news.nationalgeographic.com/news/2007/04/photogalleries/giant-crystals-cave>
- [6] Hosseini M.W., Tectonique moléculaire : des simples tectons aux réseaux moléculaires complexes, *L'Act. Chim.*, 2005, 290-291, p. 59.
- [7] Hosseini M.W., Reflexion on molecular tectonics, *CrystEngComm*, 2004, 6, p. 318.
- [8] Hosseini M.W., La tectonique moléculaire : des complexes hôte-substrat aux architectures complexes, *L'Act. Chim.*, 2011, 348-349, p. 36.
- [9] Ward M.D., Design of crystalline molecular networks with charge-assisted hydrogen bonds, *Chem. Commun.*, 2005, p. 5838.
- [10] a) Paraschiv C., Ferlay S., Hosseini M.W., Bulach V., Planeix J.-M., Molecular tectonics: design of luminescent H-bonded molecular networks, *Chem. Commun.*, 2004, p. 2270; b) Dechambenoit P., Ferlay S., Kyritsakas N., Hosseini M.W., Molecular tectonics: control of packing of luminescent networks formed upon combining bisamidinium tectons with dicyanometallates, *CrystEngComm*, 2011, 13, p. 1922.
- [11] Dechambenoit P., Ferlay S., Donnio B., Guillon D., Hosseini M.W., From tectons to luminescent supramolecular ionic liquid crystals, *Chem. Commun.*, 2011, 47, p. 734.
- [12] a) Ferlay S., Félix O., Hosseini M.W., Planeix J.-M., Kyritsakas N., Second sphere supramolecular chirality: racemic hybrid H-bonded 2-D molecular networks, *Chem. Comm.*, 2002, p. 702; b) Ferlay S., Bulach V., Félix O., Hosseini M.W., Planeix J.-M., Kyritsakas N., Molecular tectonics and supramolecular chirality: rational design of hybrid 1-D and 2-D H-bonded molecular networks based on bisamidinium dication and metal cyanide anions, *CrystEngComm*, 2002, p. 447; c) Dechambenoit P., Ferlay S., Hosseini M.W., Planeix J.-M., Kyritsakas N., Molecular tectonics: polymorphism and enhancement of networks dimensionality by combination of primary and secondary H-bond sites, *Chem. Commun.*, 2007, p. 4626.

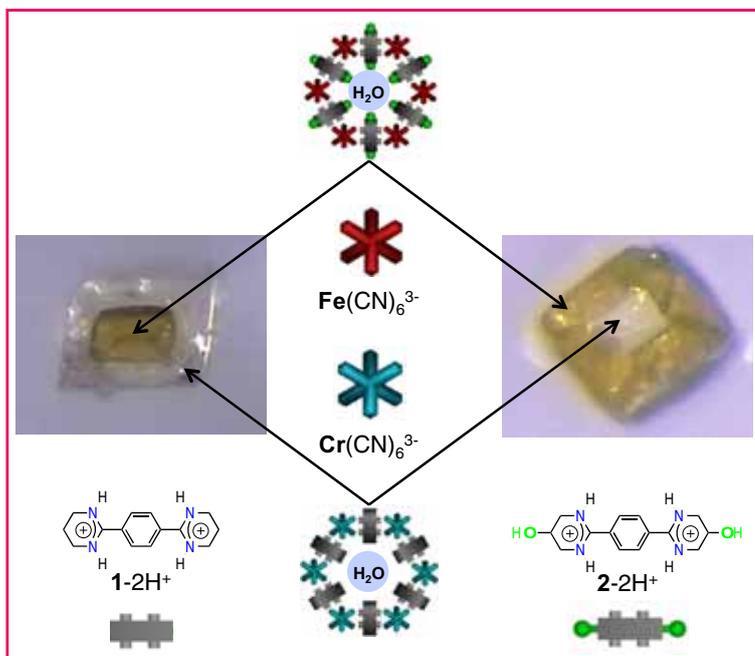


Figure 16 - Photos d'un cristal de cristal basé sur une croissance épitaxiale d'un cristal à base de 1-2H⁺ et [Cr(CN)₆]³⁻ autour d'un cristal germe composé de 2-2H⁺ et [Fe(CN)₆]³⁻ (gauche) et d'un cristal de cristal résultant de la croissance épitaxiale d'un cristal à base de 2-2H⁺ et [Fe(CN)₆]³⁻ autour d'un cristal germe composé de 1-2H⁺ et [Cr(CN)₆]³⁻ (droite).

- [13] Dechambenoit P., Ferlay S., Kyritsakas N., Hosseini M.W., Molecular tectonics: control of reversible water release in porous charge-assisted H-bonded networks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, p. 17106.
- [14] Dechambenoit P., Ferlay S., Kyritsakas N., Hosseini M.W., Planeix J.-M., Kyritsakas N., Molecular tectonics: control of packing of hybrid 1-D and 2-D H-bonded molecular networks formed between bisamidinium dication and cyanometallate anions, *New. J. Chem.*, **2006**, 30, p. 1403.
- [15] Dechambenoit P., Ferlay S., Kyritsakas N., Hosseini M.W., Molecular tectonics: crystal engineering of mixed valence Fe(II)/Fe(III) solid solutions, *Chem. Commun.*, **2010**, p. 868.
- [16] Dechambenoit P., Ferlay S., Kyritsakas N., Hosseini M.W., In situ reduction of Fe(III) into Fe(II): an example of post-crystallisation transformation, *Chem. Commun.*, **2009**, p. 6798.
- [17] a) Kitaigorodsky A. I., *Mixed Crystals*, Springer, **1984** ; b) Herstein F.H., *Crystalline Molecular Complexes and Compounds*, Springer, **2005**.
- [18] Dechambenoit P., Ferlay S., Kyritsakas N., Hosseini M.W., Playing with isostructurality: from tectons to molecular alloys and composite crystals, *Chem. Commun.*, **2009**, p. 1559.
- [19] Dechambenoit P., Ferlay S., Hosseini M.W., From tectons to composite crystals, *Cryst. Growth & Design*, **2005**, 5, p. 2310.
- [20] a) MacDonald J.C., Dorrestein P.C., Pilley M.M., Foote M.M., Lundburg J.L., Henning R.W., Schultz A.J., Manson J.L., Design of layered crystalline materials using coordination chemistry and hydrogen bonds, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, p. 11692 ; b) Noveron J.C., Lah M.S., Del Sesto R.E., Arif A.M., Miller J.S., Stang P.J., Engineering the structure and magnetic properties of crystalline solids via the metal-directed self-assembly of a versatile molecular building unit, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, p. 6613 ; c) Luo T.-J.M., MacDonald J.C., Palmore G.T.R., Fabrication of complex crystals using kinetic control, chemical additives, and epitaxial growth, *Chem. Mater.*, **2004**, 16, p. 4916.
- [21] a) Brès E.F., Ferlay S., Dechambenoit P., Leroux H., Hosseini M.W., Reyntjens S., Investigations on crystalline interface within a molecular composite crystal by microscopic techniques, *J. Mat. Chem.*, **2007**, p. 1559 ; b) Olmsted B.K., Ferlay S., Dechambenoit P., Hosseini M.W., Ward M.D., Microscopic topography of heterocrystal interfaces, *Cryst. Growth & Design*, **2009**, 6, p. 2841.
- [22] Ferlay S., Hosseini M.W., Kyritsakas N., Crystalline molecular alloys, *Chem. Commun.*, **2004**, p. 787.



S. Ferlay



M.W. Hosseini

Sylvie Ferlay et Mir Wais Hosseini sont professeurs au Laboratoire de Tectonique Moléculaire*, UMR 7140 Université de Strasbourg/CNRS, et membres de l'IUF (Institut Universitaire de France).

* Laboratoire de Tectonique Moléculaire, UMR Uds/CNRS 7140 Chimie de la Matière Complexe, Université de Strasbourg, 4 rue Blaise Pascal, CS 90032, F-67081 Strasbourg Cedex.
Courriels : ferlay@unistra.fr ; hosseini@unistra.fr



LAB

www.knf.fr

4 boulevard d'Alsace 68128 Village-Neuf

CONCEPTEUR | FABRICANT

ÉVAPORATEURS ROTATIFS • GROUPES DE POMPAGE • CONTRÔLEURS DE VIDE

Découvrez nos nouveaux équipements pour le laboratoire

RC 600



SCC 950



VC 900

Pour + d'infos, contactez-nous : lab@knf.fr



Systemes chimiques auto-organisés et matériaux

Émilie Moulin, Gad Fuks, Odile Gavot et Nicolas Giuseppone

Résumé

Le développement de systèmes chimiques stimulables, adaptatifs et multitâches est reconnu comme essentiel pour la mise au point de nouveaux matériaux dits « intelligents ». On peut envisager que de tels matériaux soient inspirés par les systèmes vivants et qu'ils soient un jour capables d'en présenter les caractéristiques essentielles, c'est-à-dire être en capacité de métaboliser, de muter, de s'auto-répliquer et d'intégrer de l'information. Cet article propose une vue générale de ce qui pourrait être défini comme de tels matériaux « autonomes », ou encore auto-construits. Ces systèmes chimiques fonctionnels doivent être capables de s'auto-assembler sélectivement et réversiblement parmi plusieurs combinaisons moléculaires possibles en réponse à des signaux externes, mais également être capables d'amplifier cette réponse par des processus d'intégration et de copie. Si de tels systèmes synergiques pouvaient fonctionner hors équilibre, nous aurions accès alors à des matériaux capables d'évoluer – c'est-à-dire capables d'augmenter l'information qu'ils contiennent – et de devenir de plus en plus complexes en consommant l'énergie environnante pour influencer sur la dynamique de leur auto-organisation interne.

Mots-clés

Chimie supramoléculaire, systèmes complexes, matériaux dynamiques stimulables.

Abstract

Self-organized chemical systems in material science

The development of responsive, adaptive, and multitasking chemical systems is recognized as being of crucial importance to design the next generation of so-called "smart" materials. One may expect that such advanced artificial systems display several features which are present in – and thus inspired by – living systems. In particular, these new materials should ultimately combine four key properties of life which are the abilities to metabolize, mutate, self-replicate, and integrate information. This article proposes a general overview of what could be defined as an autonomous, i.e. self-constructing material. Such a system should self-assemble among several possible molecular combinations in response to external stimuli, and possibly integrate or self-replicate to amplify its functional response. Far from equilibrium, such synergistic processes might give rise to evolving – i.e. "information gaining" – systems which become more complex because they use the surrounding potential energy to enhance the dynamics of their internal self-organization.

Keywords

Supramolecular chemistry, complex systems, dynamic responsive materials.

Les processus d'évolution permettent à la matière condensée de s'auto-organiser jusqu'à produire la matière pensante. Ils constituent un vaste champ d'étude où différentes approches scientifiques ont pour but d'en comprendre les mécanismes. Par exemple, la physique statistique, les théories de l'information, la dynamique non linéaire, ou encore la biologie des systèmes ont élaboré des modèles théoriques et des outils expérimentaux pour décrire divers systèmes complexes qui se caractérisent par l'émergence de structures (dans l'espace) en fonction de leurs propriétés d'auto-organisation (dans le temps). Ces systèmes complexes sont très variés et concernent les espaces fractales, les automates cellulaires, ou encore les réseaux sociaux, les réseaux de gènes ou de neurones. En particulier, des structures émergentes et auto-organisées apparaissent lorsqu'un comportement collectif d'interactions rentre en action dans un système multi-composants. Un tel comportement intégratif permet d'accéder à des fonctionnalités que les entités qui le composent ne peuvent pas produire de manière individuelle. Ce sont notamment ces mécanismes et leurs nouvelles propriétés qui sont d'une importance cruciale pour franchir le pas entre matière inerte et matière vivante [1]. En

observant l'un des systèmes complexes les plus évolués, c'est-à-dire la cellule, il est possible de la caractériser comme une entité autonome capable *i)* de métaboliser, *ii)* de muter en réponse à des facteurs environnementaux, *iii)* d'effectuer des copies d'elle-même, et *iv)* d'intégrer divers processus dans un comportement collectif.

Alors que la biologie des systèmes se concentre sur la déconvolution de superstructures complexes déjà existantes dans la nature, son analogue moléculaire, la chimie des systèmes [2], a pour but de construire des ensembles complexes à partir de leurs composants élémentaires dans une approche dite « bottom-up ». Parmi les diverses problématiques associées à ces systèmes, on soulignera celui de la relation dynamique entre structuration moléculaire et supramoléculaire en fonction des facteurs physico-chimiques externes. Ces interactions peuvent donner lieu soit à des systèmes auto-assemblés à l'équilibre thermodynamique, soit à des systèmes auto-organisés hors équilibre [3], c'est-à-dire capables de maintenir leurs superstructures par dissipation de l'énergie fournie au système, et tel qu'observé au sein de tous les systèmes vivants. Cette approche des propriétés d'émergence par la chimie des systèmes présente également

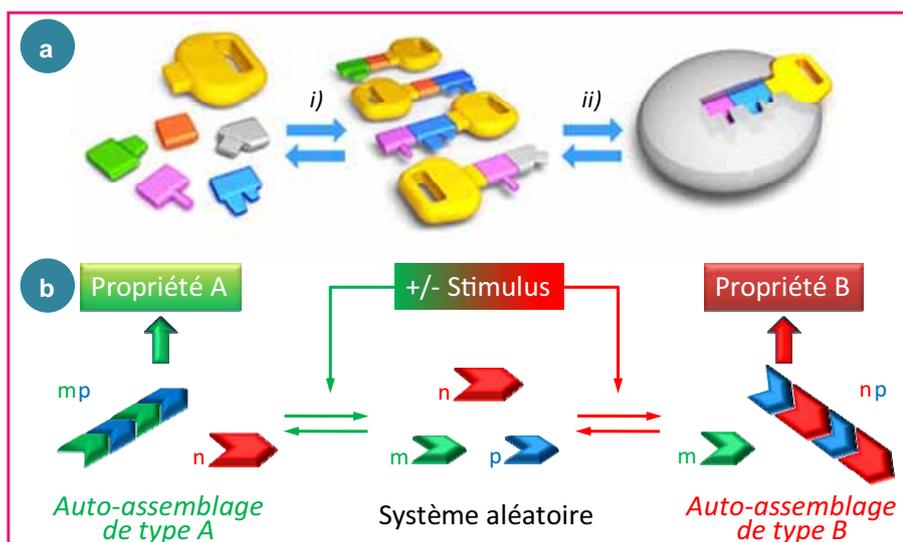


Figure 1 - a) Représentation schématique des principes de base de la chimie combinatoire dynamique dans le cas de la découverte *in situ* de molécules bioactives : i) génération de la bibliothèque ; ii) sélection par le récepteur. b) Principe général de fonctionnement d'un matériau combinatoire dynamique répondant à un stimulus externe et conduisant à la formation d'un auto-assemblage de type A ou B, chacun présentant une propriété particulière. Adapté de [6] avec permission. © 2011 Royal Society of Chemistry.

un intérêt particulier pour développer la future génération de matériaux « intelligents », capables de s'adapter à leur environnement. Ces propriétés d'adaptation nécessitent que lorsque le système reçoit une information externe (« input »), il réponde en réorganisant l'ensemble de sa structure interne pour produire une nouvelle fonction (« output ») idéalement adaptée à la stimulation.

Notre équipe de recherche se concentre sur ces questions fondamentales et tente d'y répondre en créant des systèmes chimiques à l'aide de nouveaux outils moléculaires et supramoléculaires, de manière à moduler leurs réponses par intégration au niveau de leurs réseaux d'interactions. Nous décrivons ici certains de ces systèmes avec pour objectif d'éclairer le lecteur sur les différentes possibilités d'interactions dans le réseau, les topologies de ces réseaux, les facteurs externes pouvant les influencer et les propriétés dynamiques pouvant être obtenues en tant que matériaux.

Systèmes combinatoires dynamiques adaptatifs

Les bibliothèques combinatoires dynamiques (BCD) sont des réseaux de réactions chimiques (moléculaires) ou d'interactions chimiques (supramoléculaires) qui rentrent en compétition *via* des équilibres couplés. La réversibilité de ces interactions induit que la composition de l'ensemble du système est sous contrôle thermodynamique [4]. En conséquence, ces bibliothèques peuvent s'adapter à tout moment selon les modifications transitoires ou permanentes du potentiel énergétique. Ainsi, en changeant des paramètres influençant les énergies libres des différents composants de la bibliothèque, les équilibres couplés vont se déplacer de manière à amplifier le composé devenu le plus stable tout en consommant les briques de base des composés les moins stables. Cette approche a été particulièrement développée pour la découverte de produits bioactifs directement en présence de leur cible (figure 1a) [5], mais présente également un fort potentiel pour le développement de matériaux

dynamiques [6] où les changements de constitution moléculaire du matériau, induits par des stimuli externes, influencent directement ses propriétés (figure 1b).

Pour aboutir à des systèmes efficaces, la réversibilité des interactions est cruciale et de nombreux travaux sont poursuivis pour le développement de liaisons covalentes dynamiques telles que la condensation d'imines [7], l'échange de disulfures [8], la cycloaddition de Diels-Alder [9], ou encore plus récemment la ligand chimique native pour la transpeptidation [10]. Si la reconnaissance supramoléculaire entre une enzyme et son substrat dynamique rentre principalement en jeu dans le cas des systèmes d'intérêt biologique, les stimuli utilisés dans le cas des matériaux sont très nombreux, pouvant être soit chimiques (pH, concentration en ions, solvant, etc.), soit physiques (température, pression, champ électrique, etc.). Les structures pouvant être mises en jeu dans ces matériaux dynamiques sont également infinies, s'étendant des systèmes en solution sous la forme d'auto-assemblages ou de polymères, à

ceux dans le solide ou sous forme de monocouches aux surfaces [11]. En conséquence, les fonctions potentiellement modifiables sont multiples et touchent de nombreux domaines comme les phénomènes de détection par spectroscopie, de propriétés interfaciales, de propriétés mécaniques, de nanostructuration, de systèmes de transport et de relargage, de matériaux auto-réparant, etc. [12].

Un cas particulièrement intéressant de topologie en réseaux dans une BCD met en jeu des boucles d'auto-répliation. Dans ce cas, un des produits formés dans la bibliothèque est capable de se lier de manière supramoléculaire à ses propres composants moléculaires, et en conséquence de catalyser sa propre formation. Nous avons par exemple montré que dans un mélange d'aldéhydes et d'amines incorporant des groupes de reconnaissance à liaisons hydrogène, il était possible d'amplifier cinétiquement et thermodynamiquement une des combinaisons imines possibles lorsque celle-ci présentait un motif d'auto-reconnaissance avec les substrats correspondants (figure 2) [13]. Ce phénomène de sélection et d'auto-amplification a également pu être étendu à des systèmes auto-assemblés micellaires obtenus à partir de simples surfactants dynamiques (c'est-à-dire dont les parties hydrophiles et hydrophobes peuvent s'échanger par liaisons covalentes réversibles). Nous avons en particulier mis en évidence qu'au cours de réactions de compétition entre ces surfactants dynamiques, certains pouvaient produire des structures micellaires capables d'amplifier leur population de manière exponentielle en catalysant uniquement la formation du seul surfactant pouvant maintenir sa propre micelle (figure 3) [14].

Cette dynamique hiérarchique entre le niveau moléculaire et le niveau supramoléculaire permet d'engendrer des processus de sélection à travers des échelles de taille différentes. Elle montre également qu'une influence sur la structure mésoscopique (ou même macroscopique) d'un objet peut déclencher une recombinaison à l'échelle moléculaire ; l'analogie pourra ici être faite avec le principe de mutation inhérent aux systèmes vivants.

Auto-assemblages stimulables fonctionnels

Ces processus d'autoréplication sont également importants du point de vue fonctionnel car ils permettent d'amplifier

fortement un produit à partir d'un signal très peu intense. Par exemple, nous avons exploité de tels phénomènes pour forcer l'auto-construction de fils moléculaires conducteurs dans des nanocircuits sous l'influence d'un stimulus lumineux. Nous avons pour cela tout d'abord montré que dans

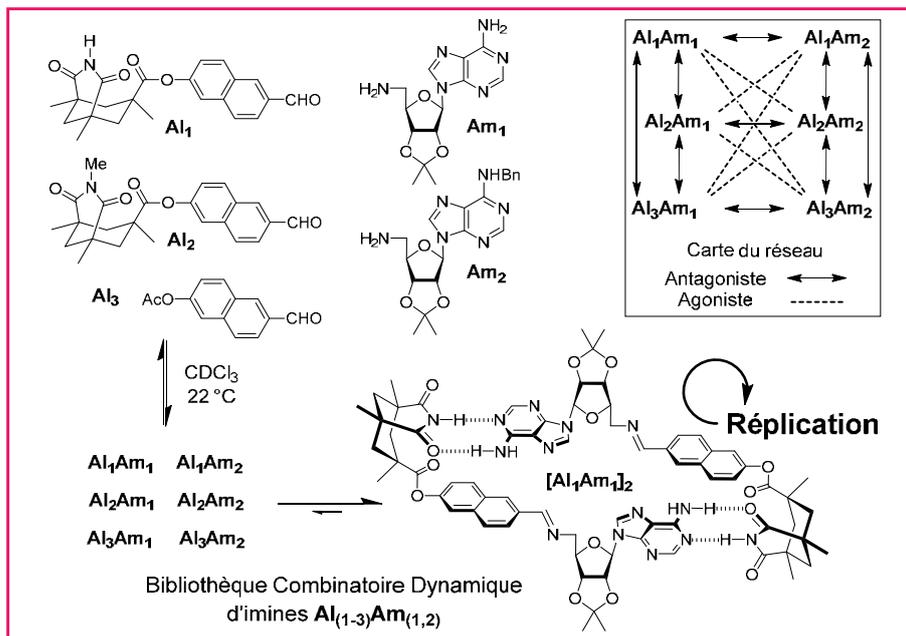


Figure 2 - Représentation d'une bibliothèque combinatoire dynamique obtenue en mélangeant trois aldéhydes (Al_1 - Al_3) et deux amines (Am_1 , Am_2) dans le chloroforme deutérié. Parmi ce mélange combinatoire, une imine (Al_1Am_1) peut s'auto-assembler *via* des liaisons hydrogène et conduire à la formation de l'homodimère $[Al_1Am_1]_2$, lui-même capable de se répliquer par auto-catalyse. L'encadré en haut à droite définit la carte du réseau formé par les imines de la bibliothèque en tenant compte de leurs relations constitutionnelles antagonistes (la formation de l'un conduit à la déplétion de l'autre) et agonistes (la formation de l'un favorise la formation de l'autre). Adapté de [13] avec permission. © 2008 American Chemical Society.

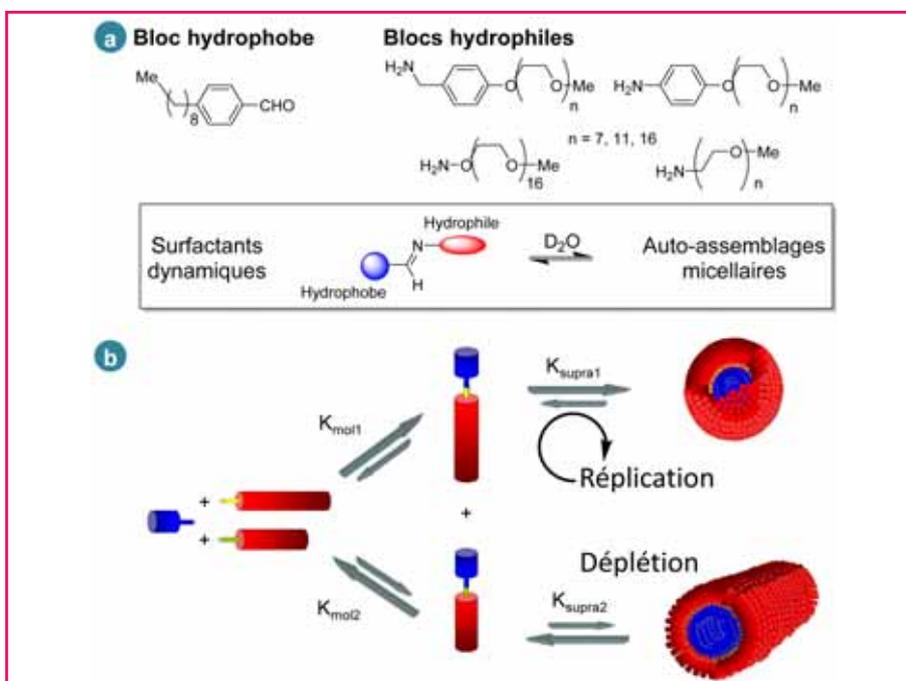


Figure 3 - a) Structures chimiques des surfactants dynamiques de type imine obtenus par réaction du bloc hydrophobe de type aldéhyde avec différentes amines hydrophiles. b) Représentation schématique d'une BCD de ces surfactants dynamiques conduisant à la sélection et à la réplication d'une mésophase de type micelle sphérique (par des cycles réplicatifs de croissance/division) et à la déplétion de la mésophase de type micelle cylindrique. Adapté de [15] avec permission. © 2010 Wiley.

les solvants chlorés, des molécules triaryl-amines incorporant des fonctions amides latérales sont capables de s'oxyder de matière catalytique sous une simple irradiation par la lumière blanche [15]. Après oxydation de quelques molécules triaryl-amines, leurs homologues neutres viennent s'empiler en fibres supramoléculaires pouvant atteindre plusieurs centaines de nanomètres (figure 4a). Si cette formation est rapide lorsque l'intensité lumineuse est forte, elle peut également se faire selon une amplification sigmoïde lorsque la solution est soumise de manière très courte aux photons (figure 4b). Ce temps de latence entre stimulation et réponse du système se combine à une croissance exponentielle des fibres en fonction du temps. Il s'agit là encore d'un phénomène d'autoréplication lié à la croissance et à la rupture des fibres à partir d'une taille critique de l'ordre du micromètre, celles-ci continuant de polymériser aux nouvelles extrémités ainsi formées [16]. De manière très exceptionnelle, les fibres organiques obtenues se sont révélées être des conducteurs métalliques, c'est-à-dire que les électrons sont capables d'être transférés dans une bande de conduction orientée dans la direction principale de l'empilement supramoléculaire et où ils peuvent diffuser librement sans apport d'énergie thermique [17]. La combinaison de ces propriétés d'auto-assemblage et de conduction électronique monodimensionnelle nous a permis de réaliser l'auto-construction de ponts conducteurs entre électrodes métalliques. Dans cet exemple, la simple immersion d'un nanocircuit dans une solution de triarylamine, une fois soumis à un stimulus lumineux et sous l'action du champ électrique, conduit à la formation des fibres orientées très précisément entre les électrodes et dans la direction du champ électrique (figure 4c-d) [18].

La fermeture du circuit qui en résulte permet ainsi d'adresser ces systèmes à l'échelle de la dizaine de nanomètres, c'est-à-dire à une échelle où les techniques de lithographie et de manipulation « top-down » arrivent à leurs limites intrinsèques. Ces résultats illustrent le potentiel de la chimie « bottom-up » des systèmes supramoléculaires complexes pour le développement de nouveaux matériaux. Ainsi, la combinaison d'un stimulus (la lumière) et d'un potentiel énergétique (le champ électrique) permet de produire une structure auto-organisée à un endroit précis (à l'échelle moléculaire) du dispositif, et avec la capacité de connecter différents domaines pour

y faire passer une information (les charges électriques). Ce type de connexions dirigées constitue l'une des voies d'intérêt pour la chimie des systèmes où les phénomènes de transfert d'information s'avèrent centraux. Un objectif à très long terme sera par exemple de mimer la dynamique et la

plasticité des systèmes neuronaux capables de communiquer un signal électrique par associations entre fibres au sein de réseaux. Les objectifs plus immédiats et applicatifs sont reliés à la mise en œuvre de ces systèmes dans le domaine émergent de l'électronique organique et supramoléculaire [19].

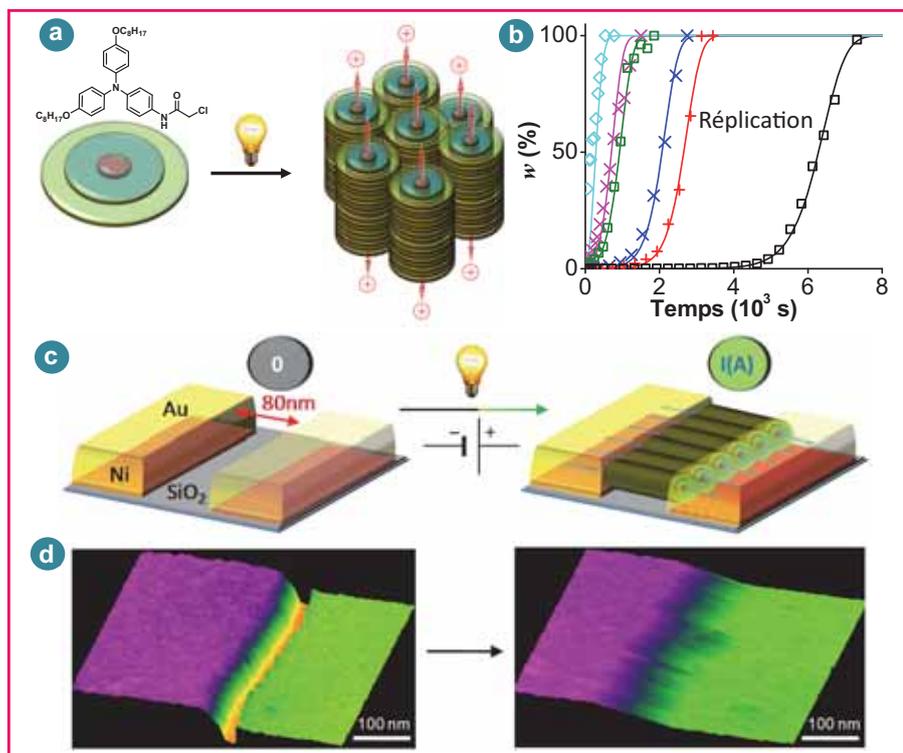


Figure 4 - a) Processus d'auto-assemblage hiérarchique d'une molécule de type triarylamine sous l'influence d'un stimulus lumineux dans un solvant chloré conduisant à la formation de fagots de fibres. b) Évolution de la fraction de composé triarylamine auto-assemblé en fonction du temps pour des taux d'oxydation décroissants (de gauche à droite), démontrant le caractère auto-réplcatif de l'auto-assemblage. c) Représentation schématique d'un dispositif à géométrie latérale fait de nanoélectrodes d'or déposées sur un substrat de silice et séparées par une tranchée de 80 nm (gauche) et auto-assemblages de ces triarylamines présentés en (a) après immersion du nanocircuit dans une solution de ces triarylamines sous l'influence d'un stimulus lumineux et en présence d'un courant électrique (droite). d) Topographie par microscopie à force atomique (AFM) de la tranchée ouverte avant irradiation lumineuse (gauche) et après fermeture de la tranchée par les triarylamines après irradiation lumineuse (droite). Sur l'image AFM à droite, les fibres de triarylamines sont observées entre les deux électrodes dans la direction du champ électrique.

a-b) Adapté de [16] avec permission. © 2014 American Chemical Society ; c-d) Reproduit de [18] avec permission. © 2012, Nature Publishing Group.

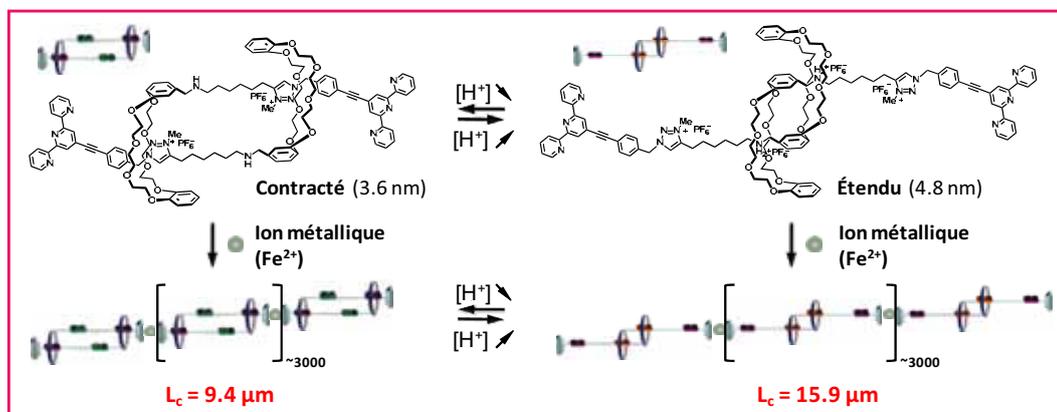


Figure 5 - Structures moléculaires des rotaxanes interpénétrés, bistables de symétrie C_2 et leur polymérisation supramoléculaire en utilisant des ions métalliques de type Fe^{2+} . Sous l'influence du pH, une contraction micrométrique d'environ $6,5 \mu m$ est observée entre le polymère étendu et son analogue contracté, correspondant à la contraction coopérative de tous les monomères impliqués dans la chaîne polymère.

Adapté de [20] avec permission. © 2012 Wiley.

Mouvements moléculaires intégrés, à l'équilibre et hors équilibre

Une autre caractéristique des systèmes complexes, et en particulier des systèmes vivants, est leur capacité à intégrer de l'information, telle que l'intégration de divers signaux pour produire une réponse adaptée (on pensera aux phénomènes de régulation de la transcription de l'ADN par exemple), mais aussi l'intégration de fonctions produites au niveau moléculaire pour les amplifier aux échelles de tailles supérieures (on pensera par exemple aux mouvements coordonnés pour le transport ou le déplacement). Une des voies de recherche empruntées par la chimie des systèmes porte ainsi sur la compréhension et la réalisation de réseaux artificiels capables d'intégrer. Par exemple, en observant le fonctionnement du mouvement musculaire qui est assuré par le glissement collectif d'épais filaments de myosine le long de fins filaments d'actine, on s'aperçoit qu'il en résulte une contraction coopérative dans une unité sarcomère. Dans ce cas particulier, le déplacement individuel d'une tête de myosine a lieu sur une distance de 10 nm, mais l'intégration de ce mouvement mettant simultanément en jeu plusieurs milliers de ces protéines aboutit à un déplacement de $1 \mu m$ du sarcomère. C'est ensuite l'intégration du mouvement produit par des milliers de sarcomères qui permet d'atteindre une contraction à l'échelle macroscopique. Nous avons récemment montré qu'il était possible de mimer ce principe d'intégration

au sein de polymères supramoléculaires dont les entités monomères sont formées par des rotaxanes interpénétrés de symétrie C_2 et capables de reproduire un mouvement de glissement relatif entre deux chaînes (figure 5) [20].

Dans cet exemple, chacun des macrocycles rotaxanes possède une affinité préférentielle pour l'ammonium secondaire conduisant à une forme étendue dans un milieu suffisamment acide. En revanche, en milieu basique, les rotaxanes n'ont plus d'affinité pour l'amine secondaire correspondante et se déplacent par glissement jusqu'au site

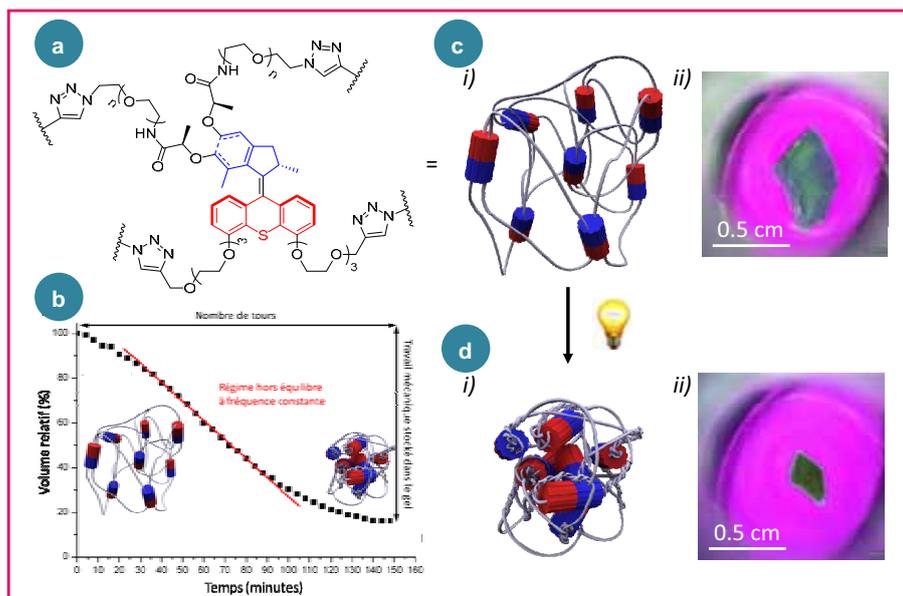


Figure 6 - a) Structure chimique du moteur moléculaire réticulé dans les chaînes polymères. b) Volume relatif mesuré lors de la contraction du gel durant une expérience d'irradiation lumineuse et illustrant l'état hors équilibre métastable du système durant l'enroulement des chaînes polymères. c) i) Représentation schématique du gel chimique associé à la structure chimique présentée en (a) avant irradiation UV et ii) image du gel (immérgé dans le toluène) avant irradiation UV. d) i) Représentation schématique du gel chimique associé à la structure chimique présentée en (a) après irradiation UV et ii) image montrant la contraction macroscopique du gel (immérgé dans le toluène) après irradiation UV.

Adapté de [22] avec permission. © 2015, Nature Publishing Group.

de coordination méthyl triazolium, conduisant à la contraction de l'unité individuelle sur une distance de 1,2 nm. Lorsque ces monomères sont polymérisés en présence d'ions Fe^{2+} , via la coordination de leurs entités terpyridines terminales, des chaînes polymères de haut poids moléculaire sont obtenues (jusqu'à 8 millions de masse molaire). Il est alors possible d'observer, grâce aux techniques de diffusion du rayonnement, la contraction intégrée des unités rotaxanes agissant par milliers au sein d'une même chaîne polymère et conduisant à un mouvement de contraction globale de l'ordre de 6 μm . Cette amplification de quatre ordres de grandeur fonctionne ici par déplacement entre deux minima thermodynamiques, et une possible amplification macroscopique nécessitera de coupler ces chaînes polymères les unes aux autres dans une organisation hiérarchique similaire à celle rencontrée dans le cas des sarcomères décrits précédemment.

Nous avons également montré récemment qu'il était possible d'aller plus loin et d'atteindre des contractions macroscopiques dans des gels de polymères réticulés en tirant profit de l'énergie lumineuse capable d'induire le fonctionnement de moteurs moléculaires [21] hors équilibre thermodynamique (figure 6) [22]. Nous avons pour cela modifié des structures des moteurs rotatifs développés grâce au remarquable travail du professeur Feringa de l'Université de Groningue aux Pays-Bas. Ces unités sont capables de subir une isomérisation *cis-trans* de leur double liaison centrale fortement encombrée, puis d'évoluer par une transition thermique d'un atropoisomère instable vers un atropoisomère stable dont la différence d'énergie libre est directement liée à la présence d'un centre chiral sur le moteur. Ce cycle se répète ensuite à l'infini et de manière unidirectionnelle en raison même de la nature chirale du moteur. Il est ainsi possible d'atteindre des rotations continues à des fréquences très élevées de l'ordre du MHz. Notre travail a porté sur l'intégra-

tion de ces moteurs en tant que nœuds de réticulation au sein de réseaux polymères. Nous avons montré qu'une fois le gel chimique formé, la rotation de moteurs sous l'action de la lumière entraînait un enroulement des chaînes polymères pour produire de très fortes contractions du matériau à l'échelle du centimètre (figure 6c-d). Dans ce cas, le système intégré sur huit ordres de grandeur représente le premier exemple d'un matériau métastable artificiel impliquant le mouvement de millions de moteurs fonctionnant hors équilibre et capable de produire un mouvement coordonné macroscopique. Les implications de ce type de système sont nombreuses et leur fonctionnement permet d'envisager de nouveaux matériaux pour le stockage ou la transduction d'énergie, se rapprochant ainsi un peu plus du fonctionnement intégratif des moteurs biologiques.

Conclusions et perspectives

Les sciences chimiques se sont construites depuis leur origine sur la synthèse, la purification et l'analyse de molécules pures. L'avènement de la chimie macromoléculaire puis de la chimie supramoléculaire nous ont peu à peu amenés à considérer des mélanges statistiques et/ou thermodynamiques d'entités plus ou moins diverses. Aujourd'hui, et notamment grâce à l'évolution parallèle des outils de caractérisation et de modélisation, il devient possible de manipuler des systèmes toujours plus riches où diverses espèces chimiques interagissent dans des réseaux de réactions ou d'interactions [23]. Ces études sont motivées en partie par la compréhension de la matière complexe qui exploite ces réseaux pour produire les fonctionnalités émergentes des systèmes auto-organisés et dont l'exemple ultime est la cellule. Sur ce chemin, la mise en œuvre de ces systèmes permet d'approcher de nouveaux types de matériaux fonctionnels dynamiques, capables de sélectionner certaines espèces suivant l'influence de paramètres environnementaux, capables d'amplifier des réponses à partir de certains stimuli même très faibles, ou encore capables d'intégrer des processus moléculaires complexes à travers de nombreux ordres de grandeurs. Les premières approches de matériaux systémiques [24] fonctionnant hors équilibre thermodynamique sont aujourd'hui envisageables, ouvrant ainsi la porte à un immense champ de recherche pour les sciences chimiques. Des applications sont envisageables dans les domaines des sciences de la santé, des sciences de l'information et des sciences de l'environnement [25].

Les auteurs remercient tous les étudiants et collaborateurs ayant participé aux travaux décrits dans cet article, ainsi que les financeurs des projets présentés, et notamment le Conseil européen de la recherche (ERC StG 257099), l'Agence nationale de la recherche (ANR), le Centre international de recherche aux frontières de la chimie (ICFRC), le laboratoire d'excellence Chimie des Systèmes complexes, la Fondation européenne pour la science (programme COST), le Centre national de la recherche scientifique et l'Université de Strasbourg.

Références

- [1] Luisi P.L., *The Emergence of Life: From Chemical Origins to Synthetic Biology*, Cambridge University Press, **2006**.
- [2] Lehn J.-M., Perspectives in chemistry: steps towards complex matter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 2836.
- [3] Prigogine I., *The End of Certainty*, Free Press, New York, **1997**.
- [4] Lehn J.-M., Dynamic combinatorial chemistry and virtual combinatorial libraries, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, p. 2455.
- [5] Ramström O., Lehn J.-M., Drug discovery by dynamic combinatorial libraries, *Nat. Rev. Drug Disc.*, **2002**, *1*, p. 26.
- [6] Moulin E., Cormos G., Giuseppone N., Dynamic combinatorial chemistry as a tool for the design of functional materials and devices, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, p. 1031.
- [7] Giuseppone N., Schmitt J.-L., Schwartz E., Lehn J.-M., Scandium(III) catalysis of transimination reactions: independent and constitutionally coupled reversible processes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, p. 5528.
- [8] Ramström O., Lehn J.-M., In situ generation and screening of a dynamic combinatorial carbohydrate library against concanavalin A, *ChemBioChem*, **2000**, *1*, p. 41.
- [9] Boul P.-J., Reutenauer P., Lehn J.-M., Reversible Diels-Alder reactions for the generation of dynamic combinatorial libraries, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, p. 15.
- [10] Ruff Y., Garavini V., Giuseppone N., Reversible native chemical ligation: a facile access to dynamic covalent peptides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, p. 6333.
- [11] Tauk L., Schröder A.P., Decher G., Giuseppone N., Hierarchical functional gradients of pH-responsive self-assembled monolayers using dynamic covalent chemistry on surfaces, *Nature Chem.*, **2009**, *1*, p. 649.
- [12] Montarnal D., Capelot M., Tournilhac F., Leibler L., Silica-like malleable materials from permanent organic networks, *Science*, **2011**, *334*, p. 965.
- [13] Xu S., Giuseppone N., Self-duplicating amplification in a dynamic combinatorial library, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, p. 1826.
- [14] Nguyen R., Allouche L., Buhler E., Giuseppone N., Dynamic combinatorial evolution within self-replicating supramolecular assemblies, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 1093.
- [15] Moulin E., Niess F., Maaloum M., Buhler E., Nyrkova I., Giuseppone N., The hierarchical self-assembly of charge nanocarriers: a highly cooperative process promoted by visible light, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, p. 6974.
- [16] Nyrkova I., Moulin E., Armao J.J., Maaloum M., Heinrich B., Rawiso M., Niess F., Cid J.-J., Jouault N., Buhler E., Semenov A.N., Giuseppone N., Supramolecular self-assembly and radical kinetics in conducting self-replicating nanowires, *ACS Nano*, **2014**, *8*, p. 10111.
- [17] Armao J.J., Maaloum M., Ellis T., Fuks G., Rawiso M., Moulin E., Giuseppone N., Healable supramolecular polymers as organic metals, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, p. 11382.
- [18] Faramarzi V., Niess F., Moulin E., Maaloum M., Dayen J.-F., Beaufrand J.-B., Zanettini S., Doudin B., Giuseppone N., Light triggered self-construction of supramolecular organic nanowires as metallic interconnects, *Nature Chem.*, **2012**, *4*, p. 485.
- [19] Moulin E., Cid J.-J., Giuseppone N., Advances in supramolecular electronics: from randomly self-assembled nanostructures to addressable self-organized interconnects, *Adv. Mat.*, **2013**, *25*, p. 477.
- [20] Du G., Moulin E., Jouault N., Buhler E., Giuseppone N., Muscle-like supramolecular polymers: integrated motions from thousands of molecular machines, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 12504.
- [21] Sauvage J.-P., Les nanomachines moléculaires : de la biologie aux systèmes artificiels et aux dispositifs. *L'Act. Chim.*, **2003**, *263-264*, p. 119.
- [22] Li Q., Fuks G., Moulin E., Maaloum M., Rawiso M., Kulic I., Foy J.T., Giuseppone N., Macroscopic contraction of a gel by the integrated motion of light-driven molecular motors, *Nature Nanotech.*, **2015**, *10*, p. 161.
- [23] Misuraca M.-C., Moulin E., Ruff Y., Giuseppone N., Experimental and theoretical methods for the analyses of dynamic combinatorial libraries, *New J. Chem.*, **2014**, *38*, p. 3336.
- [24] Giuseppone N., Toward self-constructing materials: a systems chemistry approach, *Acc. Chem. Res.*, **2012**, *45*, p. 2178.
- [25] Busseron E., Ruff Y., Moulin E., Giuseppone N., Supramolecular self-assemblies as functional nanomaterials, *Nanoscale*, **2013**, *5*, p. 7098.



E. Moulin



G. Fuks



O. Gavot

Émilie Moulin est chargée de recherche au CNRS, Gad Fuks, maître de conférences à l'Université de Strasbourg, Odile Gavot, assistant ingénieur au CNRS, et Nicolas Giuseppone (auteur correspondant), professeur à l'Université de Strasbourg* et à l'Institut Universitaire de France.



N. Giuseppone

* Équipe SAMS, Institut Charles Sadron, 23 rue du Loess, BP 84047, F-67034 Strasbourg Cedex 2.
Courriel : giuseppone@unistra.fr



Le cycle des Colloques « Chimie &... »
s'enrichit d'un nouvel opus :

Chimie & Changement climatique

Mercredi 18 novembre 2015

Maison de la Chimie, Paris

L'objectif de ce colloque transdisciplinaire organisé dans le contexte de la COP-21 par la Fondation de la Maison de la Chimie est de débattre avec notamment des spécialistes du climat, des océans et de l'atmosphère de ce qui est et pourrait être l'apport des chimistes, qu'ils soient chercheurs ou responsables industriels, dans la compréhension des facteurs du changement climatique et dans la recherche de solutions.

Le colloque est ouvert à un large public, et notamment aux lycéens, étudiants et à leurs enseignants, pour permettre des échanges aussi vivants que souhaitable.

Inscription gratuite mais obligatoire.

<http://actions.maisondelachimie.com/index-p-colloque-i-31.html>



Supramolecular engineering of guanine-based self-assembled architectures at surfaces and interfaces

Artur Ciesielski, Sébastien Haar, Mohamed El Garah, Mathieu Surin, Stefano Masiero and Paolo Samorì

Abstract The self-assembly of small organic molecules interacting *via* non-covalent forces is a viable approach towards the generation of highly ordered nanostructured materials. Among various molecular building blocks, supramolecular architectures with specific motifs can be obtained through self-association of natural nucleobases on flat surfaces. Such structures can be used as scaffolds to position electrically/optically active units in pre-determined locations in 2D, thereby paving the way towards materials suitable for a wide range of applications, e.g. in electronic, spintronics and optical devices. In this mini-review, we discuss the supramolecular engineering of guanine derivatives and their self-assembly processes on conductive solid substrates, as investigated by scanning tunnelling microscopy (STM).

Keywords Self-assembly, guanine, scanning tunnelling microscopy, hydrogen bonding.

Résumé L'ingénierie supramoléculaire d'architectures auto-assemblées à base de guanine sur des surfaces et interfaces

L'auto-assemblage de petites molécules organiques interagissant par des forces non covalentes est une approche pertinente pour construire des matériaux nanostructurés hautement ordonnés. Parmi les différents composants moléculaires, des architectures supramoléculaires présentant des motifs spécifiques peuvent être obtenues par l'auto-association de bases nucléiques naturelles sur des surfaces planes. Ces structures peuvent être utilisées comme échafaudages pour placer des unités électriquement ou optiquement actives dans des positions prédéterminées en 2D, ouvrant ainsi la voie à de nombreuses applications, par exemple pour l'électronique, la spintronique et les dispositifs optiques. Cette mini-revue présente l'ingénierie supramoléculaire de dérivés de guanine et leurs processus d'auto-assemblage sur des substrats solides conducteurs, tels qu'étudiés par microscopie à effet tunnel (STM).

Mots-clés Auto-assemblage, guanine, microscopie à effet tunnel, liaison hydrogène.

Achieving a full control over the position and organization of molecules into monolayers on solid surfaces with a nanoscale precision is a key step towards the fabrication of multifunctional nanodevices. The self-assembly of small organic molecules interacting *via* non-covalent forces is a practical method for developing highly ordered nanostructured materials. Among weak interactions, hydrogen-bonding offers high control over the process of molecular self-assembly [1] because it combines specificity, directionality, reversibility and cooperativity. Such a unique character is the basis of sophisticated programs for self-assembly such as those relying on the Watson-Crick base pairing [2] that govern the generation of the complex architectures like the fascinating DNA double helix.

Alongside Watson-Crick base pairing, nucleobases can interact through other kinds of hydrogen-bonded motifs to form various complex supramolecular architectures [3], such as guanine (G) quartets and quadruplexes [4]. The G-quartet (hereafter G₄), an hydrogen-bonded macrocycle typically

formed by cation-templated assembly, was first identified in 1962 as the basis for the aggregation of 5'-guanosine monophosphate (5'-GMP) [5], and fits particularly well with contemporary studies in molecular self-assembly and non-covalent synthesis [6]. Furthermore, it can be also used to study component selection and amplification in constitutional dynamic hydrogels based on G-quartet formation and reversible covalent connections [7]. Among nucleobases, G (figure 1a) is very versatile [8]: depending on the experimental conditions it can undergo different self-assembly pathways.

In the presence of certain metal ions, guan(os)ines can form G₄-based architectures (figure 1b) such as octamers or columnar polymeric aggregates. In the absence of metal templating centers, guan(os)ines can self-assemble into ribbon-like architectures both in solution and in the solid state (figure 1c) [9].

The need for exploring ordered architectures at the molecular scale has made scanning tunneling microscopy (STM) [10] a widely employed yet extremely powerful tool to

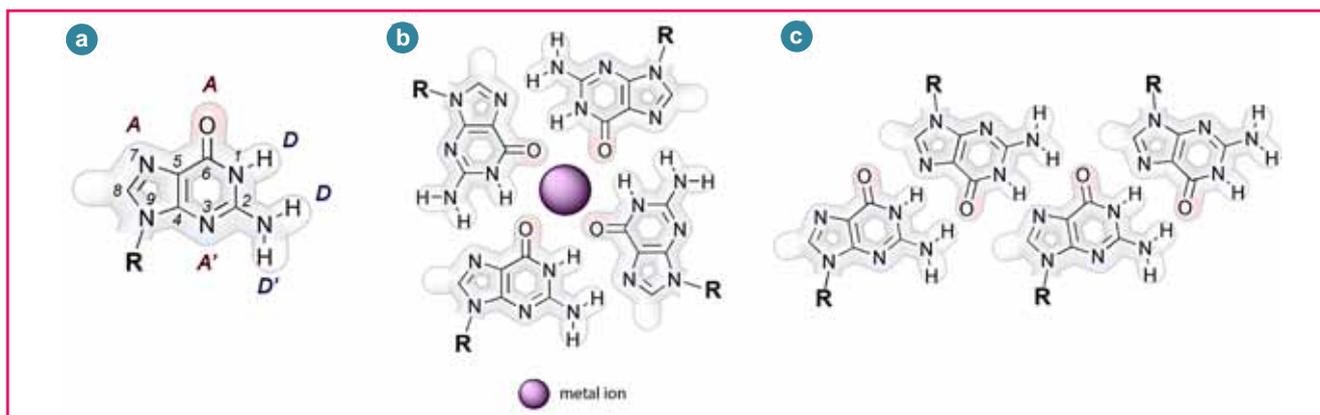


Figure 1 - a) Chemical structure of guanine (**G**). Examples of H-bonded motifs of guanines: b) **G₄** (involving pairing: N(2)-H...N(7) and N(1)-H...O(6)), and c) ribbon-like (involving pairing: N(2)-H...O(6) and N(1)-H...N(7)).

investigate supramolecular materials at interfaces with sub-molecular resolution, providing direct insight into the supramolecular world [11]. The working principle of STM is the tunneling of electrons from a sharp metal tip to a substrate. When adsorbed on graphite, the STM current images show a brighter contrast for conjugated moieties and darker for aliphatic groups. Such a contrast is ruled by the resonant tunneling between the Fermi level of the substrate (in this case graphite) and the frontier orbital of the molecules. The energy difference between them is inversely proportional to the tunneling probability [12]. The spatial subnanometer resolution that can be achieved by STM imaging allows one to gain detailed insight into molecular interactions. STM is therefore the tool of choice to assist the design of molecular modules, that can undergo controlled self-assembly at surfaces under precise conditions (temperature, pressure and concentration) to form the chosen supramolecular structures, and to investigate complex functional architectures such as dynamers. Currently, the adsorption of molecules on conductive substrates can be studied by STM under different environmental conditions including ultra-high vacuum (UHV), atmospheric pressure to image dry films or with the tip immersed into a liquid to investigate the solid/liquid interface. The solid/liquid interface provides a particularly interesting environment to carry out the self-assembly experiments and their investigation by STM. Compared to sample preparation and imaging under UHV conditions, the solid/liquid interface has in fact several advantages: (i) the experimental approach is straightforward and does not require complicated and expensive infrastructures; (ii) the dynamic exchange of molecules adsorbed on the surface and the ones in the liquid phase promotes self-healing of defects in the self-assembled layers [13]; (iii) the solid/liquid interface provides an excellent environment for *in situ* chemical modifications of adsorbed molecules. When working under such condition, it is possible to monitor the reversible changes in the monolayers structure upon addition of external chemical stimuli, e.g. varying pH [14] or by coordination of organic molecules to metallic centers [11f, 15], whereas in most examples of molecular re-organizations investigated under UHV conditions the changes are irreversible.

In this mini-review, we will discuss the supramolecular engineering of **G** derivatives and their self-assembly processes on a conductive solid substrate, *i.e.* highly oriented pyrolytic graphite (HOPG), as investigated by STM. In the first section, we will focus on the exploration of systems engi-

neered to form assemblies through the formation of hydrogen-bonds and van der Waals (vdW) interactions. We then present recent examples in 2D crystal engineering using alkylated **G** derivatives. Further on, we give a perspective into the strategies employing alkyl chains interdigitation as the main building strategy for nanopatterning surfaces with guanine molecules. In the second section, we will describe systems based on metallo-ligand interactions as well as protonation as a way to trigger dynamic processes in **G**-based dynamers. In the final section, we will discuss the use of **G** derivatives as scaffolds for the controlled positioning of electrically/optically active groups in 2D.

Self-assemblies generated via H-bonds and van der Waals interactions

The self-assembly of hydrogen-bonded networks of a lipophilic **G** derivative can be utilized to design highly-ordered supramolecular structures, not only in 3D crystal, but also in 2D when adsorbed on solid surfaces and in solution. For instance, micrometer-long nanoribbons with a molecular cross section can be grown on a mica surface from deposits of lipophilic **G** derivatives bearing two alkyl groups (*figure 2a*). This arises from the self-assembly into highly directional A-type ribbons (N(2)-H...O(6) and N(1)-H...N(7)), ultimately forming 2D polycrystalline structures of parallel ribbons at the solution-graphite interface (*figure 2a-c*) [9]. This latter structure reflects the supramolecular motif that has been detected both in the single crystal [16] and as a metastable state in solution by NMR spectroscopy [9]. Moreover this architecture is of interest for its ability to rectify currents, making it a potential building block for the construction of nanoscale bio-electronic devices and circuits [17].

In an effort to modify and enhance the electronic properties of guanosine derivatives, we broadened our scope to investigate 8-substituted lipophilic oxoguanosine derivatives [18]. The cooperative effect of hydrogen-bonding and solvophobic interactions induces the 8-oxoguanosines (*figure 2d*) to self-assemble into helical architectures both in the liquid crystalline phase, in solution and at the solid-liquid interface (*figure 2e-f*). These arrangements, which are markedly different from the structures obtained by the spontaneous self-assembly of **G** derivatives unsubstituted at the C(8) position, are of interest for their optical properties.

To achieve an in-depth understanding of the self-assembly of guanine at the solid-liquid interface, we performed a

sub-molecularly resolved STM study of physisorbed monolayers on graphite of a series of N^9 -alkylated guanines with linear alkyl side-chains from $-C_2H_5$ up to $-C_{18}H_{37}$ (figure 3)

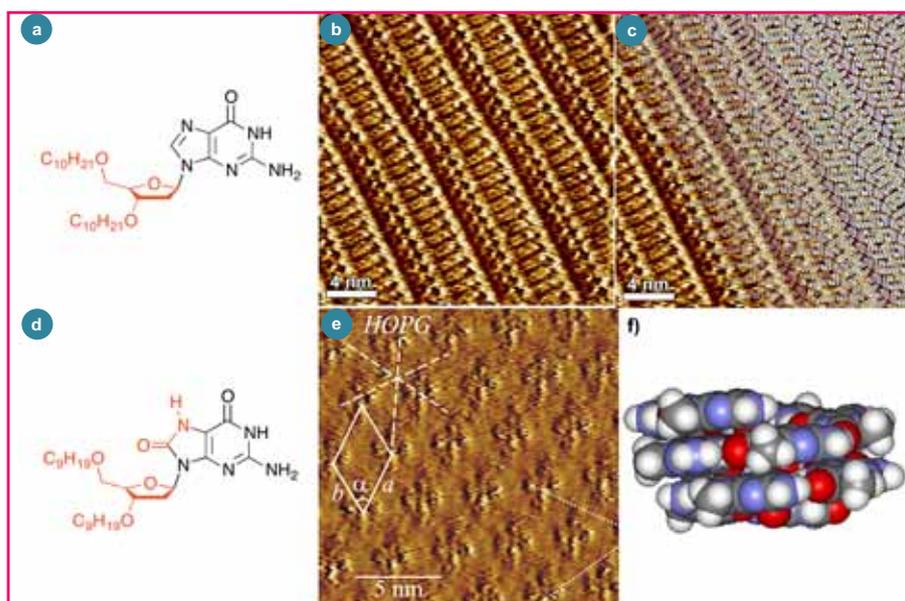


Figure 2 - a) Chemical structure of studied guanosine derivative, b) STM current images, and c) proposed packing motif of molecular model of an A-type ribbon-like architecture on a graphite surface. d) Chemical representation of investigated oxoguanosine derivative, e) STM current image, and f) schematic illustration of acylated oxoguanosine forming helical structures. Images (e-f) adapted with permission from [18], © 2003 American Chemical Society.

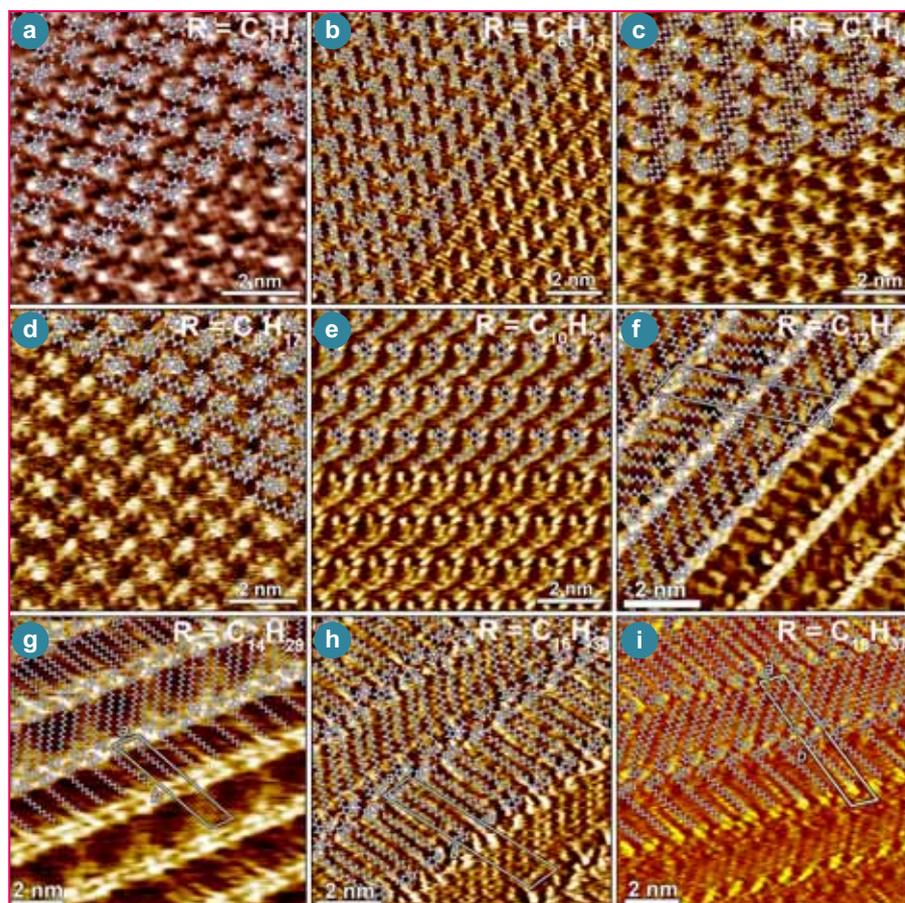


Figure 3 - STM current images of monolayers of alkylated guanines showing (a, f, g, h and i) ribbon-like, (b, e) crystalline and (c, d) dimeric structures formed on the HOPG surface. Images (a-i) adapted with permission from [19], © 2010 Royal Society of Chemistry.

[19]. This comparative study was carried out by applying a drop of a solution of the chosen alkyl substituted guanine in 1,2,4-trichlorobenzene (TCB) on freshly cleaved HOPG surface.

The presence of a long aliphatic side chain and the absence of the sugar with respect to previously studied guanines were expected to promote the molecular physisorption on HOPG. All **G** derivatives were found to form monomorphic 2D crystals, which are stable on the several tens of minutes timescale and with size of domains exceeding several hundreds of nm^2 . Subtle changes in the length of the alkyl side-chains dramatically influenced the 2D patterns on graphite. The derivatives with alkyl tails consisting of at least 12 carbon atoms ($\geq C_{12}$) (figure 3f-i) were found to self-assemble into linear H-bonded ribbons through the $N(2)-H \cdots O(6)$ and $N(1)-H \cdots N(7)$ pairing, with each unit cell being containing four molecules.

An identical H-bonding pattern was observed for N^9 -ethylguanine (figure 3a), but the packing shows only two molecules per unit cell. For derivatives with tails of intermediate length (from C_6 to C_{10}), no H-bonded supramolecular polymers were formed at the surface: ordered monolayers of single rows of (non-H-bonded) molecules (figure 3b and 3e) or H-bonded dimers (figure 3c and 3d) were rather observed.

Assembly/reassembly processes on surfaces

As a building block for the fabrication of dynamers [11k], we studied lipophilic guanines [9, 18, 20], and guanine derivatives [19, 21]. Recently, we have provided direct evidence on the subnanometer scale metal-templated reversible assembly/reassembly process of an octadecyl-substituted **G** into highly ordered quartets (G_4) and ribbons [21] (figure 4). The self-assembly of octadecyl guanines alone on HOPG has been studied, and, upon subsequent addition in stoichiometric ratio of [2.2.2]cryptand, potassium picrate ($K^+(\text{pic}^-)$), and trifluoromethanesulfonic acid (HTf), the reversible interconversion between two different highly-ordered supramolecular motifs was triggered. In the absence of metal ions, the obtained monolayer shows a crystalline structure consisting of ribbon-like architectures (figure 4b). This self-assembly behaviour is in good agreement with previous observations on guanine derivatives [9, 18, 20]. Upon *in situ* addition of 10 mM potassium picrate solution in TCB to the initial ribbon-like motif in figure 4b, the G_4 supramolecular motif was obtained (figure 4c). Upon subsequent *in situ* addition of a 10 mM solution of [2.2.2]cryptand in TCB to the G_4 supramolecular architectures on HOPG, the guanine reassembled into the original ribbon (figure 4d). By adding

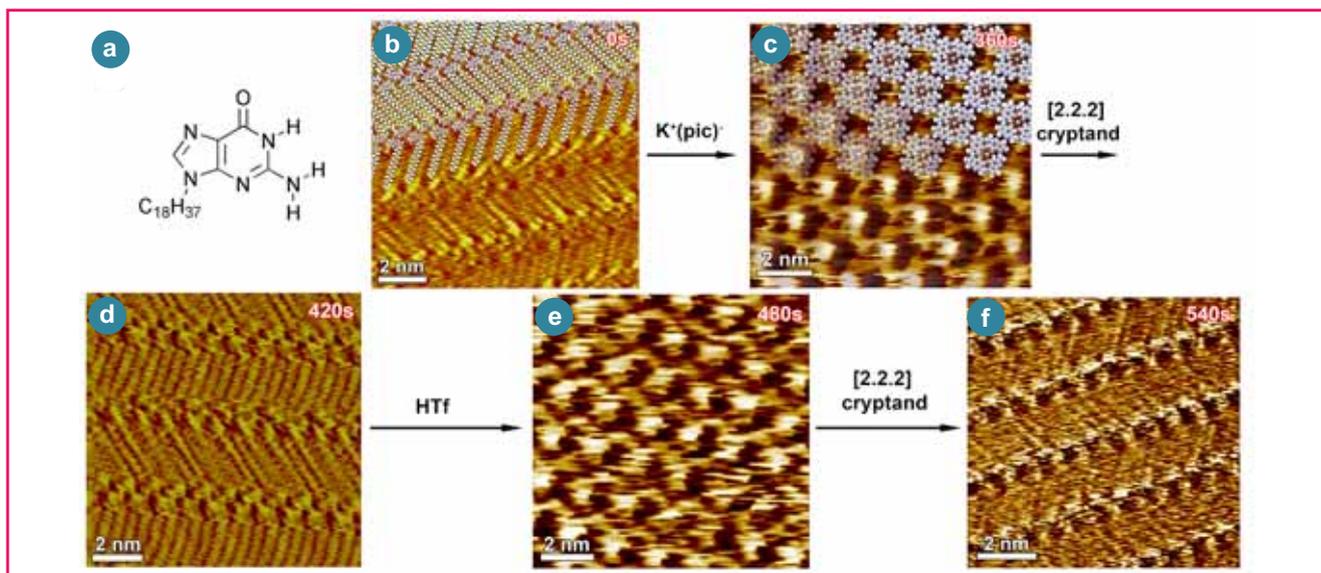


Figure 4 - a) Chemical structure of octadecyl guanine; (b-f) consecutive STM images showing the structural evolution of a monolayer of octadecyl guanine over a 9 minutes time scale (time range displays in the upper right part of the images correspond to the time that was needed to reach the equilibrium after addition of reacting agents). Images b), d) and f) show ribbon-like structure, whereas c) and e) exhibit G_4 -based architectures. Images (b-f) adapted with permission from [21], © 2008 John Wiley and Sons.

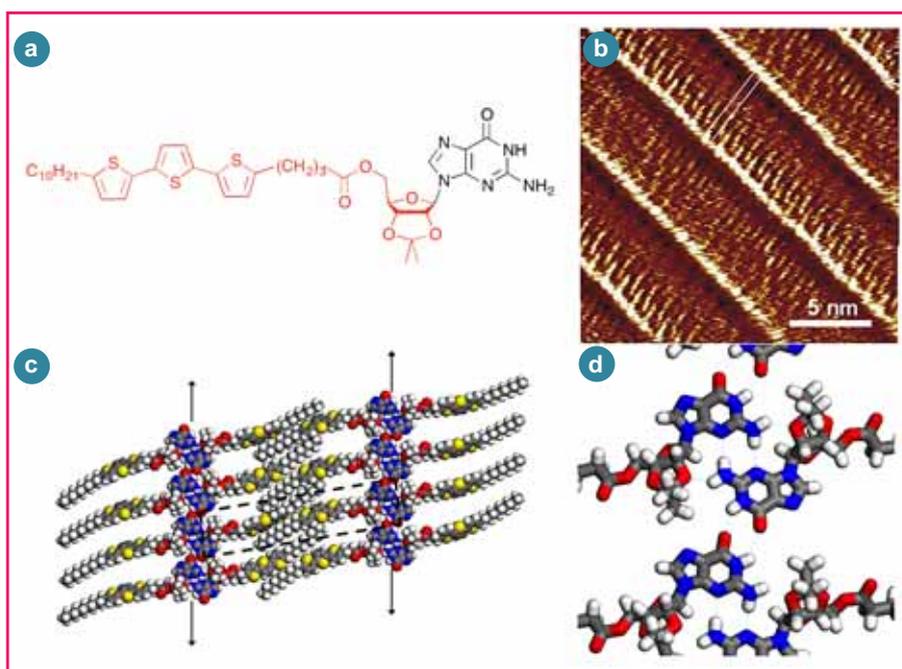


Figure 5 - a) Chemical structures of the studied guanosine-terthiophene derivative. b) STM current image of a monolayer on HOPG surface, showing highly-directional parallel structures. c) Proposed packing motif into ribbons based on molecular modelling simulations. d) Detailed view of ribbon packing characterized by (N(1)-H...O(6) and N(2)-H...N(3) pairing). Adapted with permission from [22], © 2008 John Wiley and Sons.

Guanine-based supramolecular architectures as scaffolds for organic electronics

Given the possibility to functionalize lipophilic guanosines in the side-chains, they appear as ideal building blocks for the fabrication of complex architectures with a controlled high rigidity, thus paving the way towards their future use for scaffolding, *i.e.* to locate functional units in pre-programmed positions [22]. Harmonizing the functionalities of individual moieties in a supramolecular network represents a tunable method for generating distinct polymeric architectures with programmed conformations and tailored properties. In this context, we have designed a guanosine derivative bearing a terthiophene moiety linked to the sugar unit (*figure 5a*). Indeed, oligo- and polythiophenes are part of the most studied structures in organic electronics, because of their interesting optical and electronic properties, with application as active material in field-effect transistors [23] and photovoltaic diodes [24] noticeably. We have shown that this guanosine-terthiophene derivative can form (in solution) different types of H-bonded supra-

molecular architectures depending on the solution conditions: the reversible inter-conversion fuelled by potassium ion complexation/release allows the switching between ribbons and G_4 self-assemblies, thus allowing us to modify the inter-oligothiophene interactions by chemical stimuli. STM and atomic force microscopy (AFM) characterization showed that these molecules self-assemble into highly-ordered architectures on surfaces (graphite or mica) (*figure 5*). By combining

a 10 mM solution of trifluoromethanesulfonic acid (HTf) in TCB, the potassium ions were released from the cryptate and the G_4 assembly was regenerated (*figure 4e*). Upon further addition of a [2.2.2]cryptand solution, the ribbon structure was regenerated (*figure 4f*). This demonstrates the potential of G -based structures to behave as a 2D dyanmer, whose response to external chemical stimuli can be monitored by STM on the subnanometer scale.

STM imaging with molecular modelling simulations, it was shown that the highly-directional structures arise from self-assembly in extended, parallel ribbons characterized by a pairing (N(1)-H \cdots O(6) and N(2)-H \cdots N(3), see figure 5c-d). When adsorbed on HOPG, these ribbons have been found to extend over the micrometers scale, as observed by AFM imaging of dry films.

This is in contrast with previous results on alkylated guan(os)ine derivatives (figures 2a-c, 3, and 4), which showed on graphite another ribbons type, *i.e.* that characterized by the (N(2)-H \cdots O(6) and N(1)-H \cdots N(7)) pairing. This difference can be explained by the fact that the guanosine-terthiophene derivative possess only one alkyl group (while guanosine derivatives previously studied were doubly alkylated) and one acetonide group on the sugar unit (pointing perpendicularly to the molecule main plane), both leading to several restrictions that favour the formation of a different H-bonding network. Molecular modelling suggests the formation of H-bonds between guanosine N(2)-H and the ribose of the adjacent molecule (figure 5d), while the spacing between ribbons is dictated by the partial interdigitation of terthiophene-alkyl groups (figure 5c). Indeed, this self-assembly governed by the formation of H-bonds between guanosines dictates the spatial localization of oligothiophenes, which constitutes an elegant strategy to fabricating prototypes of supramolecular nanowires for organic electronics.

A similar approach has been undertaken more recently by E.W. Meijer and co-workers [25] who have demonstrated that oligo(*p*-phenylene-vinylene) (OPV) oligomers capped with a guanosine or a guanine moiety, in the absence of templating metal cations, can self-assemble into a mixture of H-bonded oligomers, among which the **G**-quartet structure may be predominant if the steric hindrance around the guanine base becomes important. In contrast, in the presence of sodium or potassium salts, well-defined assemblies of eight functional molecules (8-mers) were formed selectively and quantitatively.

Conclusion

In summary, we have provided extensive details on how guan(os)ine molecules, decorated with simple alkyl side chains or functional groups, are able to self-assemble forming 2D supramolecular crystalline materials. This paves the way towards supramolecular scaffolding, *i.e.* the use of molecular modules designed to undergo recognition events and incorporating functional units, to form pre-programmed architectures with a sub-ångström resolution, and ultimately functional materials with properties controlled with a high degree of precision. We have also provided direct evidence on the subnanometer scale of a dynamer operating at surfaces. The versatile guanine molecule was reversibly interconverted at the solid-liquid interface between two highly ordered supramolecular motifs, *i.e.* hydrogen-bonded ribbons and **G₄**-based architectures, upon subsequent addition of [2.2.2]cryptand, potassium picrate, and trifluoromethanesulfonic acid. The visualization of such supramolecular interconversion at the solid-liquid interface opens new avenues towards understanding the mechanism of formation and function of complex nucleobase architectures such as DNA or RNA. Furthermore, the *in situ* reversible assembly and reassembly between two highly ordered supramolecular structures at the surfaces represents the first step towards the generation of nanopatterned responsive architectures.

This manuscript is dedicated to the memory of Professor Gian Piero Spada. This work was supported by the European Community through the project EC FP7 ICT-MOLARNET (318516) and the European Research Council project SUPRAFUNCTION (GA-257305), the Agence Nationale de la Recherche through the LabEx project Chemistry of Complex Systems (ANR-10-LABX-0026_CSC), the International Center for Frontier Research in Chemistry (icFRC), the University of Bologna, MIUR (Italy) through the National Interest Research Programme (PRIN 2009, grant 2009N5JH4F_002) and the F.R.S.-FNRS (grant n°2.4615.11-BINDER), Belgium. Mathieu Surin is research associate of the F.R.S.-FNRS.

References

- [1] a) Lehn J.-M., *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, Wiley-VCH, **1995**; b) van Esch J.H., Feringa B.L., New functional materials based on self-assembling organogels: from serendipity towards design, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, p. 2263; c) Brunsveld L., Folmer B.J.B., Meijer E.W., Sijbesma R.P., Supramolecular polymers, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, p. 4071; d) Lehn J.-M., Supramolecular polymer chemistry: scope and perspectives, *Polym. Int.*, **2002**, *51*, p. 825; e) Elemans J.A.A.W., Rowan A.E., Nolte R.J.M., Mastering molecular matter: supramolecular architectures by hierarchical self-assembly, *J. Mater. Chem.*, **2003**, *13*, p. 2661; f) Greef T.F.A., Meijer E.W., Materials science: supramolecular polymers, *Nature*, **2008**, *453*, p. 171.
- [2] Watson J.D., Crick F.H.C., A structure for deoxyribose nucleic acid, *Nature*, **1953**, *171*, p. 737.
- [3] Sivakova S., Rowan S.J., Nucleobases as supramolecular motifs, *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, p. 9.
- [4] Davis J.T., G-quartets 40 years later: from 5'-GMP to molecular biology and supramolecular chemistry, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, p. 668.
- [5] Gellert M., Lipsett M.N., Davies D.R., Helix formation by guanylic acid, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1962**, *48*, p. 2013.
- [6] a) Lindsey J.S., Self-assembly in synthetic routes to molecular devices. Biological principles and chemical perspectives: a review, *New J. Chem.*, **1991**, *15*, p. 153; b) Whitesides G.M. *et al.*, Noncovalent synthesis: using physical-organic chemistry to make aggregates, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, p. 37; c) Philip D., Stoddart J.F., Self-assembly in natural and unnatural systems, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, p. 1155; d) Reinhoudt D.N., Crego-Calama M., Synthesis beyond the molecule, *Science*, **2002**, *295*, p. 2403; e) Stoddart J.F., Tseng H.R., Chemical synthesis gets a fillip from molecular recognition and self-assembly processes, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, p. 4797.
- [7] Sreenivasachary N., Lehn J.-M., Gelation-driven component selection in the generation of constitutional dynamic hydrogels based on guanine-quartet formation, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2005**, *102*, p. 5938.
- [8] Davis J.T., Spada G.P., Supramolecular architectures generated by self-assembly of guanosine derivatives, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, p. 296.
- [9] Gottarelli G. *et al.*, The self-assembly of lipophilic guanosine derivatives in solution and on solid surfaces, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, p. 3242.
- [10] Binnig G., Rohrer H., Gerber C., Weibel E., Surface studies by scanning tunneling microscopy, *Phys. Rev. Lett.*, **1982**, *49*, p. 57; b) Rohrer H., Scanning tunneling microscopy, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1987**, *84*, p. 4666.
- [11] a) Rabe J.P., Buchholz S., Commensurability and mobility in 2-dimensional molecular-patterns on graphite, *Science*, **1991**, *253*, p. 424; b) De Feyter S. *et al.*, Scanning tunneling microscopy: a unique tool in the study of chirality, dynamics, and reactivity in physisorbed organic monolayers, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, p. 520; c) Jackson A.M., Myerson J.W., Stellacci F., Spontaneous assembly of subnanometre-ordered domains in the ligand shell of monolayer-protected nanoparticles, *Nat. Mater.*, **2004**, *3*, p. 330; d) MacLeod J.M., Ivasenko O., Perepichka D.F., Rosei F., Stabilization of exotic minority phases in a multicomponent self-assembled molecular network, *Nanotechnology*, **2007**, *18*, p. 424031; e) Ciesielski A. *et al.*, STM insight into hydrogen-bonded bicomponent 1D supramolecular polymers with controlled geometries at the liquid-solid interface, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 2039; f) Ciesielski A. *et al.*, Molecular tectonics at the solid/liquid interface: controlling the nanoscale geometry, directionality, and packing of 1D coordination networks on graphite surfaces, *Adv. Mater.*, **2009**, *21*, p. 1131; g) Ciesielski A., Palma C.-A., Bonini M., Samori P., Towards supramolecular engineering of functional nanomaterials: pre-programming multi-component 2D self-assembly at solid-liquid interfaces, *Adv. Mater.*, **2010**, *22*, p. 3506; h) Cadaddu A. *et al.*, Modulating the self-assembly of rigid "clicked" dendrimers at the solid-liquid interface by tuning non-covalent interactions between side groups, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, p. 10578; i) Ciesielski A. *et al.*, Self-templating 2D supramolecular networks: a new avenue to reach control over a bilayer formation, *Nanoscale*, **2011**, *3*, p. 4125; j) Ciesielski A. *et al.*, Nanopatterning the graphite surface with ordered macrocyclic or ribbon-like assemblies of isocytosine derivatives: an STM study, *Cryst. Eng. Commun.*, **2011**, *13*, p. 5535; k) Ciesielski A., Samori P., Supramolecular assembly/reassembly processes: molecular motors and dynamers operating at surfaces, *Nanoscale*, **2011**, *3*, p. 1397; l) Ciesielski A. *et al.*, Dynamic covalent chemistry of bisimines at the solid/liquid interface monitored by scanning tunnelling microscopy, *Nat. Chem.*, **2014**, *6*, p. 1017.

- [12] Lazzaroni R., Calderone A., Bredas J.L., Rabe J.P., Electronic structure of molecular van der Waals complexes with benzene: implications for the contrast in scanning tunneling microscopy of molecular adsorbates on graphite, *J. Chem. Phys.*, **1997**, *107*, p. 99.
- [13] Samori P., Müllen K., Rabe H.P., Molecular-scale tracking of the self-healing of polycrystalline monolayers at the solid-liquid interface, *Adv. Mater.*, **2004**, *16*, p. 1761.
- [14] Piot L. *et al.*, Modulating large-area self-assembly at the solid-liquid interface by pH-mediated conformational switching, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, p. 4788.
- [15] a) Surin M. *et al.*, Molecular tectonics on surfaces: bottom-up fabrication of 1D coordination networks that form 1D and 2D arrays on graphite, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 245 ; b) El Garah M. *et al.*, Molecular tectonics based nanopatterning of interfaces with 2D metal-organic frameworks (MOFs), *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, p. 12250.
- [16] Thewalt U., Bugg C.E., Marsh R., The crystal structure of guanosine dihydrate and inosine dihydrate, *Acta Crystallogr. B*, **1970**, *26*, p. 1089.
- [17] Maruccio G. *et al.*, Field effect transistor based on a modified DNA base, *Nano Lett.*, **2003**, *3*, p. 479.
- [18] Giorgi T. *et al.*, Supramolecular helices via self-assembly of 8-oxoguanosines, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, p. 14741.
- [19] Ciesielski A. *et al.*, Nanopatterning the surface with ordered supramolecular architectures of N-9-alkylated guanines: STM reveals, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, p. 4493.
- [20] a) Pieraccini S. *et al.*, Reversible interconversion between a supramolecular polymer and a discrete octameric species from a guanosine derivative by dynamic cation binding and release, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, p. 3125; b) Lena S. *et al.*, Self-assembly of an alkylated guanosine derivative into ordered supramolecular nanoribbons in solution and on solid surfaces, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, p. 3757.
- [21] Ciesielski A. *et al.*, Dynamers at the solid-liquid interface: controlling the reversible assembly/reassembly process between two highly ordered supramolecular guanine motifs, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, p. 1963.
- [22] Spada G.P. *et al.*, Guanosine-based hydrogen-bonded scaffolds: controlling the assembly of oligothiophenes, *Adv. Mater.*, **2008**, *20*, p. 2433.
- [23] a) Horowitz G., Organic field-effect transistors, *Adv. Mat.*, **1998**, *10*, p. 365; b) McCulloch I. *et al.*, Liquid-crystalline semiconducting polymers with high charge-carrier mobility, *Nature Materials*, **2006**, *5*, p. 328; c) Murphy A.R., Fréchet J.M.J., Organic semiconducting oligomers for use in thin film transistors, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, p. 1066.
- [24] a) Bronstein H. *et al.*, Thieno[3,2-b]thiophene-diketopyrrolopyrrole-containing polymers for high-performance organic field-effect transistors and organic photovoltaic devices, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, p. 3272; b) Dang M.T., Hirsch L., Wantz G., P3HT:PCBM, best seller in polymer photovoltaic research, *Adv. Mat.*, **2011**, *23*, p. 3597; c) Thompson B.C., Fréchet J.M.J., Organic photovoltaics: polymer-fullerene composite solar cells, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, p. 58.
- [25] Gonzalez-Rodriguez D. *et al.*, Persistent, well-defined, monodisperse, pi-conjugated organic nanoparticles via G-quadruplex self-assembly, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, p. 4710.



A. Ciesielski



M. El Garah



S. Haar



M. Surin



S. Masiero



P. Samori

Artur Ciesielski and **Mohamed El Garah** are post-doctoral researchers, and **Sébastien Haar**, PhD student, in Nanochemistry Laboratory, Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaire (ISIS), Université de Strasbourg¹. **Mathieu Surin** is research associate of the National Fund for Scientific Research (F.R.S.-FNRS) within University of Mons².

Stefano Masiero is professor at Alma Mater Studiorum, Università di Bologna³.

Paolo Samori comme (*corresponding author*) is distinguished professor and director of the Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaire (ISIS), Université de Strasbourg, where he is also head of the Nanochemistry Laboratory¹.

¹ ISIS & icFRC, Université de Strasbourg/CNRS, 8 allée Gaspard Monge, F-67000 Strasbourg (France).
E-mail: samori@unistra.fr

² Laboratory for Chemistry of Novel Materials, Center for Innovation and Research in Materials and Polymers, University of Mons - UMONS, 20 place du Parc, B-7000 Mons (Belgium).

³ Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Dipartimento di Chimica "G. Ciamician", Via S. Giacomo 11, I-40126 Bologna (Italy).

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

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

REGISSEUR
DE
L'ACTUALITE
CHIMIQUE

edif

102 av Georges Clemenceau 44700 Mairé-Arlot
Tél : 01 43 53 44 00 - FAX : 01 43 53 46 00
edif@edif.fr - www.edif.fr

The future of membranes

Toward the natural selection of functions

Mihail Barboiu

Abstract This paper describes various strategies for the development of self-assembled supramolecular channels and their dimensional extension toward up-scaled self-organized materials, summarizing recent developments in this area. After a short non-exhaustive description of the artificial supramolecular channel systems involved in water, proton and ion transport processes through bilayer membranes, these *all-made* artificial systems are described as a source of inspiration, by presenting several breakthroughs of the last years in the field of *biomimetic supramolecular channel* systems. Then their inclusion in artificial polymeric/hybrid matrixes, resulting in the formation of *biomimetic artificial materials* for directional translocation *via* channeling pathways, is described, highlighting all the efforts necessary to maintain their channel-transporting functions observed within bilayer membranes under up-scaled operating conditions.

Keywords Ion-channels, water-channels, membranes, hybrid materials, self-assembly.

Résumé **Les membranes du futur : vers la sélection naturelle des fonctions**

Cet article décrit diverses stratégies récentes utilisées pour le développement de canaux supramoléculaires auto-assemblés et leur extension à des matériaux auto-organisés. Après une rapide description des systèmes de canaux artificiels supramoléculaires impliqués dans le transport ionique et d'eau à travers les membranes bicouches, ces systèmes membranaires totalement artificiels servent d'exemples de systèmes *de canaux biomimétiques supramoléculaires*. Leur inclusion dans des matrices polymère/hybrides artificielles conduit à la formation de *matériaux biomimétiques artificiels* permettant la translocation directionnelle. Des efforts pour préserver, lors du passage à une échelle supérieure opérationnelle, leurs propriétés en tant que canaux de transport dans les bicouches, sont nécessaires.

Mots-clés Canaux ioniques, eau-canaux, membranes, matériaux hybrides, auto-assemblage.

Constitutional dynamic chemistry [1-3] and its application, dynamic combinatorial chemistry [4-5], are new approaches to produce chemical diversity. Unlike conventional methods, they allow the simple generation of functional systems, amplified from a mixture of molecular and supramolecular blocks that interact and exchange reversibly. Kinetic or thermodynamic selection, self-assembly followed by covalent modification or binding and phase changes are a few helpful strategies to control and to create a convergence between self-organization and constitutional functions. These dynamic systems are of particular importance for a diverse range of applications such as medicine, catalysis, the discovery of new materials, transport systems, etc.

Constitutional dynamic chemistry implements a molecular/supramolecular reversible dynamic interface between the interacting components, promoting structural correlation of different components of the system, based on their fundamental constitutional features [6]. During the last decade, constitutional dynamic chemistry is moving towards dynamic systems with greater dimensional behaviors [7-8]. Comprehensive approaches are used to conserve the molecular self-organizing properties and to transfer them to the upper size scales. Much efforts continues to be undertaken on complex systems which have been identified as especially promising tools to explore the space with natural

selection of structural and functional behaviours. This gives the possibility to extend and to engineer multivalent interactions in order to control the organization of complex matter across extended scales. It generates systems which may possess novel properties not present at molecular level [7]. This opens wide perspectives to imagine a fundamental transition from supramolecular design toward constitutional selection approaches, which might give great potential in various applications [8]. This article focuses on constitutional methods to understand and to control the flow of structural information across several orders of magnitude (*figure 1*). These methods show the potential to impose a specific order at the mesoscale and to discover new ways to obtain highly ordered materials over macroscopic distances, with the aim of shortening the essential steps to go from the molecular scale to functional nanosystems. These steps are sometimes too long and research strategies should expand the fundamental understanding of the structures and the dynamics of self-assembly properties, for the creation of new products and modern production processes.

Within this context, functional supramolecular systems, representing multiple copies of the specific recognition events between reversibly interacting molecular components can generate adaptive networks of increased dimensional behaviors *via* polymerization processes (*figure 1*). This gives

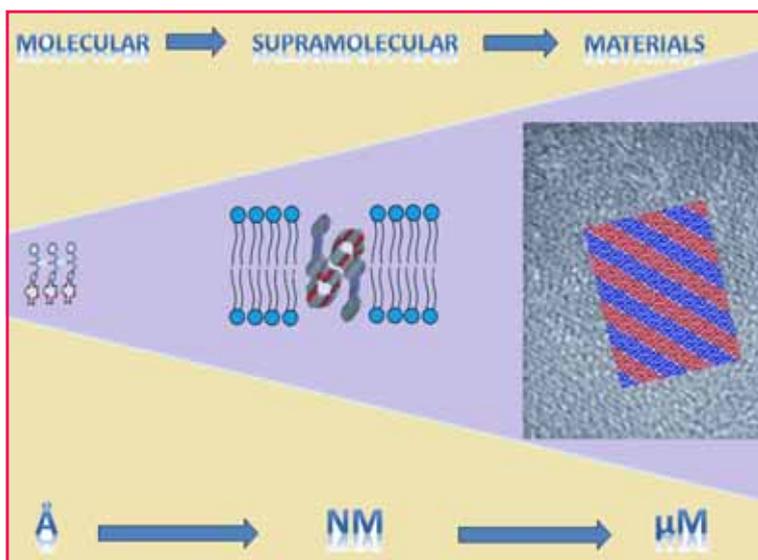


Figure 1 - Up-scale transposition of self-organized functional ion-channels from supramolecular architectures toward informed materials for the directional translocation.

the possibility to extend and to engineer multiple supramolecular interactions in order to generate and to control the organization of functional membrane materials across extended scales [6-8].

Several artificial membrane systems have been designed to mimic the transport properties of the natural proteins, with the hope to mimic their functional complexity and performances [8]. These membrane systems appear to be strongly dependent on the self-organization of the material, related to the generation of hydrophilic or preferential translocation pathways for directional transport of the solutes [9]. This leads to unique properties in terms of selectivity and transport manifested by numerous carrier and channel systems with effective translocation mechanisms.

This paper devoted to constitutional membrane systems is divided in three sections. The first part focuses on the implementation of the self-assembly on the elaboration of self-organized hybrid materials, emphasizing the more recent developments of *biomimetic hybrid membranes*. The second part describes recent works on the development of adaptive mesoporous membranes with special emphasis on the self-assembly approaches for building adaptive constitutional membranes. The third part presents the first advancements in the field of artificial water channels and their comparisons with natural systems. Current and potential applications of these new systems with combined characteristics of structural adaptation are presented.

Self-organized hybrid membranes

The concept of facilitated transport [10-12] has been connected to the concept of liquid membranes (a liquid organic interface interposed between two aqueous phases) for a long time. The main purpose of this work was to construct and synthesize specific receptors, geometrically adapted to the species being transported. The success of these approaches was conducted to ensure good molecular recognition of the solute by the receptor at the feed interface, to selectively transport the resulted host-guest mobile complex across the membrane and to release easily at the receiving interface [13]. In this context, a new approach (concept)

concerning the facilitated transport through dense solid hybrid membranes for molecular recognition and self-organized materials was introduced in the recent years. The interest of the proposed approach lies directly into the design and processing of the material, which can be assimilated to a "hybrid solution". By similarity with the biological membrane channels, the structured molecules within a material selectively control the diffusion of a solute by preferential transport pathways. Because of the limited thickness of the active layer (1-2 μm), these materials can be polarized, for example the co-transport of counter-ions.

Receptors may be homogeneously grafted in the solid matrix, with random spatial arrangements [12], or organized by self-assembly, so that the diffusion step is minimized by decreasing the distance between the molecular recognition sites of the receptors in the network [14]. This may be achieved by self-organizing the receptors, in order to create channels or preferential pathways within the solid matrix for different solutes: cations, anions (*figure 2a*) or neutral molecules. Molecular channel-type systems have been developed by using crown ether precursors of with a specific self-assembly, *via* a network of hydrogen bonds between the urea groups (*figure 2b*). For such compounds, the formation of oligomers in solution [14] and in the solid state leads to regular nanometric arrangements, allowing the formation of ion channels (*figure 2b-c*). These precursors have been incorporated in dense thin layer membranes *via* the sol-gel method and used as biomimetic pumps for the transport of adenosine triphosphate (ATP^{2-}), against the concentration gradient and activated by competitive ionic transport [15].

The creation of ion channels in a hybrid membrane can also be done from the simpler molecules, i.e. "ureidopeptoides" containing as functional unit the side moieties of aromatic amino acids, which can interact with alkali cations *via* cation- π interactions, which are of major significance in biology and have been recognized for many years [16].

Using these principles, and thanks to the versatility of the sol-gel process, dynamic supramolecular structures have been transcribed in a hybrid network with the crystallographic short-range order. Such hybrid membrane materials are composed from nanodomains of dozens of nanometers, randomly ordered in the hybrid matrix that encode the required information for ionic assisted-diffusion within hydrophilic conduction pathways embedded in hydrophobic structuring nanodomains (*figure 3* p. 40). They are essential in the diffusion process and in the selectivity of the transport of hydrated alkali cations. Although these pathways do not merge to cross the micrometric films, they are well defined along nanometric distances, reminiscent with the supramolecular organization of binding sites in channel-type proteins collectively contributing to the selective translocation of metabolites. It is interesting to note that the self-assembly of simple molecules which collectively define transporting devices can be successfully used to transfer their overall functionality of their self-organization in hybrid membrane materials at the nanometric level.

Therefore, the affinities between transported solutes and the membrane are related to the nature of the aromatic rings grafted on the membranes and will strongly depend on their hydrophobicity. In addition, singularities observed in transport can be a reflection of subtle interactional mechanisms, directly related to the intrinsic structural organization of the membrane sample. If one relates specifically to the transport studies, we can conclude that the transfer rate and the ability of a solute to pass through a membrane depend on thermo-

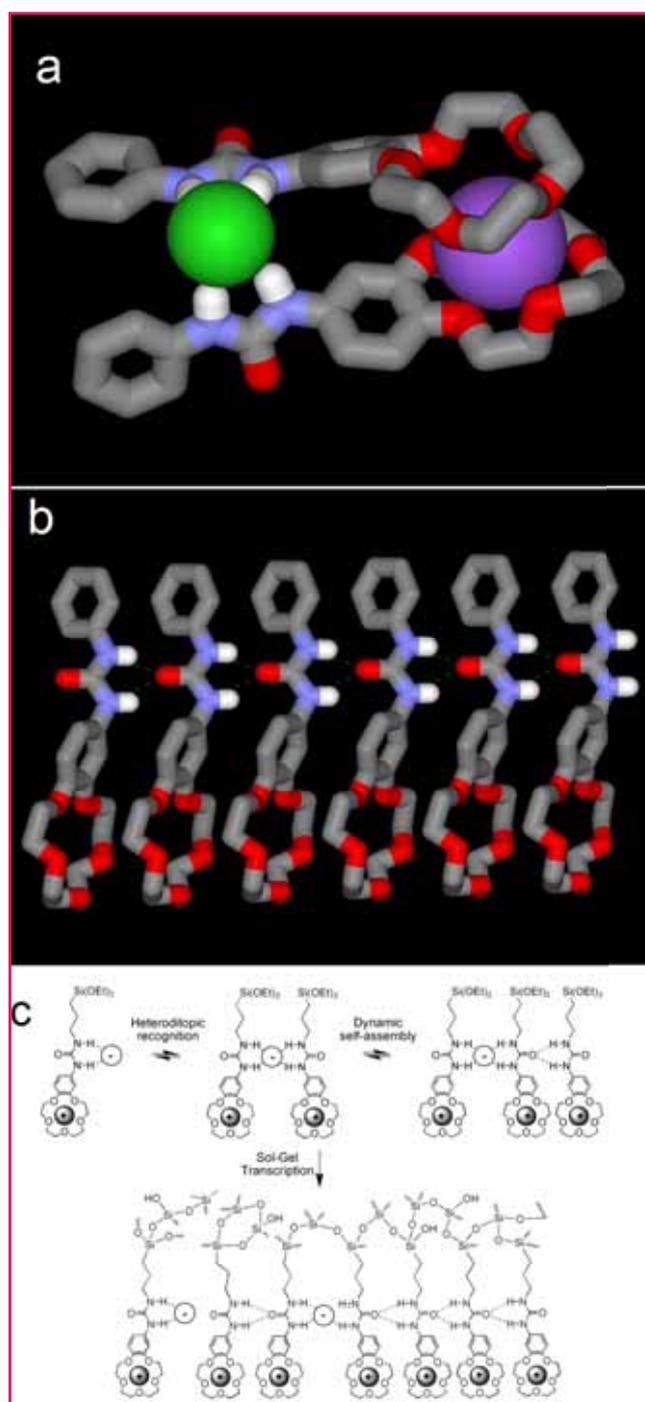


Figure 2 - a) Heteroditopic receptors for ions salts complexation: Na^+ ion (purple) and Cl^- (green) are synergistically complexed by the receptor. b) Self-organization into macrocyclic ribbons via hydrogen bonding to form supramolecular ion channels. c) Dynamic organization in solution and transcription via the sol-gel process of directional supramolecular ion-channels in hybrid materials.

dynamic effects (solute partition between feed and receiving phases) but also kinetic effects (diffusion is facilitated in dense membranes). These two aspects can be respectively connected to the chemical nature of the precursors but also to their ordered arrangement within the material [17].

Using this knowledge, the same strategy employing a combined supramolecular self-organization and sol-gel synthetic route can be used in order to control the formation of hydrophilic *proton pathways* as a straightforward approach

for the design of a novel class of proton-exchange membranes (PEMs) [18]. Self-supported membrane systems, organized through the organic sulfonic and urea groups showed an increased lamellar organization in the hybrid matrix (figure 4). This generates therefore an efficient percolated conducting network which in turn results in correspondingly high proton conductivity by adding to the total conductivity of all accessible conducting sulfonate groups an important supplementary contribution of the nanometric self-organization of percolated hydrophilic domains (figure 4). These data are indicative of the formation of water-filled self-organized channels and extend the applications of self-organized hybrid materials toward functional supramolecular devices.

As a preliminary conclusion, all these results concerning the self-organized functional hybrids have highlighted the wide potentialities of resolution strategies for polymorphic supramolecular self-assembly, controlled in the second step by an irreversible tandem processes, like the sol-gel polymerization. The control of supramolecular self-organization can be driven by using the sol-gel process, providing simple methods for the synthesis of well-structured hybrid materials. These results imply that the control of interactions can define the self-organized architectures with *supramolecular functionality*, such as hydrophobic and hydrophilic pathways of enhanced transporting properties. The controlled generation of connected self-organized channels along hundreds of nanometers for this class of well crystalline compound for directional diffusion of protons result in the formation of PEMs hybrid materials with high ionic conductivities up to $\sigma = 160.2 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-1}$. This value is higher than the conductivity reported for Nafion 117[®] commercial membrane [18].

An other important feature of molecular systems is the chirality which is often linked to the presence of asymmetric centers in the molecules. In the world of the living matter, non-chiral molecules can form chiral assemblies, upon largely unknown self-assembly mechanisms. This type of chiral supramolecular assembly is obtained by asymmetric spatial arrangement of constitutionally interacting molecules and large scale transcription examples of such virtual chirality remain rare.

G-quadruplexes, superstructures rich in guanine and formed by stacks of twisted G-quartets, represent a concrete example of chiral supramolecular architecture. Used in cancer therapy, they have an important role as inhibitors of telomerase, an enzyme involved in cellular aging, which plays a key role in the malign cells. G-quadruplexes, naturally constituted of nucleic, are even more surprising as they spontaneously form tubular structures for the transport of ions (ion-channels). This example of a synthetic chiral functional architecture, frequently encountered in biological systems (DNA, RNA...) has attracted many scientists since forty years.

Recently, it was demonstrated that the amplification and transcription of the supramolecular chirality G-quadruplex guanine can be amplified at the nanometer scale by using the sol-gel process (figure 5) [19-20]. G-quadruplexes with a twisted geometry communicate their chiral information to near neighbors, organized in a hexagonal lattice. This dynamic supramolecular construction was used as scaffolding pillar to obtain hexagonal twisted hybrid rods of 800 nm in diameter (figure 5). The heat treatment at 400 °C leads to the elimination of organic molecules and the formation of silica propellers. The propellers are several micrometers long and their chiral topology is very similar to their supramolecular congeners: the G-quadruplexes. The dynamic supramolecular

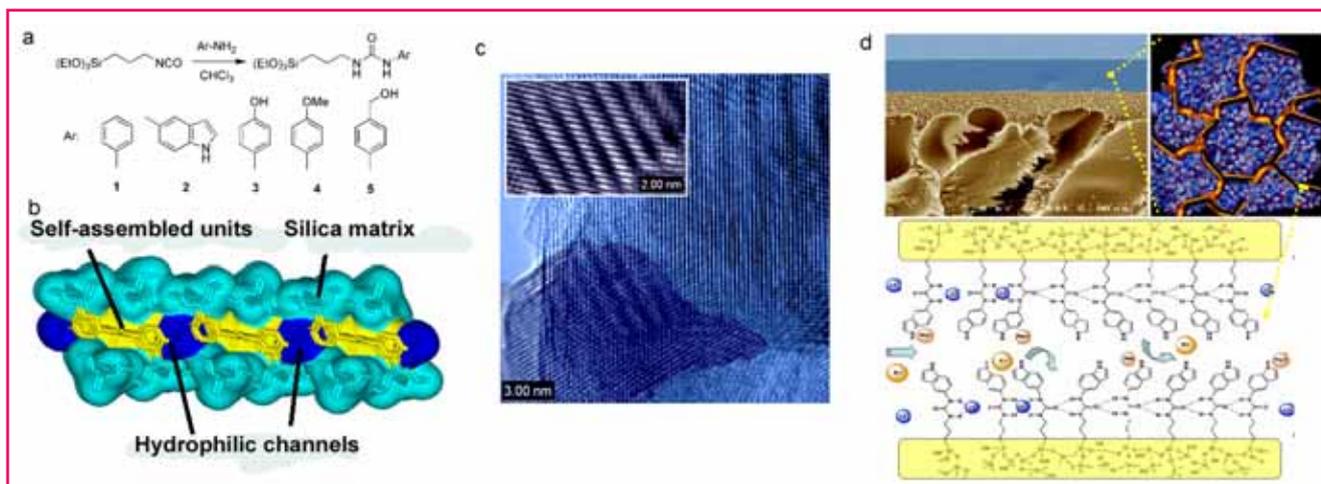


Figure 3 - Multi-scale self-assembly of a) ureidopeptide receptors in b) hydrophilic channels and c) oriented lamellar nanodomains in hybrid materials. d) Self-organized conduction layers are generated through the membranes for oriented and synergistic translocation of ion pairs.

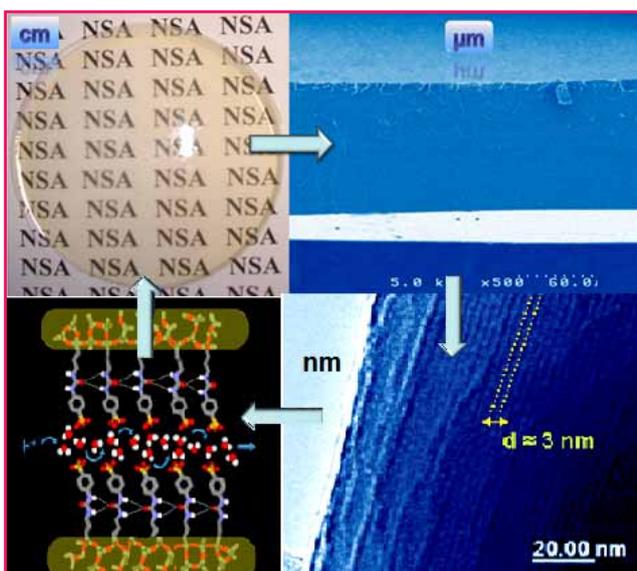


Figure 4 - Up-scale transfer from molecular level to nanostructures, describing the internal organization of the hybrid membrane materials for the proton conduction, with the formation of lamellar hydrophilic channels of hundreds of nanometers, structured in a hybrid matrix [18].

organization is so hierarchically controlled over several orders of magnitude. The “dynamic marriage” between the supramolecular self-organization and the inorganic polymerization leads to the transcription of the chiral supramolecular information within a hybrid material from molecular level to nanometric/micrometric dimensions. It is known that the principle of helical growth is in place to ensure the stability of the giant sequoias. In the same way, structural auto-correlation ensuring the control of the organization to the supramolecular level, while producing a helical hybrid replica at the nanoscale, surprisingly resembles the helical architecture that ensures the stability of the trees. The process showing the transcription of supramolecular chirality of G-quadruplexes at the nanoscale is presented in figure 5. While using a helical growth principle to make nano-sequoias.... This work opens two new perspectives. On the one hand, they provide insights by using a simplified system to understand

how the transcription mechanisms of the supramolecular information operate in order to form materials of nanometric scale. On the other hand, they open the door to the world of new materials, parallel to biology, thus giving their unique properties by producing new hybrid replicas at the nanoscale [21-22].

Adaptive constitutional membranes

It was found that the constitutional self-assembly of supramolecular systems confined in the oriented silica mesopores leads to emerging systems with unique transport properties of ions, comparable to those of natural membrane proteins [23]. To achieve this performance, the development of dynamic hybrid materials was recently initiated, paving the way for the synthesis of adaptive constitutional materials, creating their own function optimized in response to external stimuli. In this context, the oriented inorganic silica mesopores are used as directional host matrix for self-organizing molecules of crown ether type forming supramolecular pathways for the transport of ions (ion channel) [23-24].

The dynamic organization of the system is ensured by the fact that the self-organized supramolecular architectures interact in a non-covalent reversible manner with the hydrophobic inorganic matrix. Their crystalline order is preserved when incorporated into the hydrophobic mesopores which might be structurally related bilayer membranes (figure 6a). Their crystallographic structures can be elucidated within the mesoporous hydrophobic materials and their possible structural transformation is determined by the presence of ionic effectors (figure 6b) [25]. This gives the possibility of controlling (changing) the constitution of the three-dimensional functional superstructure under confinement in the pores, by simply adding the ions. Such spatial self-development of supramolecular structures in the presence of ions leads to a significant improvement of transport performance (transport rate and selectivity). These constitutional dynamic systems also demonstrate a flexible adaptation to a self-customized recognition for the dimensionally compatible ions selected from mixtures of ions. This concept led to the identification of effective self-evolved ion channels, adapted to ions that initially create this superstructure: the solute allows the preparation of an optimal structure for their own transportation! This feature provides the ability to design dynamic materials

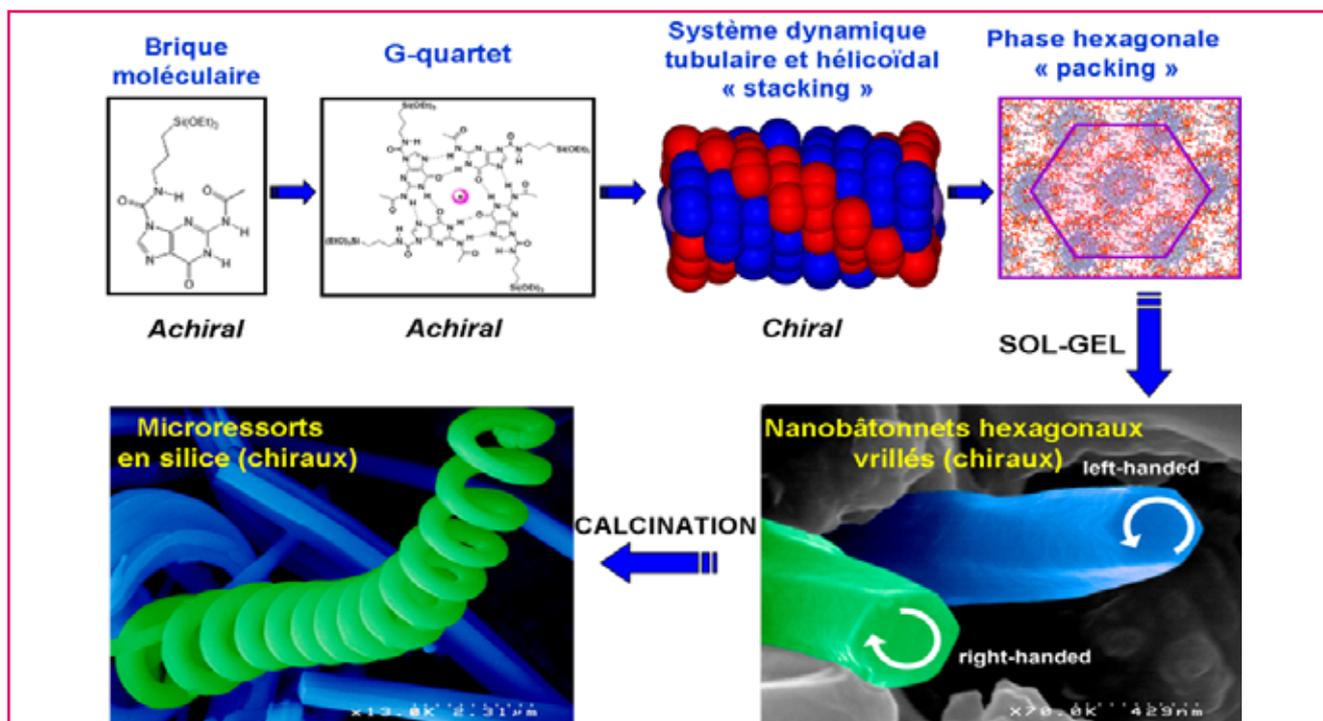


Figure 5 - The cation-templated self-assembly of guanine alkoxy silane results in the formation of *G-quartets* and *G-quadruplexes*; the supermolecular chirality of *G-quadruplexes* is transcribed in solid hybrid materials by sol-gel in the presence of templating K^+ cation [19].

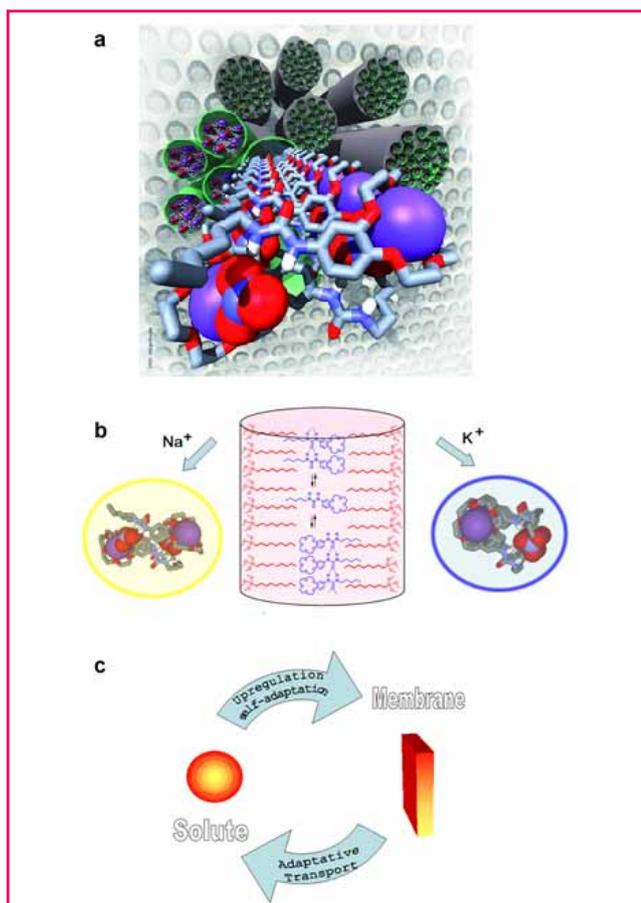


Figure 6 - a) Generation of directional ion-conduction pathways, b) which can be morphologically tuned by alkali salts templating by the hydrophobic confinement of ureido-macrocylic receptors within silica mesopores. c) It embodies a reorganization of the membrane configuration evolving an improved response in the presence of the solute that produced this change in the first place [29].

emerging their own functional structure in order to improve the system performances. This work opens other new perspectives. By their ability to change their constitution in response to external stimuli to produce the most efficient superstructure, these materials lead to the definition of “systems membranes” [6] with adaptability and emerging functionality (figure 6c). This research opens the way for the synthesis of adaptive materials, with transport properties that mimic natural ion channels of interest to biologists with significant potential contributions in the fields of chemical separation, sensors or principles release assets.

We have shown earlier that artificial *G-quadruplexes* represent a dynamic architecture that presents in solution dynamic exchanges with *G-ribbons* and *G-quartets*. This dynamic equilibrium can reveal new phases organized according to various external factors such as ion effectors. It has been shown that the porous silicon (pSi) can be used as protective matrix slowing the dynamic exchanges observed in solution and allowing their stabilization and also more importantly the optical detection of artificial *G-quadruplexes* [26]. Indeed, the formation in real time of the *G-quadruplexes* in the host matrix pSi induces controlled changes in the refractive index of the matrix, depending on the molecular packing density which is different for *G-quadruplexes* and *G-ribbons*. When the confined *G-quadruplexes* are formed, the initial green/blue color of the pSi films changes to red. Their presence can be easily detected with the naked eye (figure 7). In addition, the *G-quadruplexes* with different stabilizing cations (Na^+ , K^+ or Ba^{2+}) may be detected selectively.

These works open up new perspectives. On the one hand, they open the way for the design of materials for simultaneous stabilization and detection of dynamic supramolecular architectures. In addition, they will provide a better understanding about the role of *G-quadruplexes* in molecular information transcription mechanisms and control of gene expression.

As a common feature, the systems presented in this section constitute or evolve to form organized architectures in

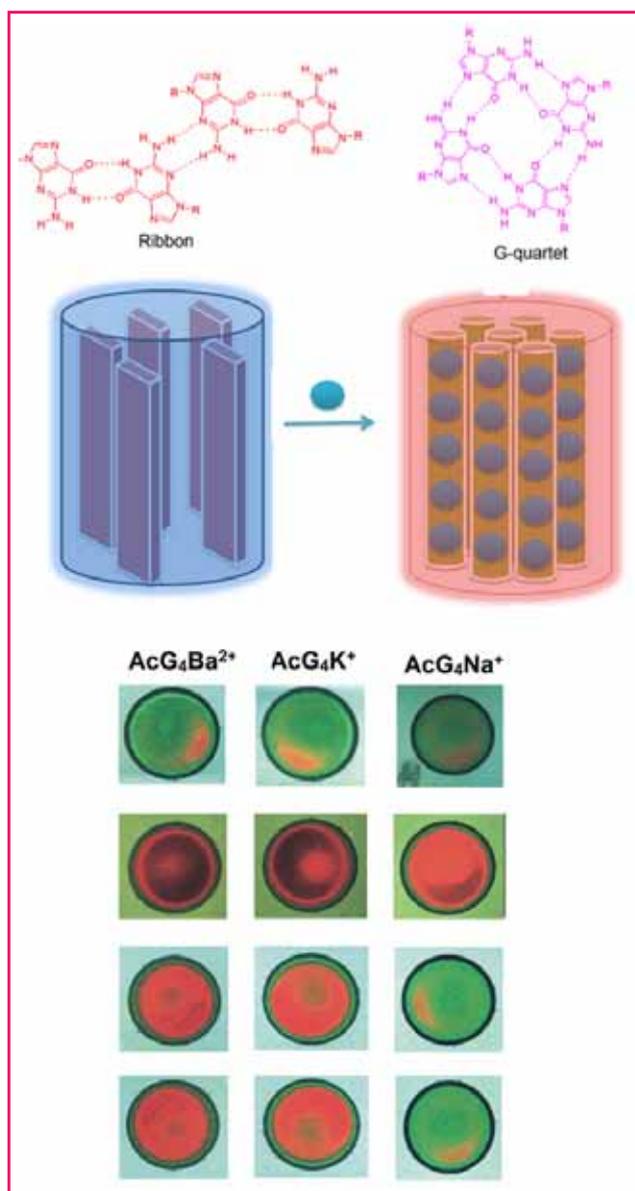


Figure 7 - Dynamic exchanges between supramolecular architectures of G-ribbons, G-quartets or G-quadruplexes in the presence of ionic effectors (blue sphere). Dynamic constitutional confinement of the lamellar G-ribbons and of the hexagonal cylindrical G-quadruplexes with a different molecular packing density results in a change in refractive index of a hybrid film of porous silicon used for their confinement. The formation G-quadruplexes under confinement within a pSi film by adding ions is identified by a color change from green/blue to red.

inorganic mesoporous, demonstrating their adaptivity in response to external factors resulting in a variable and flexible functionality with important applications in sensors or membranes.

Artificial water channels: transporting water like in cells

In living organisms, the physiological processes are governed in part by the translocation events of metabolites across the cell bilayer membrane, the most effective and the most complex of the membranes at all. These membranes use channels, specifically dedicated to these exchanges. The chemist has long been trying to understand these trans-

fers regulated by various proteins, in an attempt to reproduce them in artificial molecular systems. In this context, many artificial membranes have been constructed to control the conduction of ions through artificial ion-channel, specially dedicated to this function. However, there has been less progress in the area of synthetic water channels, whose role is to ensure the selective transport of water against ions [27-28]. In these channels, oriented water-wires are formed from water molecules intermolecularly linked *via* hydrogen bonding and synergistically interacting with inner moieties on the wall of the channel. It is indeed not easy to build such architectures, because of the synergistic control and correlation of channel-water and water-water interactions. Even more difficult is to achieve systems that selectively conduct water against ions (Na^+ , K^+ , for example), whose regulation in living organisms is provided by aquaporins. Indeed, these water-wires can be polarized. The water molecules adopt a unique dipolar orientation and preserve the overall electrochemical dipolar potential along the channel.

Very recently we have reported that imidazole I-quartets can be mutually stabilized by inner dipolar water-wires, reminiscent of G-quartets stabilized by cation templating [29]. The I-quartets are stable in solution, solid state and within bilayers leading to the tubular channel-type chiral superstructures. These systems have provided excellent reasons to consider that supramolecular chirality of I-quartets and water induced polarization within the channels may be strongly associated. The confined water wires, like in aquaporin channels, form one H-bond with the inner wall of the I-quartet and one H-bond with an adjacent water molecule. Moreover, the water molecules adopt a unique dipolar orientation and preserve the overall electrochemical dipolar potential along the channel. These results strongly indicated that water molecules and protons can permeate the bilayer membranes through I-quartet channels. The ion-exclusion phenomena are based on dimensional steric effects whereas hydrophobic and hydrodynamic effects appear to be less important. Water-free *I-quartet*-“off form” superstructure is reminiscent with closed conformation of the proton gate of the Influenza A M2 protein. The slight conformational adjustments allow the formation of water assisted *I-quartet*-“open form”. The protons can diffuse along dipolar oriented water-wire in the open state pore-gate region. These artificial I-quartet superstructures obtained by using a simple chemistry are in excellent agreement with structural X-ray and NMR results as well as theoretical results providing accurate structural issues for water/proton conduction mechanisms through Influenza A M2 proton channel.

Conclusion

The most revolutionary consequences provided by the constitutional dynamic chemistry [2-3, 30] for the preparation of functional materials may reflect the exciting possibilities offered by selection, evolution, amplification, molecular recognition and replication. This paper is not a comprehensive treaty, but is a timely objective snapshot of the field of constitutional dynamic chemistry applied to the membrane materials from which the reader can get a broader view and we hope future inspiration. All the systems presented here represent prototypes of self-organized constitutional devices for directional transport of water and ionic species. Finally the results presented in this section extend the application of *constitutional dynamic chemistry* to *constitutional membrane materials* science. This feature offers to materials science perspectives towards self-designed materials evolving their

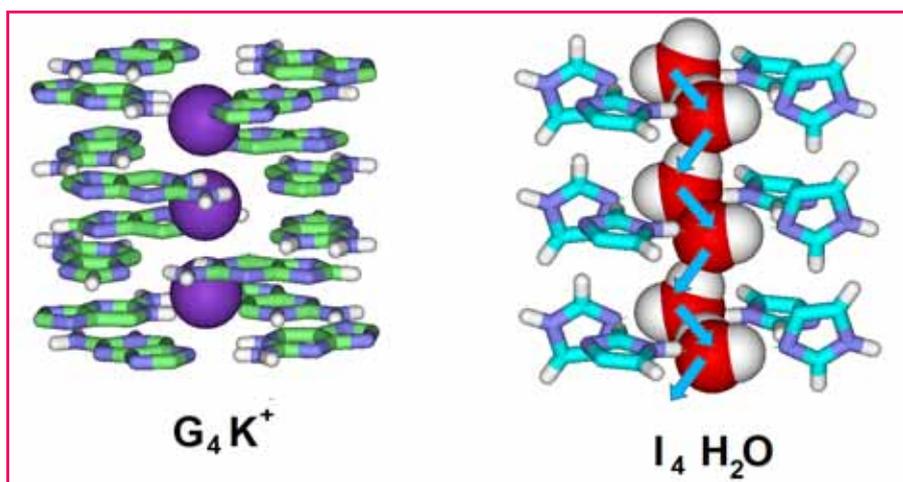


Figure 8 - Tubular G-quartet-G4 and I-quartet-I4 systems for the conduction of cations and water molecules, respectively.

own functional superstructure so as to improve their functional performances. Prospects for the future include the development of these original methodologies towards dynamic materials, presenting a greater degree of structural complexity.

References

- [1] Lehn J.-M., From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptative chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, p. 151.
- [2] *Constitutional Dynamic Chemistry*, M. Barboiu (ed), Springer Verlag, *Topics in Current Chemistry*, **322**, **2012**.
- [3] Barboiu M., Lehn J.-M., *Special Issue on Constitutional Dynamic Systems*, *Israel J. Chem.*, **2013**, *53*(1-2), p. 9.
- [4] Lehn J.-M., Dynamic combinatorial chemistry and virtual combinatorial libraries, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, p. 2455.
- [5] Lehn J.-M., Toward complex matter: supramolecular chemistry and self-organization, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, p. 4763.
- [6] Barboiu M., Dynamic interactive systems: dynamic selection in hybrid organic-inorganic constitutional networks, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, p. 7466.
- [7] Barboiu M., Lehn J.-M., Dynamic chemical devices: modulation of contraction/extension molecular motion by coupled-ion binding/pH change-induced structural switching, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, p. 5201.
- [8] Barboiu M., Constitutional hybrid materials-toward selection of functions, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2015**, p. 1112.
- [9] Legrand Y.-M., Barboiu M., Self-assembled supramolecular channels: toward biomimetic materials for directional translocation, *Chem. Rec.*, **2013**, *13*(6), p. 524.
- [10] Barboiu M., Luca C., Guizard C., Hovnanian N., Cot L., Popescu G., Hybrid organic-inorganic fixed site dibenzo-18-crown complexant membranes, *J. Membr. Sci.*, **1997**, *129*, p. 197.
- [11] Barboiu M., Guizard C., Luca C., Albu B., Hovnanian N., Palmeri J., A new alternative to amino acid transport: facilitated transport of L-phenylalanine by hybrid siloxane membrane containing a fixed site macrocyclic complexant, *J. Membr. Sci.*, **1999**, *161*, p. 193.
- [12] Barboiu M., Guizard C., Luca C., Hovnanian N., Palmeri J., Cot L., Facilitated transport of organics of biological interest: II. Selective transport of organic acids by macrocyclic fixed site complexant membranes, *J. Membr. Sci.*, **2000**, *174*, p. 277.
- [13] Barboiu M., Hovnanian N., Luca C., Cot L., Functionalized derivatives of benzo-crown-ethers: V. Multiple molecular recognition of zwitterionic phenylalanine, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, p. 9221.
- [14] Barboiu M., Supramolecular polymeric macrocyclic receptors: hybrid carrier vs. channel transporters in bulk liquid membranes, *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.*, **2004**, *49*, p. 133.
- [15] Barboiu M., Cermeaux S., Vaughan G., van der Lee A., Ion-driven ATP-pump by self-organized hybrid membrane materials, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 3545.
- [16] Michau M., Barboiu M., Caraballo R., Arnal-Hérault C., Periat P., van der Lee A., Pasc A., Ion-conduction pathways in self-organized ureidoarene heteropolysiloxane hybrid membranes, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, p. 1776.
- [17] Michau M., Caraballo R., Arnal-Hérault C., Barboiu M., Alkali cation- π aromatic conduction pathways in self-organized hybrid membranes, *J. Membrane Sci.*, **2008**, *321*, p. 22.
- [18] Michau M., Barboiu M., Self-organized proton conductive layers in hybrid proton exchange membranes, exhibiting high ionic conductivity, *J. Mater. Chem.*, **2009**, *19*, p. 6124.
- [19] Arnal-Hérault C., Pasc-Banu A., Barboiu M., Michau M., van der Lee A., Amplification and transcription of the dynamic supramolecular chirality of the G-quadruplex, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 4268.
- [20] Arnal-Hérault C., Pasc-Banu A., Michau M., Cot D., Petit E., Barboiu M., Functional G-quartet macroscopic membrane films, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 8409.
- [21] Mihai S., Cazacu A., Arnal-Hérault C., Nasr G., Meffre A., van der Lee A., Barboiu M., Supramolecular self-organization in constitutional hybrid materials, *New J. Chem.*, **2009**, *33*, p. 2335.
- [22] Mihai S., Le Duc Y., Cot D., Barboiu M., Sol-gel selection of hybrid G-quadruplex architectures from dynamic supramolecular guanosine libraries, *J. Mater. Chem.*, **2010**, *20*, p. 9443.
- [23] Cazacu A., Legrand Y.-M., Pasc A., Nasr G., van der Lee A., Mahon E., Barboiu M., Dynamic hybrid materials for constitutional selective membranes, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2009**, *106*(20), p. 8117.
- [24] Barboiu M., Cazacu A., Mihai S., Legrand Y.-M., Nasr G., Le Duc Y., Petit E., van der Lee A., Dynamic constitutional hybrid materials-toward adaptive self-organized devices, *Microp. Mesop. Mat.*, **2011**, *140*, p. 51.
- [25] Barboiu M., Dumitrescu D., van der Lee A., X-ray structure determination of ion-channel crystalline architectures close to bilayer membrane-confined conditions, *Cryst. Growth Des.*, **2014**, *14*, p. 3062.
- [26] Rusu G.B., Cunin F., Barboiu M., Real-time optical detection of stabilized artificial G-quadruplexes under confined conditions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*(48), p. 12597.
- [27] Barboiu M., Gilles A., From natural to bio-assisted and biomimetic artificial water channel systems, *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *46*, p. 2814.
- [28] Barboiu M., Artificial water channels, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 11674.
- [29] Le Duc Y., Michau M., Gilles A., Gence V., Legrand Y.-M., van der Lee A., Tingry S., Barboiu M., Imidazole I-quartet water and proton dipolar channels (hot paper), *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*(48), p. 11366.
- [30] Barboiu M., Multistate and phase change selection in constitutional multivalent systems, *Top. Curr. Chem.*, **2012**, *322*, p. 33.



Mihail Barboiu, European Young Investigator Award 2004 and RSC Surfaces and Interfaces Award 2015, is Research-Director at the Institut Européen des Membranes (Montpellier)*.

* Adaptive Supramolecular Nanosystems Group, Institut Européen des Membranes, UMR CNRS 5635, Place Eugène Bataillon, CC 047, F-34095 Montpellier.
E-mail: mihail-dumitru.barboiu@univ-montp2.fr
<http://nsa-systems-chemistry.fr>

Du « bon usage » de la flèche comme symbole de la transformation chimique

Xavier Bataille, Marie-Blanche Mauhourat et Michel Vigneron

Résumé On trouve en chimie de nombreuses utilisations du symbole de la flèche. Si la plupart des flèches utilisées [1] ne prêtent pas à controverse, un certain « flou » demeure toutefois en ce qui concerne l'utilisation d'un symbole pour décrire les transformations chimiques. Après un rapide historique sur l'introduction des représentations symboliques en chimie et une petite étude comparative de leur emploi dans divers ouvrages publiés dans différents pays, nous proposerons, sans dogmatisme, quelques orientations possibles dans le choix des symboles pour décrire la transformation chimique s'appuyant sur une approche pragmatique et pédagogique. Ce choix repose essentiellement sur les informations que l'on cherche à transmettre.

Mots-clés Symbolisme, convention, pédagogie, histoire.



© Fotolia/BooblGum.

Préambule sur la transformation chimique

L'une des difficultés de la chimie vient du fait que la modélisation d'un phénomène observé, toujours complexe à analyser, implique de décrire l'évolution des espèces ou entités chimiques au niveau de description souhaité et en utilisant un langage symbolique universel (symbole chimique, état physique, flèche, signe égal...).

Ce phénomène, la « transformation chimique », est un processus par essence irréversible conduisant à un état final pouvant ou non être un état d'équilibre (dans lequel coexistent réactifs et produits). Le choix du symbole permettant la modélisation du passage de l'état initial à un état final peut s'avérer très délicat, comme en atteste sans doute l'hésitation de la communauté depuis plus de deux siècles.

Bien que les concepts et théories qui modélisent la transformation chimique soient aboutis, demeure le problème de leur apprentissage. La chimie présente toutefois des obstacles épistémologiques et didactiques dus au langage, au

choix du cadre théorique et aux symboles utilisés. La principale difficulté provient essentiellement du niveau de zoom pratiqué. Raisonne-t-on sur de l'observable (qualifié de niveau macroscopique), à l'échelle supramoléculaire ou nanoscopique, siège des phénomènes d'auto-organisation, ou à l'échelle moléculaire [2], voire particulière ? Des précautions doivent toujours être prises lorsque l'on change de niveau de description : il est nécessaire d'informer le lecteur ou l'auditeur.

Un peu d'histoire sur les usages

C'est Lavoisier (1743-1794) qui introduisit vers 1780, pour la première fois dans l'histoire de la chimie, un symbole pour modéliser une transformation chimique. Par facilité, ou peut-être par habitude – rappelons qu'il était, en tant que fermier général, avant tout comptable –, il choisit les symboles « = » et « + » (figure 1) [3].

Ces symboles furent à cette époque peu usités, les livres de chimie du début du XIX^e siècle étant essentiellement rédigés de manière littéraire, sans équations, avec simplement quelques tableaux de valeurs. Il faut attendre 1827 pour que Louis-Jacques Thenard (1777-1857) propose les premières équations de réaction utilisant les formules moléculaires et le signe égal dans le *Traité de chimie élémentaire, théorique et pratique* (p. 211). D'autres chimistes suivront (figure 2) et le symbole « = » va perdurer tout au long du XIX^e siècle.

Suite au développement de la cinétique et de la thermodynamique au cours de la deuxième moitié du XIX^e siècle, l'aspect « dynamique » des transformations chimiques, peu à peu formalisé, va donner lieu à la création de symboles dédiés. Tout naturellement, Jacobus H. van't Hoff (1852-1911), à l'origine de plusieurs études approfondies de l'équilibre chimique, va introduire vers 1884 le symbole de la double flèche \rightleftharpoons dans ses *Études de dynamique chimique*, comme l'illustre l'extrait de son ouvrage *Chimie Physique* (figure 3).

À l'orée du XX^e siècle, le symbole « = » a été peu à peu abandonné dans la plupart des ouvrages de langues française,

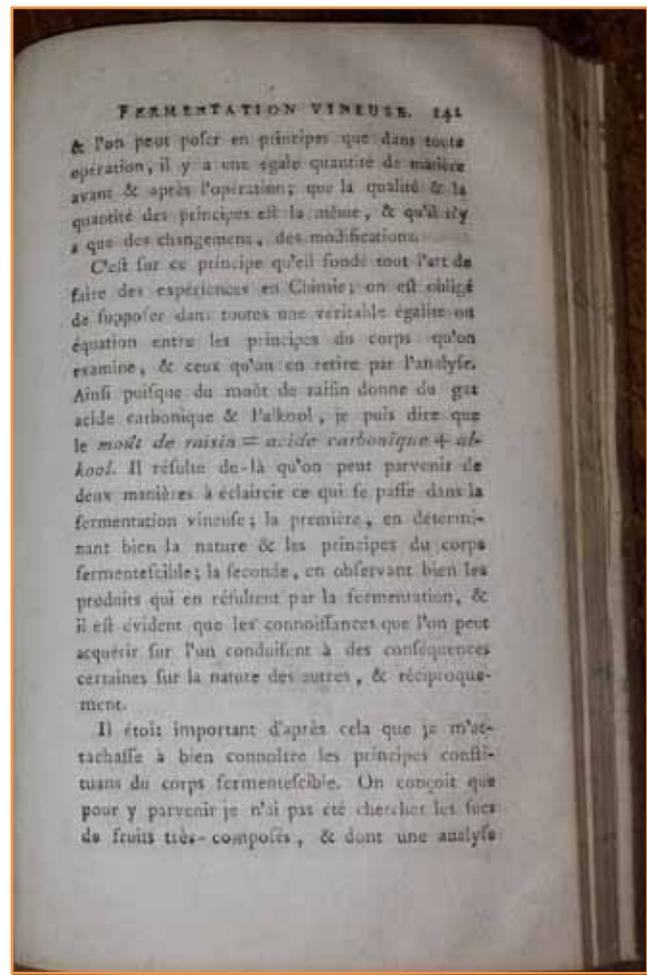


Figure 1 - Une équation de réaction écrite par Lavoisier (*Traité élémentaire de chimie*, 1789, vol. 1, chap. XIII, p. 141). Notons qu'à cette époque le symbolisme des formules brutes n'existe pas encore puisque c'est seulement à partir de 1814 que le chimiste suédois J.J. Berzelius (1779-1848) proposera les conventions de notation des éléments chimiques par des initiales (photo : X. Bataille, 2013, DR).

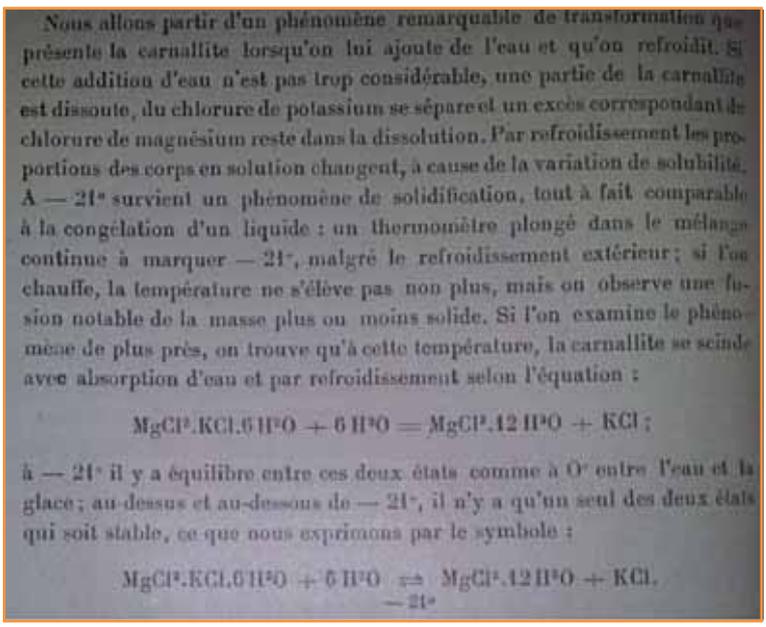


Figure 3 - Extrait de *Chimie Physique* de J.H. van't Hoff (Hermann, 1903), dans lequel il explicite clairement l'usage qu'il fait de la double flèche (photo : X. Bataille, 2013, DR).

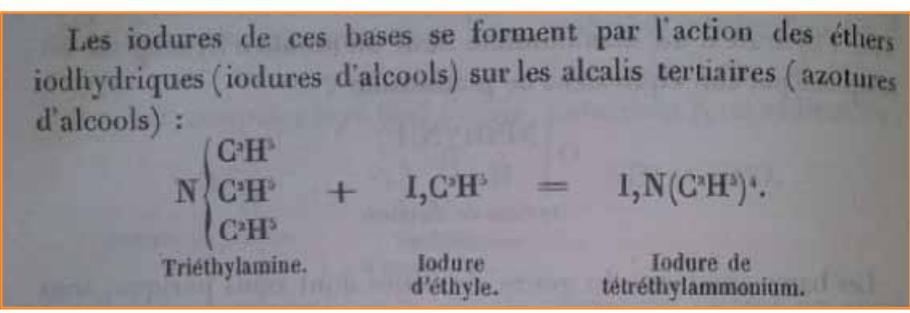


Figure 2 - Au milieu du XIX^e siècle, le signe égal commence à se banaliser comme l'illustre l'extrait du *Traité de chimie organique* de Ch. Gerhardt (Didot, 1856, t. IV, p. 622) (photo : X. Bataille, 2013, DR).

allemande et anglaise, à de très rares exceptions près (figures 4 et 5). Au cours du XX^e siècle, les flèches simples et doubles sont communément utilisées, bien que quelques auteurs fassent réapparaître le symbole « = » dans les années 1980 [5].

Il y a donc eu, pendant près d'un siècle, une multitude de symboles utilisés ; dans chaque situation, c'était le contexte qui permettait d'interpréter le message transmis par l'équation chimique.

À la fin du XX^e siècle, pour uniformiser les pratiques et en raison du problème de l'apprentissage de la chimie, des propositions ont été faites par différents groupes de réflexion dont l'IUPAC. Elles n'ont jusqu'à présent jamais vraiment convergé, comme en atteste la lecture de quelques manuels de chimie publiés dans le monde (voir *tableau 1*). Un article de K.J. Laidler de 1981, publié dans la revue de l'IUPAC, éclaire les différentes utilisations des symboles, comme par exemple le fait d'utiliser la flèche simple dans les actes élémentaires :

« Various symbols can be used to relate reactants and products in a stoichiometric equation.

An equal sign can be used, as in $H_2 + Br_2 = 2 HBr$, if one is concerned simply with the balancing [6] of the equation.

Two half arrows, as in $H_2 + Br_2 \rightleftharpoons 2 HBr$, are conveniently used when the emphasis is on the equilibrium state of the reaction.

A single full arrow as in $H_2 + Br_2 \rightarrow 2 HBr$ and in $H_2 + Br_2 \leftarrow 2 HBr$ can be used to refer to the reaction occurring in a single direction.

Two full arrows, as in $H_2 + Br_2 \rightleftharpoons 2 HBr$ can be used when there is interest in the kinetics of the reaction in both the forward and reverse directions.

A single filled-in arrow, as in $H + Br_2 \rightarrow HBr + Br$ can be used to emphasize that the reaction is believed to be elementary » [7].

La proposition de Laidler a par ailleurs été reprise dans le « green book » de l'IUPAC [8].

Signalons que certains auteurs préconisent aujourd'hui de ne pas utiliser le signe égal : « Equations also have a different meaning in mathematics and physics. Chemical "equation" can only mean that the sum of the masses on the left side of the arrow "equals" the total mass on the right side of the arrow in the equation. Substances, properties, or energies are definitely different on both sides of the arrow. The term "equation" might therefore be misleading for beginners and should be replaced by reaction scheme or reaction symbol » [9].

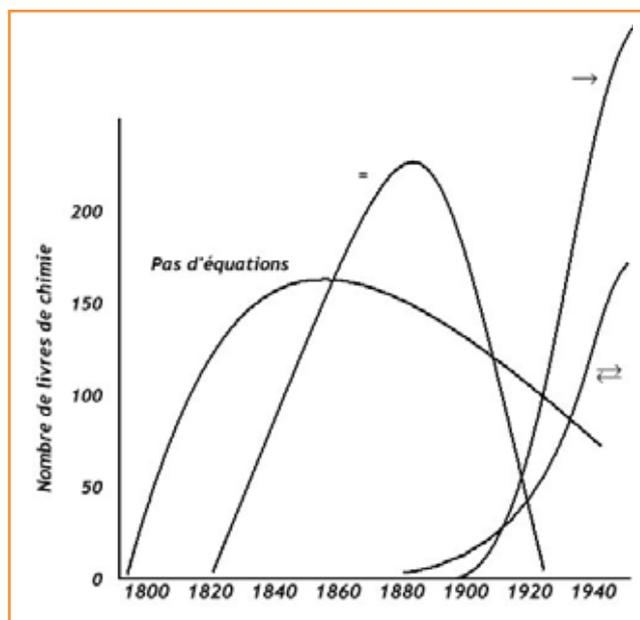


Figure 4 - Évolution des symboles utilisés dans les manuels de chimie, de 1800 à 1940. Figure adaptée de S. Alvarez, 2012. Signe « = » proposé par Lavoisier mais réellement utilisé à partir de 1827. Symbole « double flèche à double pointe » inventé par van't Hoff en 1884. Symbole « simple flèche » introduit par G. Hinrichs en 1874 mais peu utilisé avant 1900. Symbole « double flèche à simples pointes (⇄) » proposé par Hugh Marshall en 1902 [4].

Malonsäure (Methandicarbonsäure) $\text{HO}_2\text{C}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}_2\text{H}$

Nächst Oxalsäure ist Malonsäure die wichtigste der aliphatischen Dicarbonsäuren. Die Reaktion, die zur Darstellung von Malonsäure dient, ist gleichzeitig beweisend für ihre Struktur. Beim Kochen von Chloressigsäure (die man durch Halogenieren von Essigsäure erhält, vgl. S. 183) mit Kaliumcyanid entsteht Cyanessigsäure, die beim Verseifen der Nitrilgruppe in Malonsäure übergeht:

$$\text{CH}_2\text{Cl}\cdot\text{COOH} \rightarrow \text{CH}_2\text{CN}\cdot\text{COOH} \rightarrow \text{CH}_2\text{COOH}\cdot\text{COOH}$$

Malonsäure ist in der Natur nur selten gefunden worden, z. B. in den grünen Teilen von Getreidepflanzen. In Wasser ist sie sehr leicht löslich (s. Tab. S. 165). Wenig über ihren Schmelzpunkt (133°) erhitzt, gibt sie unter Bildung von Essigsäure 1 Molekül CO_2 ab:

$$\text{HO}_2\text{C}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}_2\text{H} = \text{CH}_3\cdot\text{CO}_2\text{H} + \text{CO}_2$$

Die Erfahrung hat gelehrt, daß alle Verbindungen, die zwei Carboxylgruppen an demselben Kohlenstoffatom enthalten, beim Erhitzen 1 Molekül CO_2 abspalten. Schon beim Kochen mit Wasser findet diese Reaktion langsam statt.

Einen eigenartigen Verlauf nimmt die Wasserabspaltung aus Malonsäure, die beim Erhitzen mit Phosphorperoxyd erfolgt. Hierbei entsteht das S. 147 beschriebene Kohlenoxyd.

Von den Estern der Malonsäure ist vor allem Malonsäurediäthylester (kurz Malonester genannt) von Wichtigkeit, da er zu vielen Synthesen diene.

Er bildet eine Flüssigkeit von schwachem Geruch, siedet bei 199·3° und besitzt ein spezifisches Gewicht von 1·0613 bei 15°. Malonester ist in Natronlauge unlöslich. In wasserfreien Lösungsmitteln wird aber ein Wasserstoffatom leicht durch Natrium ersetzt. Der entstehende Natriummalonester ist unlöslich in Äther und Benzol, aus konzentrierter alkoholischer Lösung kristallisiert er in farblosen Nadeln. Er steht in alkoholischer Lösung im Gleichgewicht mit Natriumäthylat und Malonester, bildet sich also auch aus diesen:

$$\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_4 + \text{C}_2\text{H}_5\cdot\text{OH} \rightleftharpoons \text{C}_2\text{H}_5\text{O}_4 + \text{C}_2\text{H}_5\cdot\text{ONa}$$

Figure 5 - Extrait du *Lehrbuch des Organischen Chemie* (Walter de Gruyter, 1940, Berlin, 21^e éd.) de Arnold Frederic Holleman (1859-1953), auteur des règles de $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ sur les aromatiques et par ailleurs assistant de van't Hoff à Amsterdam. On trouve à de nombreuses reprises des pages comme celle reproduite ici. Dans cette page dédiée à l'acide malonique, Holleman utilise trois modes de représentation : la flèche simple pour montrer les transformations (celle de la synthèse de l'acide malonique à partir d'acide chloroacétique) ; le « égal » pour l'équation de la décomposition thermique de l'acide malonique ; et la double flèche pour décrire un « équilibre » acido-basique (photo X. Bataille, 2013, DR).

Quelques recommandations de « bon usage »

Lors de la réforme « 2000 » du lycée, le groupe d'experts en charge de l'écriture des programmes de chimie avait opté pour le choix du signe égal dans l'équation de réaction. Lors de la réforme « 2010 », les experts de la filière scientifique ont proposé un retour aux symboles des simples et doubles flèches. De façon à rendre ces modes de représentation plus explicites, il peut être adopté la démarche pragmatique suivante qui consiste à choisir un symbole en fonction :

- des **informations dont on dispose** (pour écrire une équation de réaction) ;
- des **informations que l'on cherche à transmettre** (lorsqu'on souhaite fournir des informations sur les caractéristiques de la transformation).

Au niveau macroscopique

Selon le contexte, on choisira de représenter la dissolution d'un solide dans un solvant, soit par une équation de réaction comportant un signe « = » qui met simplement en évidence la stœchiométrie de la réaction, soit par une simple flèche si on considère la transformation unique et totale, soit par une double flèche si on envisage la transformation non totale conduisant à l'état final, à un équilibre entre le solide et les espèces dissoutes.

Rappelons néanmoins que :

- Si la transformation s'effectue de façon quantitative (l'avancement final étant assimilable à l'avancement maximal théorique : $x_f/x_{\text{max}} \sim 1$) – qualifiée aussi de **transformation quasi-totale** ou totale dans certains cas particuliers –, alors le symbole préconisé sera la simple flèche →.

- Si la transformation s'effectue de façon non quantitative – qualifiée aussi de **transformation limitée** –, alors le symbole utilisé sera la double flèche à simples pointes ⇄.

L'usage de flèches de longueurs différentes (ex. : ⇌ ou ⇄) pour illustrer le fait que l'avancement dans l'état final est plus ou moins en faveur des produits ou des réactifs est à proscrire.

Le symbole « = » peut être utilisé dans l'écriture d'une équation chimique :

- soit pour indiquer qu'une transformation se produit, mais que l'on n'a pas d'informations sur son avancement ;
- soit pour simplement indiquer la stœchiométrie de la réaction ;
- soit pour des commodités d'écriture ou d'évaluation, auquel cas cette écriture devrait être accompagnée par la donnée de sa constante thermodynamique d'équilibre, si cette notion a déjà été étudiée.

Le symbole de la double flèche à doubles pointes, ⇌, doit être réservé lorsque la transformation peut s'effectuer dans les deux sens, sans que le système atteigne un état équilibre.

Au niveau microscopique

Dans l'écriture des mécanismes réactionnels, une équation de réaction décrivant un acte élémentaire est représentée par une simple flèche. L'utilisation d'une double flèche à doubles pointes, ⇌, entre des espèces chimiques A et B, représente en fait deux actes élémentaires, l'un de A vers B et l'autre de B vers A. $A \rightleftharpoons B$ contient donc deux informations : $A \rightarrow B$ et $B \leftarrow A$.

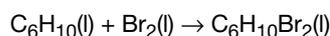
Tableau I - **Étude comparative des flèches utilisées dans les manuels de chimie.** Une étude comparative menée sur un total de près de quatre cents ouvrages dans plus de vingt langues différentes permet de conclure que, dans la plus grande majorité des cas, les auteurs utilisent (à bon escient le plus souvent) les simples et doubles flèches ; très peu n'utilisent qu'un seul symbole (simple ou double), et très rares sont ceux utilisant le signe égal. Nous avons trouvé ce dernier dans certains ouvrages de thermodynamique, dans le *Basic Inorganic Chemistry* de F.A. Cotton, G. Wilkinson et P.L. Gaus (Wiley, 1994, 3^e éd.) et dans un livre russe, *Краткий справочник по химии. 3-е издание, Злотников Э Г, (Издательский дом "Питер", 2013).*

| Langue | Titre | Auteurs | Éditeur | Année |
|--|---|--|----------------------------|-------|
| Quelques ouvrages dans lesquels ne sont utilisées que des flèches simples | | | | |
| Allemand | Chemische Aufgaben | I. Schön, B. Dorbath | Hanser Verlag | 1998 |
| Anglais | Chemistry for High School | Coll. | Rex Bookstore, Inc. | 2000 |
| Anglais | High School Chemistry Handbook | A. Carmichael | AuthorHouse | 2010 |
| Anglais | Chemistry: Principles and Reactions | W.L. Masterton, C.N. Hurley, E.J. Neth | Cengage Learning | 2011 |
| Arabe | الشامل في الكيمياء العضوية العملية | لعفالق، الجازي بنت ابراهيم | Obeikan Bookshop | 2007 |
| Danois | Ny Fysik/kemi C | E. Flensted-Jensen | Gyldendal Uddannelse | 2005 |
| Espagnol | Soluciones acuosa : teoría y aplicacione | F.J. Trujillo Santacoloma | Universidad de Medellin | 2004 |
| Polonais | Chemia w gimnazjum. Podręcznik uczni | Z. Kluz | Sklep WSIP | 2010 |
| Russe | Химия. Тесты для повторения и подготовки | Остроумов И.Г., Никитюк Т.В., Никитюк А.М. | Издательство Лицей | 2006 |
| Russe | Общая и неорганическая химия в схемах, рисунках, таблицах, химических реакциях. Учебное пособие | Гаршин А.П. | Издательский дом "Питер" | 2013 |
| Quelques ouvrages dans lesquels ne sont utilisées que des flèches doubles | | | | |
| Allemand | Chemische Thermodynamik: Grundlagen, Übungen, Lösungen | W. Schreiter | Walter de Gruyter | 2010 |
| Espagnol | Química : una ciencia experimental | Chemical Education Material Study | Reverte | 1987 |
| Ouvrages dans lesquels sont utilisées des flèches simples et doubles | | | | |
| Allemand | Physikalische Chemie und Biophysik | G. Adam, P. Läuger, G. Star | Springer Dordrecht | 2009 |
| Allemand | Grundlagen der allgemeinen und anorganischen Chemie | H. Kaufmann, A. Hädener | Birkhäuser Verlag | 2006 |
| Anglais | Inorganic Chemistry in Aqueous Solution | J. Barret | Royal Society of Chemistry | 2003 |
| Chinois | 普通化學 | 魏明通 | 五南圖書出版股份有限公司 | 2006 |
| Chinois | 化妝品化學 | 趙坤山 | 五南圖書出版股份有限公司 | 2006 |
| Danois | Kend Kemien 2 | K.K. Mortensen | Gyldendal Uddannelse | 2007 |
| Italien | Chimica 2 | A. Terzaghi | Alpha Test | 2000 |
| Italien | Chimica: Schemi e Tavole di Sintesi. Disegni Esplicativi | Coll. | De Agostini | 2011 |

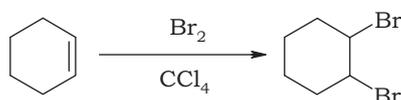
Le cas des cycles catalytiques est un peu particulier et ne sera pas développé ici.

Les usages spécifiques en chimie de synthèse

L'équation chimique n'est pas la seule façon symbolique de représenter une réaction chimique. En chimie organique, il est courant de rencontrer les « schémas » de synthèse. Ainsi, la réaction dont l'équation s'écrit :



peut aussi se rencontrer sous la forme :



Dans un schéma de synthèse, la molécule d'intérêt (ou substrat) est placée comme seul réactif à gauche de la flèche, le produit d'intérêt est placé à droite. De part et d'autre de la flèche figurent des informations : coréactif, solvant(s), catalyseur, conditions réactionnelles (température, mode d'activation, etc.). Les sous-produits n'apparaissent pas. La stœchiométrie n'est pas mise en évidence, par soucis de simplification.

Une réflexion peut être engagée pour tenter d'uniformiser ces schémas de synthèse [10] dont il existe des représentations qu'il peut être conseillé d'utiliser et d'autres déconseillé au contraire pour des raisons didactiques comme cela est justifié dans les exemples du *tableau II*. Il convient d'éviter aussi les représentations mixtes (voir *tableau II*).

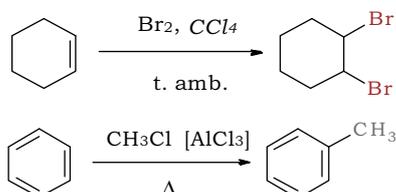
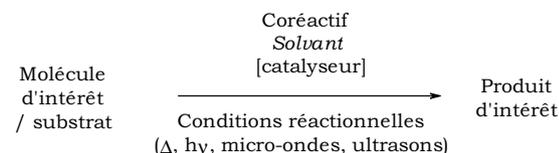
Pour simplifier la lecture et l'interprétation des schémas de synthèse en situation d'apprentissage, nous proposons de distinguer par la typographie :

- au-dessus de la flèche, le coréactif ;

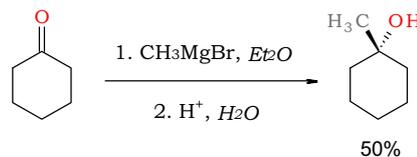
Tableau II - Exemples de représentations conseillées et déconseillées.

| | |
|---|---|
| Déconseillé car risque de faire croire que les deux produits sont formés en égales quantités | |
| Conseillé | |
| Déconseillé car représentation mixte | |
| Conseillés | Le schéma de synthèse : ou l'équation de réaction : |
| Autre représentation possible | Ces flèches courbes souvent utilisées par les biochimistes sont aussi couramment utilisées dans les cycles catalytiques en chimie organométallique. |

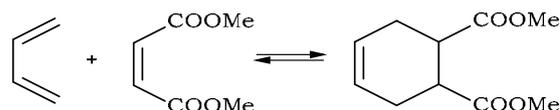
- au-dessus ou en dessous : en italique le solvant, entre crochets le catalyseur ;
- en dessous de la flèche, les conditions réactionnelles.



S'il existe plusieurs étapes dans la synthèse, pour passer du substrat au produit, une numérotation figure de part et d'autre de la flèche pour préciser l'ordre de la succession des étapes :



Concernant les transformations pouvant s'effectuer dans les deux sens, le symbole de la double flèche à doubles pointes est préconisé :



Conclusion

Les obstacles didactiques lors de l'apprentissage de la chimie sont nombreux, notamment en ce qui concerne les modélisations des transformations chimiques, tant au niveau observable que moléculaire. Il apparaît dès lors nécessaire d'accorder un soin tout particulier dans l'introduction et l'emploi du langage symbolique spécifique de la discipline pour ne pas créer artificiellement des obstacles supplémentaires : c'est le but recherché par les recommandations proposées dans cet article autour du symbole de la flèche.

Bibliographie

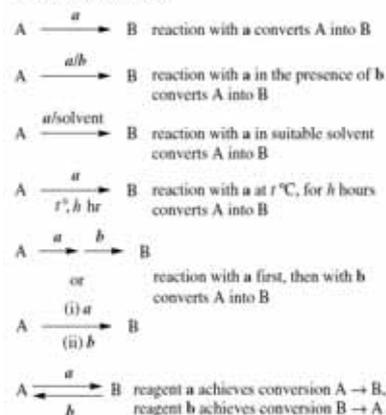
- Lakshminarayanan A., Arrows in chemistry, *Resonance, Journal of Science Education*, Indian Academy of Sciences/Springer (www.ias.ac.in/resonance), janv. **2010**, p. 51.
- Alvarez S., Chemistry: a panoply of arrows, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51(3), p. 590.
- Jensen W.B., The symbolism of chemical equations, *J. Chem. Educ.*, **2005**, 82, p. 1461.

Notes et références

- [1] Référence faite aux flèches courbes à simple pointe \curvearrowright (mécanisme radicalaire), double pointe \curvearrowleft (mécanisme par attaque de doublet) et aux flèches désignant des formes mésomères (\longleftrightarrow).
- [2] Niveau qualifié usuellement en chimie et en SVT de « microscopique » ; l'appellation « niveau moléculaire » serait plus judicieuse.
- [3] Nous choisissons ici de ne pas tenir compte des diagrammes d'affinités développés au cours du XVIII^e siècle.
- [4] Marshall H., Vorschlag, Betreffend den Gebrauch Modifizierter Gleichheitszeichen in der Chemischen Zeichensprache, *Z. Physik. Chem.*, **1902**, 41, p. 103 (« Proposition relative à l'utilisation du signe égal modifié dans la langue des signes chimiques ») ; Marshall H., Suggested modifications of the sign of equality for use in chemical notation, *Proc. Edin. Roy. Soc.*, **1904**, 24, p. 85.
- [5] Il s'avère que dans certaines situations, il s'agit aussi d'une facilité typographique imposée par l'éditeur.
- [6] Notons que les Anglo-Saxons ne font pas de confusion dans les différents usages du mot « équilibre » puisqu'ils utilisent les mots « balancing » pour l'ajustement des nombres stoechiométriques et « equilibrium » pour désigner l'équilibre thermodynamique.
- [7] Laidler K.J., Symbolism and terminology in chemical kinetics, *Pur. Appl. Chem.*, **1981**, 53, p. 753. Notons que dans la suite de cet article, Laidler utilise le symbole \rightleftharpoons pour les réactions qualifiées d'opposées (« reactions occurring in forward and reverse directions »).
- [8] Collectif, *Quantities, Units and Symbols in Physical Chemistry*, 3rd ed., IUPAC-RSC Publishing, **2007**, p. 52, www.iupac.org/fileadmin/user_upload/publications/e-resources/ONLINE-IUPAC-GB3-2ndPrinting-Online-2012.pdf

- [9] « Les équations ont une signification différente en mathématique et en physique. « Équation » chimique signifie seulement que la somme des masses à gauche de la flèche « est égal » à la masse totale à droite de la flèche. Les substances, les propriétés ou les énergies sont différentes des deux côtés de la flèche. Le terme « équation » pourrait donc être trompeur pour les débutants et devrait être remplacé par un symbole de réaction. » Barke H.-D., Harsch G., Schmid S., *Essentials of Chemical Education*, Springer-Verlag, 2012, paragraphe « 7.1.3 Terminology at School », p. 193.
- [10] Il n'existe pas de normalisation des schémas de synthèse en chimie organique. Des auteurs proposent néanmoins des recommandations, comme par exemple P.M. Dewick (*Essentials of Organic Chemistry: For Students of Pharmacy, Medicinal Chemistry and Biological Chemistry*, John Wiley & Sons, 2006) :

Information on arrows



Dans cette proposition, a/b et a/solvant sont très proches et ne permettent pas aux débutants une identification simple des coréactifs et des solvants.



X. Bataille



M.-B. Mauhourat



M. Vigneron

Xavier Bataille

est professeur au lycée Pierre-Gilles de Gennes-ENCPB, Paris¹.

Marie-Blanche Mauhourat

est Inspectrice générale de l'Éducation nationale, groupe de physique chimie de l'Inspection générale².

Michel Vigneron

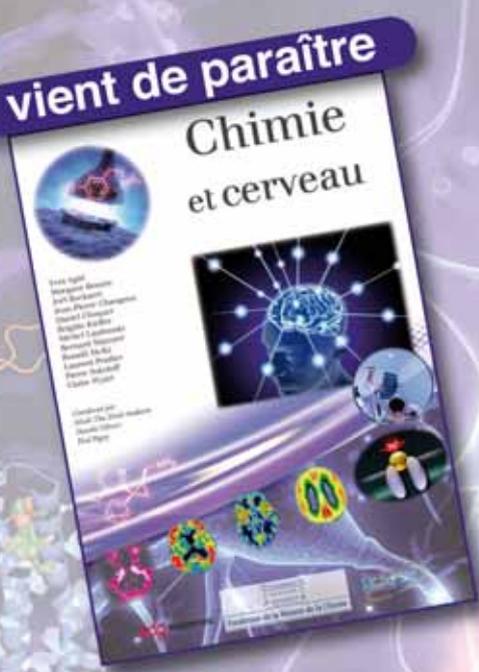
est Inspecteur d'Académie et Inspecteur pédagogique régional (IA-IPR), Académie de Paris³.

¹ Lycée Pierre-Gilles de Gennes, ENCPB, 11 rue Pirandello, F-75013 Paris.

² Inspection générale de l'Éducation nationale, 107 rue de Grenelle, F-75007 Paris.

Courriel : marie-blanche.mauhourat@education.gouv.fr

³ Rectorat de Versailles, 3 boulevard de Lesseps, F-78000 Versailles. Courriel : michel.vigneron@ac-paris.fr



vient de paraître

Chimie
et cerveau

Chimie et cerveau
M.-T. Dinh-Audouin, D. Olivier, P. Rigny (coord.)
216 p., 25 €
EDP Sciences/Fondation de la Maison de la Chimie, 2015

Objet le plus complexe de la création, le cerveau humain commande nos comportements, nos actions, nos états, mentaux ou physiques. Comment espérer relier cet organe mou et insaisissable aux fonctions de la vie, de l'humeur, des maladies ?

La science des vingt dernières années a tracé la voie des réponses, et la chimie y occupe une place toute particulière.

Ses champs d'applications sont : les techniques d'imagerie modernes, pour voir le cerveau « en situation réelle » au niveau moléculaire ; l'observation des transformations des structures internes du cerveau, pour comprendre les processus du vieillissement ; la lutte contre la dépression, les addictions, les maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer...) et autres maladies du cerveau.

Des perspectives stupéfiantes se présentent pour la santé publique des prochaines générations.

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.

À commander chez votre libraire ou
sur laboutique.edpsciences.fr

La chimie d'aujourd'hui marque des points pour demain

Un projet d'enseignement qui plonge les lycéens au cœur de la démarche scientifique

Fabrice Maréchal

Le programme de terminale S de la spécialité physique chimie s'organise autour de mots-clés tels que nouveaux matériaux, colles, adhésifs, nanoparticules, matériaux nanostructurés... Ainsi, dès avril 2014, en tant que professeur de physique chimie au lycée La Bourdonnais de Curepipe (Île Maurice), je recherchais des manipulations originales à proposer à mes élèves. Un article intitulé « Une méthode révolutionnaire pour coller les gels » a attiré mon attention ; je le trouvais particulièrement approprié de par la simplicité de sa mise en œuvre et souhaitais partager mon enthousiasme et ma curiosité avec mes élèves, tout en leur montrant comment cela fonctionne vraiment.

C'est ainsi que j'ai contacté le professeur Ludwik Leibler (CNRS/ESPCI ParisTech). Lui et son équipe venaient de mettre au point une « colle » (qui n'en est pas vraiment une !) à base de nanoparticules de silicate permettant de « souder » les gels et les tissus biologiques.

Le professeur Leibler s'est immédiatement impliqué ; il nous a conseillés et notamment aidés à nous procurer cette solution aqueuse de nanoparticules de silicate (Ludox® TM 50) chez Sigma Aldrich, tout en nous mettant en garde : pas d'expérimentation sur le vivant !

Après quelques semaines d'échanges de courriels, il a accepté d'être notre « chercheur associé » au sein d'une APP Monde « Tous chercheurs » (Action pédagogique pilote) portée par l'AEFE (Agence pour l'enseignement français à l'étranger). Ce projet vise à encourager les vocations et les poursuites d'études scientifiques chez les élèves de terminale S. En effet, travailler en partenariat avec un chercheur sur un sujet d'actualité plonge l'élève au cœur de la démarche scientifique, de sa rigueur et de son ouverture d'esprit.

Désormais, deux lycées de l'Île Maurice (le lycée La Bourdonnais de Curepipe et le lycée des Mascareignes de Moka) travaillent sur le sujet. Nous avons ainsi étudié expérimentalement l'influence du pH sur l'adhésion, le collage de la plèvre sur le poumon, effectué des tests de collage sur divers matériaux – gélatines animales et végétales –, évalué la résistance à la contrainte, étudié des aspects théoriques... Nos résultats, parfois pionniers, ont beaucoup intéressé le professeur et les élèves en ont été très fiers ! À juste titre... Ainsi, à l'occasion d'une conférence à Aspen (Colorado, États-Unis), il a illustré son intervention sur la réparation des tissus organiques en évoquant nos travaux. Il en a profité pour présenter nos échanges et nos résultats expérimentaux. Quel bel hommage pour nous !

Les Olympiades nationales de la chimie 2015, par le biais du concours de communication « Parlons Chimie », nous ont offert le moyen de prolonger nos échanges avec le professeur Leibler, tout en communiquant sur nos travaux.

L'idée étant la même : *travailler autrement* avec les élèves, en fédérant leur attention autour d'un projet liant un groupe d'élèves à un chercheur français de renommée internationale. C'est dans le cadre de l'AP (Accompagnement personnalisé) et du Club de physique du lycée La Bourdonnais que notre projet de participation au

concours a pris forme. Vingt et un élèves de première S se sont impliqués, à raison d'une ou deux heures hebdomadaires, autour des travaux innovants de M. Leibler.

Dans un avenir plus ou moins proche, cette solution de nanoparticules pourrait remplacer les points de suture pour « coller » les chairs molles, comme le foie ou les poumons, qui sont déchirées au passage de l'aiguille nécessaire aux points de suture. De plus, comme elle ne crée pas de barrière entre les chairs, comme le font les colles actuelles à base de polymères, la cicatrisation est naturellement accélérée. Les avantages semblent multiples, d'où le titre de notre projet : « *La chimie d'aujourd'hui marque des points pour demain* ». Nous avons demandé et obtenu l'accord de principe du professeur Leibler quant à notre démarche.

Entre novembre 2014 et avril 2015, nous avons donc tenté notre chance au concours des Olympiades, dont l'un des objectifs vise à améliorer l'image de marque de la chimie par des actions concrètes.

Le travail a été réparti entre six groupes de trois à quatre élèves autour des tâches sui-

vantes : les avantages de la colle, les actions de communication au lycée, les expérimentations, la communication avec les médecins, la théorie de l'adhésion et les inconvénients de la colle.

Au rythme d'une à deux heures par semaine, nous avons structuré les différentes parties, tout en veillant à ce que chaque groupe soit informé des avancées des autres. Malgré quelques rares moments de lassitude, le dynamisme généré par ce projet, durant des mois, fut une vraie réussite et l'adhésion des élèves une réelle satisfaction.

Afin de favoriser le rayonnement de notre travail, nous avons organisé une conférence d'une quarantaine de minutes au lycée. Les élèves de première S candidats à « Parlons Chimie » l'ont présentée, seuls, devant une centaine d'élèves de seconde et de première accompagnés de leurs professeurs.

Quelques minutes avant le début de la conférence, nous avons été en contact *via* Skype avec le professeur Leibler qui nous a encouragés, mais qui n'a malheureusement pas pu assister à la présentation. Celle-ci s'est déroulée en six parties, une par groupe. Après une brève introduction lancée par une vidéo humoristique présentant l'utilité de la solution de nanoparticules, les jeunes conférenciers se sont lancés dans l'explication théorique du fonctionnement de la colle, de ses avantages et de ses potentiels inconvénients. Une interview du



Affiche pour la conférence au lycée.

© UIC



Roan et Michaël ont mis le jury de « Parlons chimie » à contribution.

médecin du lycée a également été présentée, ainsi que les différentes expériences réalisées pour tester l'efficacité de cette « colle ». Durant toute la présentation, les auditeurs ont montré une grande attention et leur vif intérêt pour cette avancée médicale. La presse nationale mauricienne s'est également impliquée dans nos actions de communication en valorisant nos travaux dans ses colonnes.

Nous avons ainsi atteint notre but : donner une image positive des possibilités offertes par la chimie devant les élèves comme devant leurs enseignants, grâce à un sujet d'actualité impliquant la chimie et une personnalité française de la recherche scientifique.

Concernant les actions de communication, nous avons également visé un public de médecins et de chirurgiens à Maurice. Nous souhaitons avoir leur avis sur cette « colle ». Qu'en pensaient-ils ? Quel était leur point de vue ? Allaient-ils l'utiliser quand elle serait disponible ? S'agissait-il vraiment d'une révolution ? Malheureusement, malgré de nombreux courriels, lettres, questionnaires et coups de téléphone, nous n'avons pas eu de retour. Visiblement, la communication avec les médecins sur un sujet encore à l'état de recherche n'a pas été notre meilleure idée !

Le 17 mars, André Gilles – professeur retraité, auteur de nombreux ouvrages pédagogiques et coordonateur du concours « Parlons chimie » – nous a annoncé que notre projet était retenu pour la finale à Paris avec sept autres, parmi les vingt quatre projets initialement déposés ; déjà une bien belle récompense pour le travail des élèves ! Vint ensuite le délicat moment de la sélection, car deux élèves seulement sont invités à se rendre à Paris (déplacements pris en charge par l'AEFE). Décider n'était pas facile... Les critères retenus ont été d'une part la participation à la conférence au lycée et d'autre part l'aisance à l'oral, puisqu'il s'agirait de convaincre un jury.

Souvent lors de la pause déjeuner, nous avons préparé notre finale en nous conformant aux règles de la compétition : une présentation orale de vingt minutes suivie d'un entretien d'une durée identique. Les deux élèves retenus, Roan Moonosamy et Michaël Descombes, ont fait un travail remarquable de sérieux et de bonne volonté. Ils ont même mis le jury parisien en situation en leur faisant coller deux morceaux de foie en direct. Un grand moment ! Un grand merci également à Vincent Baumard, délégué AEFE aux Olympiades, pour tous ses précieux conseils et encouragements dans la préparation au concours et à l'entretien.

Notre séjour à Paris s'est poursuivi par une visite inoubliable à l'ESPCI, où le professeur Leibler et plusieurs de ses étudiants en thèse nous ont accueillis à bras ouverts. Nous avons beaucoup appris sur toutes les recherches en physique et en chimie en relation avec le projet d'adhésion des tissus.

C'est à la Maison de la Chimie en juin dernier que la cérémonie de remise des prix a eu lieu, avec une belle troisième place ex aequo pour notre sujet. Une petite déception, certes, mais vite oubliée. Nous avons savouré notre place sur le podium. C'est le cœur chargé d'émotions, de souvenirs, de diplôme et de cadeaux que nos deux élèves sont rentrés chez eux pour partager leur voyage avec le reste du groupe. Une aventure extraordinaire et des souvenirs qu'ils ne sont pas prêts d'oublier...



© EPC.

Ludwig Leibler, inventeur européen de l'année 2015

Le 11 juin dernier, l'Office européen des brevets a décerné le prix de l'Inventeur européen, catégorie « Recherche », à Ludwig Leibler, directeur de recherche de classe exceptionnelle au CNRS, professeur associé et directeur du Laboratoire Matière Molle et Chimie à l'ESPCI ParisTech*. Avec son équipe, ils ont synthétisé un caoutchouc auto-cicatrisant et introduit les

vitrimères, nouvelle classe de matériaux organiques qui se comportent comme du verre. Ces matériaux inédits, recyclables et autoréparables, légers, peu coûteux, robustes et faciles à fabriquer, offrent de nombreuses perspectives d'applications dans l'industrie automobile, l'aéronautique, le bâtiment, l'électronique, les loisirs... Ils sont basés sur le principe de la relaxation des contraintes par des liens échangeables. Plus récemment, ce même principe a conduit l'équipe vers la colle révolutionnaire capable de remplacer les points de suture décrite dans cet article.

Membre de l'Académie des sciences depuis novembre 2014**, Ludwik Leibler avait reçu en 2013 la Médaille de l'innovation du CNRS pour ses recherches exceptionnelles. Il s'était déjà vu décerner également entre autres la Médaille d'argent du CNRS en 1989, le Prix Pierre Süe, Grand Prix de la Société Chimique de France, en 2009, et le Grand Prix de la Fondation de la Maison de la Chimie en 2012. À ce jour, il a déposé plus de 50 brevets et publié près de 200 articles scientifiques.

* www.epo.org/news-issues/press/releases/archive/2015/20150611c_fr.html

** Le laboratoire Matière Molle et Chimie est une unité mixte de recherche CNRS/ESPCI ParisTech (UMR 7167).

** Lire son discours « Les polymères dans tous leurs états », prononcé lors de la cérémonie de réception des nouveaux membres le 23 juin dernier : www.academie-sciences.fr/fr/Discours/les-polymeres-dans-tous-leurs-etats.html

Un concours passionnant, les XXXI^e Olympiades de la chimie, et un chercheur passionné, le professeur Leibler, nous ont permis de réaliser une belle année scolaire au lycée La Bourdonnais. Merci aux Olympiades et à tous ceux qui les font vivre, et encore merci à M. Leibler pour sa générosité, sans lequel rien de tout cela n'aurait eu lieu.

- Introduction humoristique au projet : <https://www.youtube.com/watch?v=sCZnwQemIS4>
- Petit montage de la conférence au lycée La Bourdonnais : <https://www.youtube.com/watch?v=IE7GJkf2kCc>
- Résumé en images du concours « Parlons Chimie » : <https://www.youtube.com/watch?v=rBBcg26r2sg>
- Le professeur Leibler évoque notre travail collaboratif lors du colloque d'Aspen, Colorado (4 février 2015) : <https://www.youtube.com/watch?v=6W9MGzyJQ&feature=youtu.be>



Fabrice Maréchal

est professeur de physique chimie au lycée La Bourdonnais (AEFE), Île Maurice*.

* Lycée La Bourdonnais, Forest Side A 10, Curepipe, Maurice.
Courriel : fabrice.marechal@lyceelabourdonnais.org

La saga du cholestérol

De la substance à la structure

Bernard Bodo

Résumé

Entre le moment où chimistes et médecins ont commencé à s'intéresser à la composition des calculs biliaires et celui où la structure du cholestérol a été établie de façon rigoureuse, deux siècles se sont écoulés. L'apport du chimiste Chevreul a été déterminant, par la clarification qu'il a apportée sur la question des graisses animales et la distinction qu'il a faite entre saponifiables et insaponifiables. Le cholestérol qu'il a isolé pur, comme nous avons pu le vérifier par des analyses modernes, et publié en 1815, il y a tout juste 200 ans, est certainement la molécule qui a impliqué pour sa connaissance le plus grand nombre de chimistes et de lauréats de prix Nobel de chimie et de médecine. Elle est aussi sans doute la plus connue du grand public. C'est cette longue histoire qui est évoquée ici avec ses principaux acteurs.

Mots-clés

Cholestérol, cholestérine, stérol, calculs biliaires, A.F. Fourcroy, M.E. Chevreul, F. Reinitzer, O. Diels, A. Windaus, H. Wieland.

Abstract

The cholesterol saga: from the substance to the structure

From the middle of the XVIIIth century, when chemists and doctors began to take interest in the composition of gallstones and the time when the cholesterol structure was established rigorously, two centuries have passed. The chemist Chevreul had a crucial contribution firstly for the clarification he has made on the nature of animal fat and on the saponification reaction from the distinction he made between saponifiable and unsaponifiable compounds. He isolated and characterized cholesterol from gallstones and published his results in 1815. The Chevreul's sample of cholesterol conserved in the laboratory of chemistry of the Muséum was pure, as we have checked it by modern spectral analysis. Cholesterol is certainly the molecule which has involved for his knowledge as many chemists and Nobel laureates in chemistry and medicine Award, and its right chemical structure including the absolute configuration of its chiral centres was only known in the middle of the XXth century. It is also probably one of the most familiar chemical compounds for the general public. It is this long chemical history that is presented here with its key stakeholders.

Keywords

Cholesterol, cholesterin, sterol, gallstones, A.F. Fourcroy, M.E. Chevreul, F. Reinitzer, O. Diels, A. Windaus, H. Wieland.



Figure 1 - Michel Eugène Chevreul (1786-1889).

Lorsque le 5 juillet 1813 Michel Eugène Chevreul (figure 1) lit à l'Institut les premiers résultats de ses recherches « *Sur plusieurs corps gras et particulièrement sur leurs combinaisons avec les alcalis* », il jette en fait les bases de la chimie des lipides dont il est à juste titre considéré comme le fondateur. Chevreul, alors âgé de 27 ans, travaille au Muséum aux côtés de son maître Nicolas Vauquelin qui lui avait confié l'analyse d'un savon de graisse de porc. Ce travail fait l'objet d'un premier mémoire aux *Annales de chimie* en décembre

1813 [1], suivi de six autres entre 1814 et 1818 dans le même journal. Dans le cinquième mémoire paru en 1815, Chevreul traite des calculs biliaires [2]. L'ensemble de ces travaux aboutit à l'ouvrage *Recherches sur les corps gras d'origine*

animale, publié en 1823, qui fait le point de dix années de recherche sur le sujet [3].

La question des calculs biliaires

Les calculs biliaires, et de façon générale les graisses animales, ont suscité depuis le milieu du XVIII^e siècle un intérêt grandissant des chimistes et des médecins. Vers 1730, Antonio Vallisnieri, professeur de médecine de l'Université de Padoue, s'intéressant à ce sujet, met en évidence une « *substance cristalline* » soluble dans un mélange d'esprit de vin et de térébenthine. À Berne, Albrecht von Haller publie en 1749 des *Observations sur les calculs du foie* ; puis en 1757, Thomas Coe, médecin de Londres, fait paraître un *Traité sur les concrétions biliaires*, toutefois sans apport notable aux connaissances de l'époque. À Paris vers 1758, François Poulletier de la Salle, sur les conseils de Jean-Baptiste Sénac, chimiste et premier médecin du roi Louis XIV, qui lui avait transmis les observations de Vallisnieri, en reprend les expériences. Poulletier observe que « *L'esprit de vin est le dissolvant propre de cette matière qu'on nomme pierres biliaires, mais au bout de quelque temps, il était tout rempli de particules minces très brillantes et qui nageaient de tous côtés dans la liqueur.* » Ainsi Poulletier recristallise la substance,



Figure 2 - Échantillon de cholestérol isolé par M.E. Chevreul en 1814 et conservé au Laboratoire de chimie du Muséum.

mais il ne publie pas ses travaux qui sont seulement signalés en 1778 à la rubrique « *Fiel des animaux* » de la deuxième édition du *Dictionnaire de Macquer* [4]. L'intérêt pour le sujet se maintient avec de nombreux travaux tels (parmi d'autres) ceux de Benjamin G.F. Conradi à Iéna en 1775 (*Calculis vesiculae felleae humanae*) et de Giovanni Antonio Scopoli à Pavie sur les *Principes constituants des calculs de la bile* en 1778.

Vers 1785, Poulletier reprend son étude avec Antoine de Fourcroy au Muséum, mais sa mort en 1788 laisse Fourcroy continuer seul. Depuis 1780, Fourcroy analysait toutes sortes de matières grasses animales : calculs biliaires,

graisses de cadavres à l'occasion des fouilles du cimetière des Innocents à Paris, sang de bœuf et blanc de baleine. Dans une publication de 1789 aux *Annales de Chimie*, il rassemble tous ces corps gras sous le nom d'« *adipocire* », terme qui désignait des composés entre cires et graisses et qui recouvrait en fait un concept vague [5].

Ainsi, malgré les efforts de très nombreux chimistes et médecins au cours du XVIII^e siècle, y compris les travaux de Fourcroy, les saponifiables tels les esters d'acides gras et les triglycérides et les insaponifiables tel le cholestérol ne sont pas clairement distingués, et au début du XIX^e siècle, la connaissance des graisses animales reste encore floue.

La substance

C'est Chevreul qui, dès 1813, commence à mettre de la clarté dans cet amas de connaissances confuses sur les corps gras d'origine animale. En les traitant par des bases, puis par des recristallisations successives, il en isole les différents constituants purs, qu'il nomme « *principes immédiats* », les caractérise physiquement et chimiquement, et leur donne les noms sous lesquels nous les connaissons aujourd'hui. Ce sont nos acides stéarique, oléique, caproïque, caprique, butyrique... Enfin, il explique la réaction de saponification. Fin 1814, en recristallisant des calculs biliaires dans l'alcool, il obtient un nouveau composé formant des cristaux brillants auquel il donne le nom de « *cholestérine* », s'appuyant sur une étymologie grecque qui signifie partie « *solide de la bile* ». Il montre que cette substance n'est pas saponifiable et établit sa composition centésimale (C % : 85,9 ; H % : 11,9 ; O % : 4,2), très proche de celle donnée aujourd'hui dans le *Merck Index* (C % : 83,87 ; H % : 11,99 ; O % : 4,14). Cet échantillon de « *cholestérine* » a été conservé dans les collections du Muséum (figure 2). Chevreul communique ses résultats dans un mémoire lu à l'Institut le 19 septembre 1814 et publié dans les *Annales de chimie* en 1815 (figure 3) [1-3].

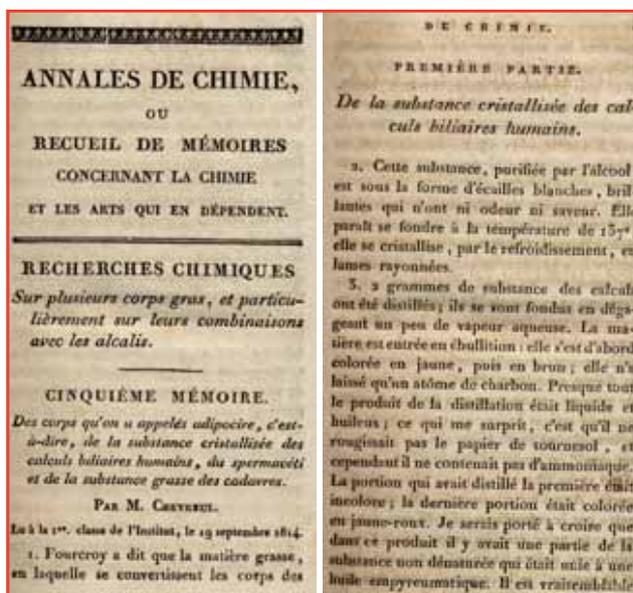


Figure 3 - Début du cinquième mémoire des recherches chimiques sur les corps gras portant sur la substance cristallisée des calculs biliaires humains et publié dans les *Annales de Chimie* en 1815 [2].

Dans les années qui suivent, de très nombreux chimistes et médecins continuent d'étudier la cholestérine de Chevreul, sa réactivité chimique et sa répartition. Ainsi en 1817, Joseph Pelletier et Joseph Caventou examinent l'action de l'acide nitrique, et en 1820, Théodore de Saussure étudie l'effet de sa combustion. Puis il est montré que cette substance est un constituant du jaune d'œuf (L.R. Lecanu en 1829 et T. Gobley en 1846), du cerveau (J.-P. Couerbe en 1834 et E. Fremy en 1841) et du sang (F. Boudet en 1833 et L.R. Lecanu en 1838)... Finalement, on s'aperçoit que la « *cholestérine* » est présente dans tous les tissus animaux, dont elle est un élément fondamental.

Vers la formule brute

Pendant la majeure partie du XIX^e siècle, la « *cholestérine* » de Chevreul fait l'objet de nombreuses analyses chimiques en vue de déterminer sa formule brute. Des formules très variées sont proposées. Charles Gerhardt, qui a travaillé quelque temps dans le laboratoire de Chevreul comme assistant de Cahours, propose en 1854 la formule $C_{52}H_{44}O_2$ comme la plus probable et suppose la présence d'une fonction alcool [6]. En 1859, Marcellin Berthelot confirme la présence de cette fonction alcool et pour en tenir compte modifie le nom « *cholestérine* » en « *cholestérol* ». Dans le même article, il suggère différentes formules brutes, avec de 48 à 60 atomes de carbone, telles parmi d'autres : $C_{48}H_{40}O_2$, $C_{54}H_{46}O_2$, et même $C_{60}H_{52}O_2$ [7]. Il faut attendre Friedrich Reinitzer, chimiste de l'Université de Prague, pour voir publiée en 1888 la formule brute correcte du cholestérol : $C_{27}H_{46}O$. Chevreul a alors 102 ans. Par ailleurs, c'est en étudiant les propriétés du benzoate de cholestérol que Reinitzer découvre les cristaux liquides qu'il mentionne dans le même article [8].

Dans une notice historique de 1902, Marcellin Berthelot rend hommage à l'apport de Chevreul et conclut : « *Aux notions imparfaites et flottantes régnantes à son époque et qui tendaient à confondre sous des appellations vagues tout un ensemble de composés analogues, il a substitué des idées claires, précises, fondées sur une logique rigoureuse. Il a*

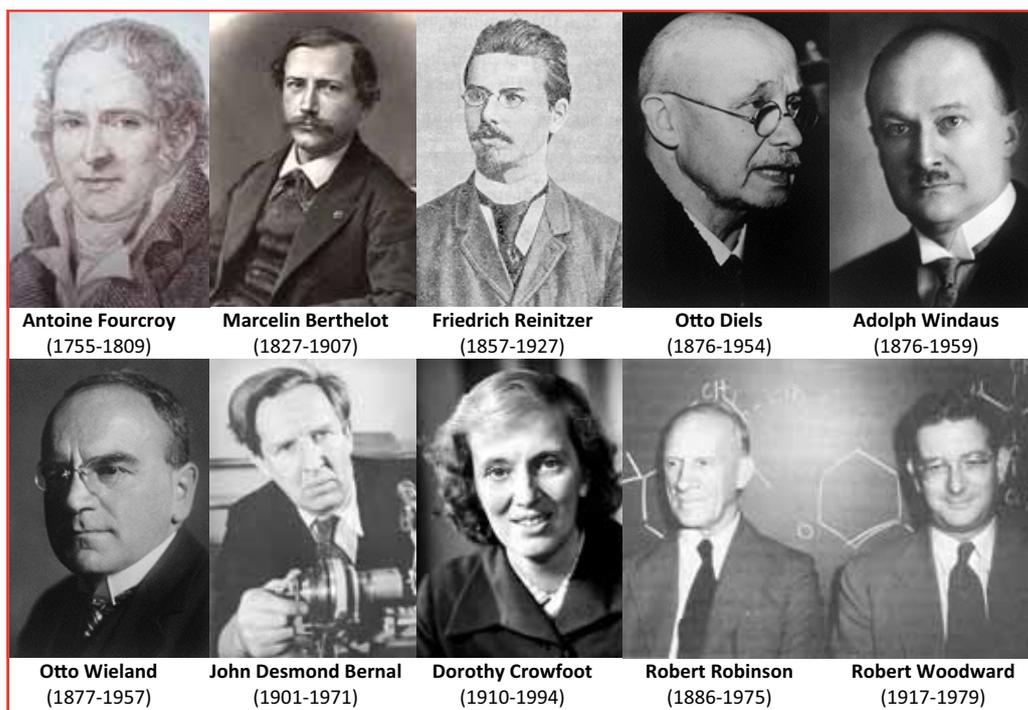


Figure 4 - Quelques-uns des chimistes ayant contribué à l'étude et à la détermination de la structure du cholestérol.

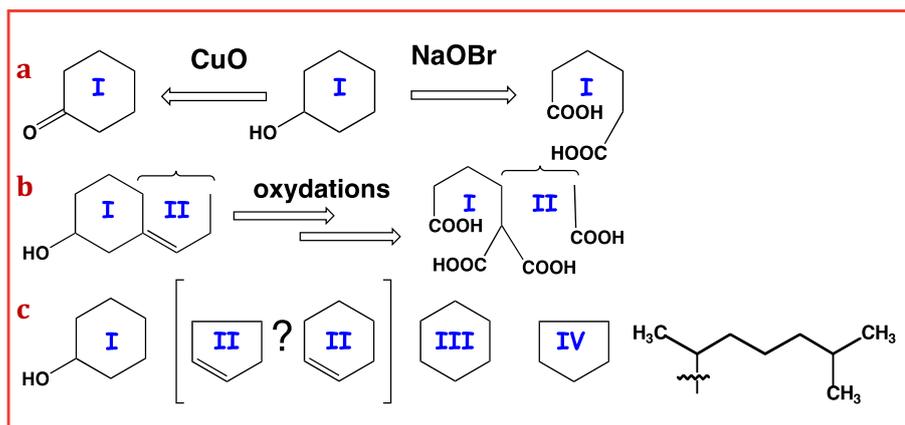


Figure 5 - Fragments du puzzle qui ont abouti à la structure du cholestérol : a) oxydation de la fonction alcool montrant sa localisation dans un cycle ; b) oxydation de la fonction alcool et de la double liaison montrant qu'elles sont dans deux cycles différents ; c) les pièces du puzzle : quatre cycles (I-IV) à 5 ou 6 carbones et une chaîne latérale. On ne sait pas alors si le cycle portant la double liaison est à 5 ou 6 carbones.

imposé aux chimistes et aux physiologistes une discipline inflexible, inconnue jusque là dans les études de chimie végétale et animale. »

Ainsi, dans les dernières années du XIX^e siècle, la formule brute du cholestérol est enfin rigoureusement établie. Mais il reste à déterminer sa constitution ou formule développée. C'est ce que les chimistes vont s'efforcer de faire en analysant pas à pas les motifs structuraux constitutifs et leur assemblage, avec les méthodes dont ils disposent alors, c'est-à-dire en cassant par des réactions chimiques la molécule en fragments plus simples qu'ils peuvent identifier par comparaison avec des substances connues et ensuite reconstituer la structure comme dans un puzzle. Aussi ces recherches longues et difficiles occupent un grand nombre de scientifiques et non des moindres jusqu'au milieu du XX^e siècle (figure 4).

L'identification de la chaîne latérale et des fonctions

Vers 1872, il avait été observé que l'oxydation du cholestérol formait un composé dont l'odeur agréable était proche de celle de la méthylhexylcétone. Une vingtaine d'années plus tard, en 1896, Mauthner remarque que la décomposition thermique du cholestérol forme deux hydrocarbures, l'un à 19 carbones, l'autre à 8 et dont la somme correspond à l'intégralité des 27 atomes de carbone du cholestérol. Finalement, la structure de la chaîne latérale en C-8 est établie par Windaus en 1913 sur la base de l'oxydation chromique du cholestérol dans l'acide acétique qui produit la méthylisohexylcétone [9] (figure 5).

Otto Diels montre dès 1903 que la fonction alcool est située dans un cycle, car son oxydation par NaOBr forme un seul composé qui est un diacide et non

deux acides organiques [10]. L'année suivante, il établit que l'alcool est secondaire puisqu'il est oxydé en cétone par CuO [11]. Ce point sera confirmé par Adolph Windaus deux ans plus tard au moyen d'une oxydation par KMnO_4 [12]. La présence d'une double liaison dans la molécule est avancée par plusieurs chimistes allemands, d'abord J. Wislicenus qui observe dès 1868 que le cholestérol fixe une molécule de brome [13]. Puis J. Mauthner et A. Windaus décrivent sa capacité à additionner une molécule d'hydrogène [12, 14]. En 1904, Windaus démontre que cette double liaison est dans un cycle et que la fonction alcool et la double liaison sont situées dans des cycles différents. Il s'appuie pour cela sur une suite complexe de réactions d'oxydation unique renfermant quatre fonctions acide carboxylique et non à plusieurs composés (figure 5) [15].

Une molécule tétracyclique

Dans une publication de 1908 dans *Chemische Berichte*, Diels montre la présence de quatre cycles dans la molécule sur la base de la réduction du cholestérol en cholestane $\text{C}_{27}\text{H}_{48}$, formule qui implique quatre degrés d'insaturation, donc quatre cycles [16]. La nature de ces cycles pose de nombreuses questions. Il y a bien un accord général pour penser que la fonction alcool est fixée dans un cycle à 6 carbones et pour la présence de deux autres cycles saturés, l'un à 5 et l'autre à 6 carbones. Mais on ne sait pas clairement si le cycle comportant la double liaison est à 5 ou à 6 carbones. Il y a aussi un problème avec deux carbones ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) fixés sur le cycle IV. Et la question majeure est l'agencement de ces

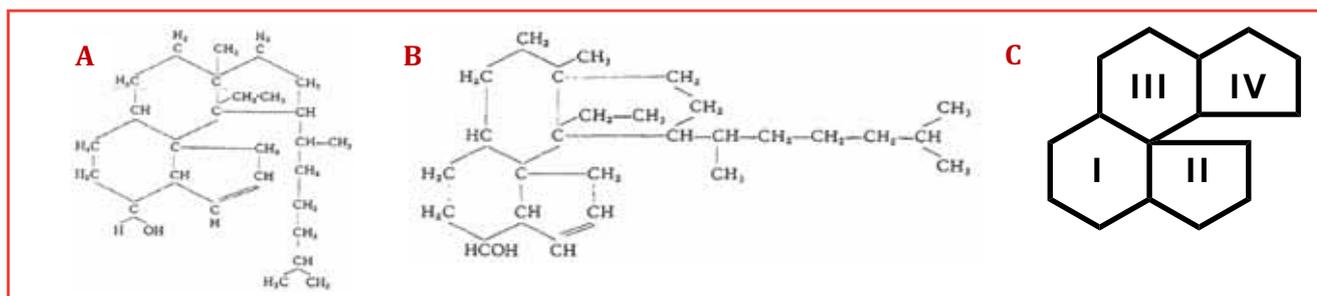


Figure 6 - Formules proposées pour le cholestérol par Wieland en 1927 (A) et par Windaus en 1928 (B) dans leurs conférences Nobel. C) Schéma montrant l'agencement des quatre cycles.

quatre cycles entre eux et avec la chaîne. Adolf Otto Windaus, qui avait préparé sa thèse sur les digitaliques sous la direction de Heinrich Kiliani à l'Université de Fribourg, s'intéresse depuis 1901 à la constitution des stérols, en particulier à celle du cholestérol ainsi qu'à leur relation avec la vitamine D et les acides biliaires. En 1919, il transforme, *via* le coprostanol, le cholestérol en acide cholanique que Heinrich Wieland avait isolé en 1912 [17-18]. Windaus conclut que tous ces composés ont le même squelette carboné. Ainsi l'intérêt pour la structure du cholestérol vient non seulement de son intérêt propre, mais aussi du fait qu'il est le chef de file, le précurseur ou l'analogue d'un grand nombre de substances d'intérêt biologique majeur – acides biliaires, vitamines, hormones, toxines de plantes et de batraciens... – qui ont donc toutes un motif d'architecture moléculaire en commun. C'est pourquoi l'histoire chimique du cholestérol se développe alors de façon parallèle à celle des acides biliaires entre autres, mais souvent de façon indépendante.

L'assemblage des éléments de structure, questionnements et controverses

Windaus, professeur à l'Université de Göttingen de 1915 à 1944, publie en 1919 dans le *Chemische Berichte* une proposition de formule développée pour le cholestérol [18]. Son ami Heinrich Otto Wieland, d'un an son cadet et qui a préparé sa thèse à l'Université de Munich avec Thiele, s'intéresse depuis 1912 à la constitution des acides biliaires et des substances apparentées, en particulier à celle des bufadiénolides, toxines de crapauds. En 1926, Wieland publie à son tour une structure de l'acide cholique, avec un squelette tétracyclique identique à celui proposé par Windaus pour le cholestérol (figure 6) [19].

Très rapidement, les travaux de ces deux chimistes sont couronnés par des prix Nobel de chimie. Wieland l'obtient en 1927 pour « ses recherches sur les acides biliaires et les structures apparentées » et Windaus en 1928 pour « la constitution des stérols et leur relation avec d'autres substances présentes dans la nature » [18-19]. Mais les structures que ces chimistes allemands ont proposées pour le cholestérol et l'acide cholique et qu'ils ont présentées dans leurs conférences Nobel sont rapidement contestées.

D'abord, Otto Diels, qui s'était désintéressé du cholestérol pour travailler sur la synthèse diénique avec son élève Kurt Alder (ce qui leur vaudra le prix Nobel de chimie en 1950), revient sur le sujet à partir de 1927 et fait deux observations déterminantes. La déshydrogénation du cholestérol sur Pd/C à 400 °C forme du chrysène, un hydrocarbure aroma-

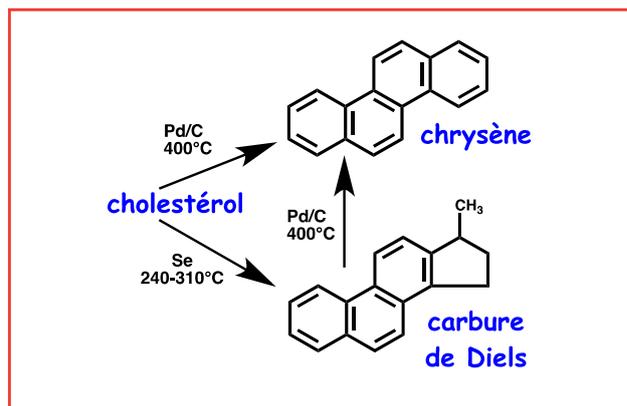


Figure 7 - Aromatisation du cholestérol par Diels en 1927.

tique de structure bien connue [20]. De plus, en présence de sélénium vers 240-310 °C, est formé un hydrocarbure dit « hydrocarbure de Diels » [21], dont une synthèse non ambiguë est réalisée indépendamment par Ernst Bergmann et par Léopold Ruzicka (figure 7) [22-23]. Diels montre que l'ergostérol et l'acide cholique ont aussi le même comportement.

En 1932, John Desmond Bernal, cristallographe de l'Université de Cambridge, pionnier dans l'application de la cristallographie aux rayons X appliquée à la biologie structurale, observe et publie que les mesures déduites de l'analyse cristallographique de l'ergostérol, de la vitamine D et du cholestérol ne sont pas en accord avec les formules proposées pour cette classe de composés par les deux chimistes allemands nobélisés [24]. En effet, la maille cristalline que les structures proposées suggèrent est beaucoup plus épaisse que celle déduite des mesures par diffraction des rayons X des substances réelles cristallisées.

Ainsi, toutes ces données ne sont pas compatibles avec les structures proposées par Windaus et Wieland et de l'avis des chimistes et des cristallographes, elles sont erronées. Adolf Butenandt, assistant de Windaus de 1927 à 1931 à l'Université de Göttingen, qui travaille sur les hormones sexuelles dérivées du cholestérol, en particulier sur l'estrone, aboutit en 1932 à des structures en accord avec les données de Diels [25]. L'ensemble de ces observations issues de la cristallographie et de la chimie conduit, toujours en 1932, Otto Rosenheim et Harold King de l'Université de Londres à proposer pour le cholestérol un nouvel agencement des quatre cycles et de la chaîne qui est aussitôt accepté par la communauté des chimistes, y compris par Windaus et Wieland (figure 8) [26].

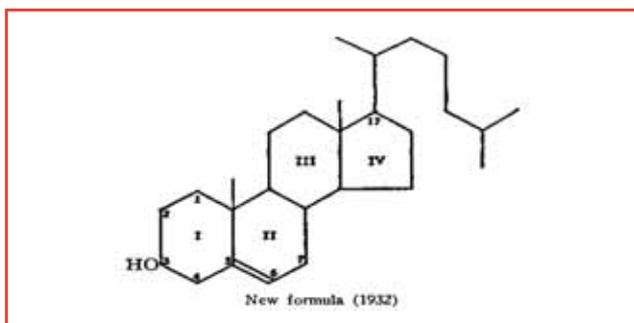


Figure 8 - Formule proposée en 1932 par Rosenheim et King pour le cholestérol.

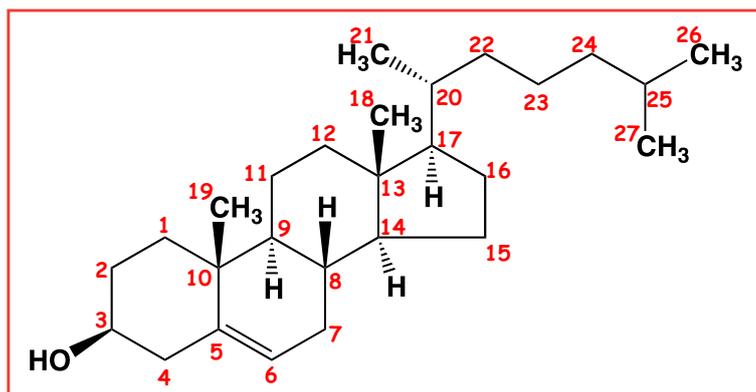


Figure 9 - Structure finale du cholestérol.

Vers la structure définitive du cholestérol

De la fin du XIX^e au milieu de XX^e siècle, une pléiade de chimistes a contribué à faire avancer nos connaissances sur la structure, en particulier sur la structure tridimensionnelle du cholestérol et des composés apparentés ou dérivés, en utilisant des méthodes et des approches variées : isolement et analyse structurale d'analogues naturels, modifications chimiques, analyse cristallographique et synthèse organique. De nombreux autres stérols sont isolés de différentes sources. Par des suites de réactions d'oxydation, réduction, déshydrogénation, déshydratation, les chimistes les transforment les uns dans les autres. En 1887, Charles Joseph Tanret isole l'ergostérol de l'ergot de seigle [27] et I.M. Heilbron et Windaus en étudient la constitution. En 1906, Windaus et ses collaborateurs isolent le stigmastérol et le sitostérol de la fève de Calabar [28], et en 1934, Heilbron isole le fucostérol d'algues [29]. Les recherches intenses menées par L. Ruzicka en 1933 et ses collaborateurs sur l'articulation *trans* des cycles II et III, sur la structure du lanostérol et la synthèse des hormones stéroïdes, androstérone et testostérone, font progresser les connaissances sur les structures et les relations entre ces composés [30-31]. À titre d'exemple, des corrélations avec les acides biliaires sont réalisées par une succession de modifications chimiques : l'acide déoxycholique est transformé en acide céto-12-cholanique qui, chauffé à 330 °C, forme du déhydronorcholène, puis déshydrogéné par Wieland et E. Dane en 1933 pour donner le méthylcholanthrène, dont Louis Fieser réalise la synthèse en 1935 [32-33]. De nombreux autres chimistes, dont J. Mauthner, R. Schönheimer et R. Tschesche, apportent une contribution

importante à ces travaux par des approches complémentaires. Le positionnement des deux méthyles directement liés au système polycyclique a été résolu facilement grâce au nombre restreint de possibilités.

Dorothy Crowfoot Hodgkin de l'Université d'Oxford, élève de Bernal et spécialisée en cristallographie de molécules complexes, publie en 1945 la structure cristalline de l'iodure de cholestérol [34]. Sir Derek Barton montre dès 1950 que les stéroïdes adoptent des conformations préférentielles avec les formes « *chaise* » ou « *bateau* » des cycles à six carbones et au cours de ces études, il jette les bases de l'analyse conformationnelle en chimie organique [35]. La synthèse totale du cholestérol publiée en 1951 par R.B. Woodward, simultanément à celle de John W. Cornforth et Sir Robert Robinson, établit sa structure de façon définitive et en précise la stéréochimie [36-37]. Enfin, par corrélation entre la semicarbazone du (+)citronellal et le produit d'ozonolyse et de pyrolyse du cholestérol, où seul le carbone en position 20 chiral est conservé, J.W. Cornforth détermine en 1954 la configuration absolue du cholestérol (figure 9) [38].

La structure définitive du cholestérol étant un objectif atteint au milieu du XX^e siècle, un nouvel intérêt s'est alors développé pour la connaissance de sa biosynthèse.

La synthèse biologique ou biosynthèse du cholestérol

La structure du cholestérol le classe dans la famille des terpénoïdes. Dès 1909, Otto Wallach avait proposé la règle isoprénique pour les terpénoïdes, c'est-à-dire leur construction à partir d'une unité en C₅, l'isoprène. Puis en 1926, Heilbron suggère que l'apport en squalène dans l'alimentation animale augmente la teneur en cholestérol des tissus [39]. Mais les travaux sur la biosynthèse du cholestérol ne commencent réellement qu'en 1937 avec d'une part les travaux de Rittenberg et Schoenheimer utilisant des isotopes stables pour montrer que sa formation implique l'assemblage de petites molécules, et ceux de Sonderhoff et Thomas d'autre part qui montrent que l'acide acétique est incorporé dans l'ergostérol [40-41]. Cinq années plus tard, en 1942, K. Bloch et Rittenberg établissent l'origine des 27 atomes de carbone du cholestérol à partir de l'acide acétique (CH₃-COOH) radiomarké [42]. Puis les années 1953-1956 vont voir paraître de nombreuses publications des équipes de K. Bloch et de J.W. Cornforth établissant la biosynthèse du squalène et son rôle comme précurseur ultérieurement transformé par de multiples cyclisations en lanostérol intermédiaire puis en cholestérol [43-44]. En 1957, K. Folkers de la société Merck découvre que l'acide mévalonique est l'élément de base de cette construction : celui-ci formé à partir de trois molécules d'acide acétique, puis après la perte d'un atome de carbone, est transformé en diphosphate d'isopentényle (IPP), unité isoprénique en C₅ [45].

Par la suite, grâce à des marquages radioactifs, Cornforth et Popjack établissent les étapes de la biosynthèse du cholestérol à partir de l'acide mévalonique *via* le squalène cyclisé en lanostérol et les processus stéréochimiques des réactions au cours de cette biosynthèse [46]. Bloch et ses collaborateurs transforment *in vivo* et *in vitro* le lanostérol en cholestérol [47]. Deux articles de synthèse, l'un de Bloch publié en 1965 [48] et l'autre de Cornforth en 1966 [49], décrivent précisément les étapes de la synthèse biologique du cholestérol. Depuis, l'acide mévalonique, précurseur des étapes précoces de la biosynthèse du cholestérol, est devenu une cible

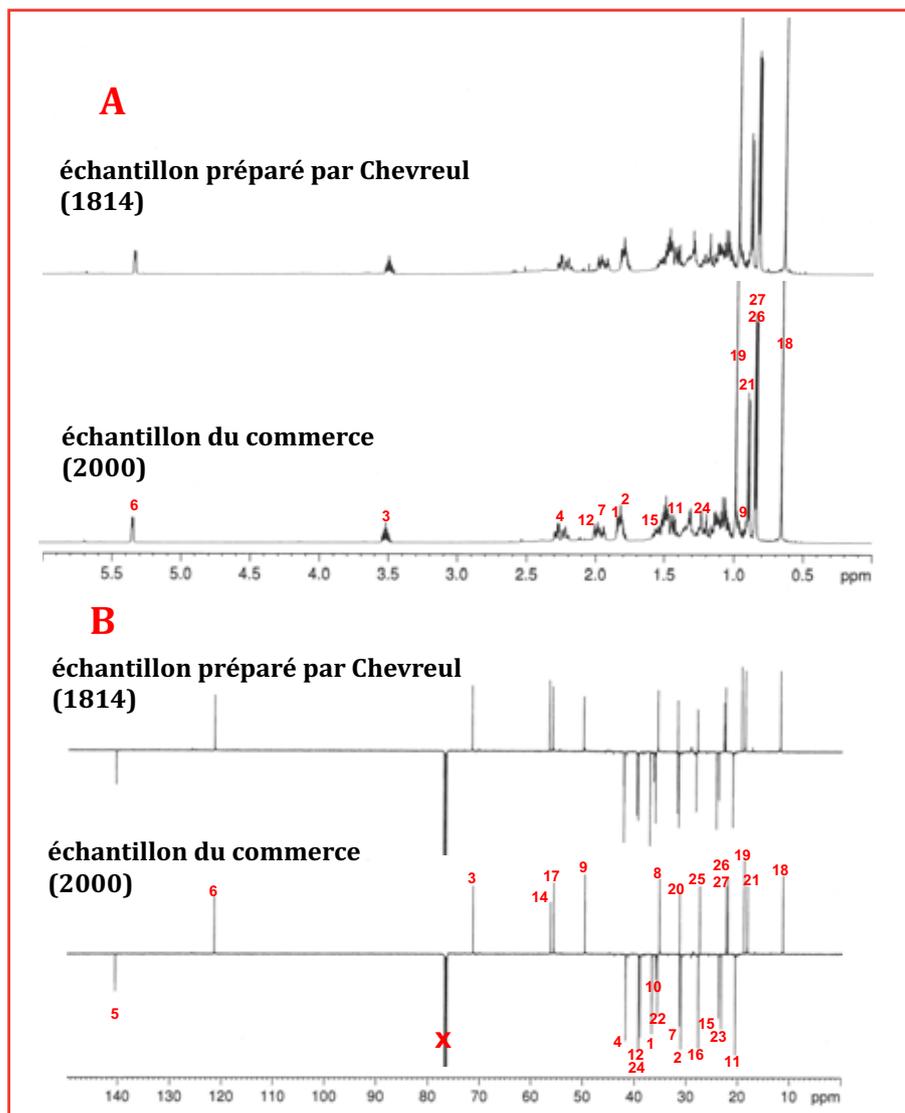


Figure 10 - Analyse par RMN de l'échantillon de Chevreul comparé à un échantillon moderne : **A)** spectres de RMN ^1H du cholestérol (CDCl_3 , 298 K, 600 MHz) ; **B)** spectres de RMN ^{13}C du cholestérol (CDCl_3 , 298 K, 150 MHz).

pharmacologique conduisant à l'utilisation des statines, inhibiteurs de sa biosynthèse et médicaments pour traiter les pathologies liées à l'excès de cholestérol.

Retour sur le passé

Nous connaissons maintenant la nature et la structure du cholestérol. Mais qu'en est-il de la qualité de la substance, la « *cholestérine* », que Chevreul a isolée fin 1814 par recristallisation dans l'éthanol de calculs biliaires et dont un échantillon a été conservé dans un flacon rodé au Laboratoire de chimie du Muséum, comme ceux des acides gras qu'il a isolés à cette époque ? Nous avons analysé cette substance par les méthodes de détermination structurale d'aujourd'hui, spectrométrie de masse et RMN. L'étape la plus délicate a été d'ouvrir le flacon, sans le briser. Les spectres obtenus sont identiques à ceux d'un échantillon pur du commerce contemporain (figure 10).

Ainsi, depuis les premiers essais de cristallisation du cholestérol vers 1750, mettant en évidence une substance particulière, jusqu'à la détermination de sa structure moléculaire, impliquant celle de sa configuration absolue dans les

années 1950, deux siècles se sont écoulés. Les recherches ont été menées par un nombre impressionnant de chimistes et elles ont été récompensées par plus de quinze prix Nobel, généralement de chimie, mais aussi de médecine, ce qui en fait la molécule la plus médaillée. Cette longue saga, qui va de l'isolement de la substance à son identification chimique, avec les controverses scientifiques qui l'ont accompagnée, est emblématique du long et patient cheminement suivi par les chimistes au cours des XIX^e et XX^e siècles pour l'obtention de substances naturelles pures, la détermination de leur structure moléculaire, leur synthèse totale et l'élucidation de leur biosynthèse. Comme le rappelle Javilliers dans le *Traité de chimie* de V. Grignard, cette détermination de structure a été hérissée de difficultés liées non seulement à sa complexité, mais aussi à l'inexistence jusqu'alors de composés de référence obtenus par la synthèse, à la multiplicité des stéréoisomères possibles et aux particularités de cristallisation de ces corps, ce qui a compliqué la résolution du problème de la position relative des quatre cycles.

Une autre saga, qui n'est ni moins riche en épisodes variés, ni moins impressionnante, est celle des propriétés biologiques et du rôle physiologique du cholestérol.

Pour en savoir plus

De façon générale, des informations très détaillées sont données dans les ouvrages suivants :

- Javillier M., Stérols et acides biliaires, in *Traité de Chimie organique*, V. Grignard, Tome XVI, Masson et Cie, Paris, **1949**.
- Fieser L.F., Fieser M., *Steroids*, Chapman & Hall, Londres, **1959**.
- Feltgen K., *Histoire du cholestérol*, Thèse d'exercice, Faculté de Médecine de l'Université de Rouen, **1993**.
- Barton D., Nakanishi K., *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Vol. 2, D.E. Cane (ed.), Elsevier, New York, **1999**.

Références

- [1] Chevreul M.-E., Recherches chimiques sur plusieurs corps gras, et plus particulièrement sur leurs combinaisons avec les alcalis. Chevreul. Premier mémoire (lu à l'Institut le 5 juillet 1813). Sur une substance nouvelle obtenue du savon de graisse de porc et de potasse, *Ann. Chim.*, **1813**, 88, p. 225.
- [2] Chevreul M.-E., Recherches chimiques sur plusieurs corps gras, et plus particulièrement sur leurs combinaisons avec les alcalis. Chevreul. Cinquième mémoire (lu à l'Institut le 19 septembre 1814). Des corps que l'on a appelés adipocire, c'est-à-dire de la substance cristallisée des calculs biliaires humains, du sperma-ceti et de la substance grasse des cadavres, *Ann. Chim.*, **1815**, 95, p. 5.
- [3] Chevreul M.-E., *Recherches sur les corps gras d'origine animale*, F.G. Levrault Ed., Paris, **1823**.
- [4] Macquer P.-J., *Dictionnaire de chimie*, P. Fr. Didot jeune, 2^e éd., Paris, **1778**, Vol. 2, p. 192.
- [5] Fourcroy A.-F., De la substance feuilletée et cristalline contenue dans les calculs biliaires et de la nature des concrétions cystiques cristallisées, *Ann. Chim.*, **1789**, 3, p. 242.
- [6] Gerhardt C., *Traité de Chimie organique*, Firmin Didot frères, Paris, **1854**, Tome 3, p. 735.
- [7] Berthelot M., Sur plusieurs alcools nouveaux, *Ann. Chim. et Phys.*, **1859**, 56, p. 51.

- [8] Reinitzer F., Beiträger zur Kenntniss des Cholesterins, *Monatsh.*, **1888**, 9, p. 421.
- [9] Windaus A., Resau C., Methyl-isohehexyl-keton, ein Abbau Produkt des Cholesterins (Zur Kenntnis des Cholesterins XVI), *Chem. Ber.*, **1913**, 46, p. 1246.
- [10] Diels O., Abderhalden E., Verber den Abbau des Cholesterins, *Chem. Ber.*, **1903**, 36, p. 3177.
- [11] Diels O., Abderhalden E., Zur Kenntniss des Cholesterins, *Chem. Ber.*, **1904**, 37, p. 3092.
- [12] Windaus A., Notizen über Cholesterin, *Chem. Ber.*, **1906**, 39, p. 518.
- [13] Wislicenus J., Moldenhauer W., Über das Cholesterindibromür, *Justus Liebigs Ann.*, **1868**, 146, p. 175.
- [14] Mauthner J., Neue Beiträge zur Kenntniss der Cholesterins, *Monatsh.*, **1906**, 27, p. 305.
- [15] Windaus A., Stein G., Über Cholesterin, *Chem. Ber.*, **1904**, 37, p. 3699.
- [16] Diels O., Linn K., Zur Kenntnis des Cholesterins, *Chem. Ber.*, **1908**, 41, p. 260 et p. 544.
- [17] Wieland H., Weil F.J., Untersuchungen über die Cholsäure. I. Mitteilung, *Z. Physiol. Chem.*, **1912**, 80, p. 287.
- [18] a) Windaus A., Neukirchen K., Die Umwandlung des Cholesterins in Cholensäure. Mitteilung über Cholesterin, *Chem. Ber.*, **1919**, 52, p. 1915; b) Windaus A., Nobel Lecture **1928**, www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1928/windaus-lecture.pdf.
- [19] a) Wieland H., Jacobi R., Die Synthese des Pseudo-cholestans aus Cholensäure, *Chem. Ber.*, **1926**, 59, p. 2064; b) Wieland H.O., Nobel Lecture **1927**, www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1927/wieland-lecture.pdf.
- [20] Diels O., Gädke W., Über die Bildung von Chrysen bei der Dehydrierung des Cholesterins, *Chem. Ber.*, **1927**, 60, p. 140.
- [21] Diels O., Gädke W., Körding P., Über die Dehydrierung des Cholesterins, *Liebigs Ann.*, **1927**, 459, p. 1.
- [22] Bergmann E., Hillmann H., γ -Methyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren, *Chem. Ber.*, **1933**, 66, p. 1302.
- [23] Haper S.H., Kon G.A.R., Ruzicka F.C.J., Syntheses of polycyclic compounds related to the sterols. Part 11. Diels's hydrocarbon C₁₈H₁₆, *J. Chem. Soc.*, **1934**, p. 124.
- [24] a) Bernal J.D., Crystal structures of vitamin D and related compounds, *Nature*, **1932**, 129, p. 277; b) Bernal J.D., Carbon skeleton of the sterols, *Chem. Ind.*, **1932**, 51, p. 466.
- [25] Butenandt A., Chemical constitution of the follicular and testicular hormones, *Nature*, **1932**, 130, p. 238.
- [26] Rosenheim O., King H., The ring-system of sterols and bile acids, *Chem. Ind.*, **1932**, 51, p. 464; b) Rosenheim O., King H., The ring-system of sterols and bile acids, *Nature*, **1932**, 130, p. 315.
- [27] Tanret C., Sur un nouveau principe immédiat de l'ergot de seigle, l'ergosterine, *C.R. Acad. Sci.*, **1889**, 108, p. 98.
- [28] Windaus A., Hauth A., Über Stigmasterin, ein neues Phytosterin aus Calabar-Bohnen, *Chem. Ber.*, **1906**, 39, p. 4378.
- [29] Heilbron I.M., Phipers R.F., Wright H.R., The chemistry of the algæ. Part I. The algal sterol fucosterol, *J. Chem. Soc.*, **1934**, p. 1572.
- [30] Ruzicka L., Thomann G., Polyterpene und polyterpenoide LXXIX. Zur Konstitution des Cholesterins und der Gallensäuren, *Helv. Chim. Acta*, **1933**, 16, p. 216.
- [31] Ruzicka L., Furter M., Thomann G., Polyterpene und Polyterpenoide LXXXII. Zur Stereochemie der Ringsysteme des Cholesterins und des Pseudocholestans, *Helv. Chim. Acta*, **1933**, 16, p. 327.
- [32] Wieland H., Dane E., Methylcholentrene, a degradation product of deoxycholic acid, *Z. Physiol. Chem.*, **1933**, 219, p. 240.
- [33] Fieser L.F., Seligman A.M., The synthesis of methylcholanthrene, *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57, p. 228 et 942.
- [34] Carlisle C.H., Crowfoot N.D., The crystal structure of cholesteryl iodide, *Proc. R. Soc. London A*, **1945**, 184, p. 64.
- [35] a) Barton D.H.R., Miller E., Stereochemistry of the cholesterol dichlorides, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1950**, 72, p. 370; b) Barton D.H.R., Miller E., Stereochemistry of the cholesterol dibromides, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1950**, 72, p. 1066; c) Barton D.H.R., Rosenfelder W.J.E., The stereochemistry of the steroids. IV. The concept of equatorial and polar bonds, *J. Chem. Soc.*, **1951**, p. 1048.
- [36] Woodward R.B., Sondheimer F., Taub D., The total synthesis of cholesterol, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1951**, 73, p. 3548.
- [37] Cardwell M.E., Cornforth J.W., Duff S.R., Holtermann H., Robinson R., Total synthesis of androgenic hormones, *Chem. Ind.*, **1951**, p. 389.
- [38] Cornforth J.W., Youhotsky I., Popják G., Absolute configuration of cholesterol, *Nature*, **1954**, 173, p. 536.
- [39] Heilbron I.M., Kamm E.D., Owens W.M., The unsaponifiable matter from the oils of Elasmobranch family. I. A contribution to the study of squalene, *J. Chem. Soc.*, **1926**, p. 1630.
- [40] Schoenheimer R., Rittenberg D., Deuterium as an indicator in the study of intermediary metabolism. XI. Further studies on the biological uptake of deuterium into organic substances, with special reference to fat and cholesterol formation, *J. Biol. Chem.*, **1937**, 121, p. 235.
- [41] Sonderhoff R., Thomas H., Die Enzymatische Dehydrierung der Trideutero-essigsäure, *Liebigs Ann. Chem.*, **1937**, 530, p. 195.
- [42] Bloch K., Rittenberg D., On the utilization of acetic acid for cholesterol formation, *J. Biol. Chem.*, **1942**, 145, p. 625.
- [43] a) Langdon R.G., Bloch K., The biosynthesis of squalene, *J. Biol. Chem.*, **1953**, 200, p. 129; b) Langdon R.G., Bloch K., The utilization of squalene in the biosynthesis of cholesterol, *J. Biol. Chem.*, **1953**, 200, p. 135; c) Woodward R.B., Bloch K., The cyclisation of squalene in cholesterol biosynthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, p. 2023.
- [44] a) Cornforth J.W., Hunter G.D., Popják G., Studies of cholesterol biosynthesis. 2. Distribution of acetate carbon in the ring structure, *Biochem J.*, **1953**, 54, p. 597; b) Cornforth J.W., Popják G., Studies on the biosynthesis of cholesterol. 3. Distribution of ¹⁴C in squalene biosynthesized from [Me-¹⁴C] acetate, *Biochem J.*, **1954**, 58, p. 403.
- [45] Wolf D.E., Hoffman C.H., Aldrich P.E., Skegg H.R., Wright L.D., Folkers K., β -hydroxy- β -methyl δ -valerolactone (divalonic acid), a new biological factor, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, p. 4499.
- [46] Cornforth J.W., Cornforth R.H., Popják G., Youhotsky Gore I., Studies on the biosynthesis of cholesterol. 5. Biosynthesis of squalene from DL-3-hydroxy-3-methyl-[2-¹⁴C]pentano-5-lactone, *Biochem J.*, **1958**, 69, p. 146.
- [47] a) Schneider P.B., Clayton R.B., Bloch K., Synthesis of lanosterol in vivo, *J. Biol. Chem.*, **1957**, 224, p. 175; b) Tchen T.T., Bloch K., On the conversion of squalene to lanosterol in vitro, *J. Biol. Chem.*, **1957**, 226, p. 921; c) Tchen T.T., Bloch K., On the mechanism of enzymatic cyclization of squalene, *J. Biol. Chem.*, **1957**, 226, p. 931; d) Rilling H., Tchen T.T., Bloch K., On the mechanism of squalene biogenesis, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1958**, 44, p. 167; e) Bloch K., Chaykin S., Phillips A.H., de Waard A., Mevalonic acid pyrophosphate and isopentenylpyrophosphate, *J. Biol. Chem.*, **1959**, 234, p. 2595.
- [48] Bloch K., The biological synthesis of cholesterol, *Science*, **1965**, 150, p. 19.
- [49] Popják G., Cornforth J.W., Substrate stereochemistry in squalene biosynthesis, *Biochem J.*, **1966**, 101, p. 553.



Bernard Bodo

est professeur émérite au Muséum national d'histoire naturelle, Paris*.

* Laboratoire de chimie, Muséum national d'histoire naturelle, UMR CNRS 7245, 63 rue Buffon, F-75005 Paris.
Courriel : bodo@mnhn.fr



l'actualité chimique



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>

23-24 septembre 2015

Journées de formation sur la durabilité des polymères

Aubière

• www.cnep-ubp.com/index.php/formation2015-2

23-24 septembre 2015

Stabilité et formulation des protéines et des peptides

Romainville

• www.adebiotech.org



27-30 septembre 2015

13th Euro Fed lipid congress

Florence (Italie)

• www.eurofedlipid.org/meetings/florence2015

27 septembre-1^{er} octobre 2015

ECCE 10 + ECAB 3 + EPIC 5 Chemical and biochemical engineering

Nice

• www.ecce2015.eu

1^{er} octobre 2015

Soirée After-Chem de la SCF-Languedoc-Roussillon

Montpellier

• camille.oger@umontpellier.fr



4-7 octobre 2015

2nd EuGSC

EuCheMS congress on green and sustainable chemistry

Lisbonne (Portugal)

• <http://web.ist.utl.pt/jnlopes/2EUGSC/Welcome.html>



6-7 octobre 2015

PEM2

International symposium for photo- and electromolecular machines

Toulouse

• <http://pem2.net>

7-11 octobre 2015

YoungChem 2015

13th International congress of young chemists

Cracovie (Pologne)

• <http://youngchem.com>

12-14 octobre 2015

JMJC 2015

3^e Journées méditerranéennes des jeunes chercheurs

Montpellier

• <http://jmjc2015.wix.com/3rd-ed>



12-16 octobre 2015

SPIC 2015

Science et technologie des systèmes pi-conjugués

Angers

• <http://spic2015.sciencesconf.org>

13-16 octobre 2015

EuroFoodChem XVIII

Madrid (Espagne)

• www.eurofoodchemxviiiimadrid2015.com



14-17 octobre 2015

ICHS 2015

6th International conference on hydrogen safety

Tokyo (Japon)

• www.fch-ju.eu/event/6th-international-conference-hydrogen-safety-2015-0

16 octobre 2015

The expanding toolbox of medicinal chemistry

From chemical biology to clinical applications

Dijon

• www.sct-dmccb2015.org



19-22 octobre 2015

EPNOE 2015

4th International polysaccharide conference

Varsovie (Pologne)

• <http://epnoe2015.ibwch.lodz.pl>

19-23 octobre 2015

16^e JFJPC

Journées francophones des jeunes physico-chimistes

Gerone (Espagne)

• www.divcp.fr



21-22 octobre 2015

5th Carbon dioxide utilisation summit

Dresde (Allemagne)

• www.wplgroup.com/aci/conferences/eu-cco5.asp

21-23 octobre 2015

FROST 5

5th Conference on frontiers in organic synthesis technology

Budapest (Hongrie)

• www.frostconferences.com

21-23 octobre 2015

10th International Frumkin symposium on electrochemistry

Moscou (Russie)

• <http://frumkinsymp.ru>

22 octobre 2015

Organometallic chemistry symposium

Paris

• http://albanmoyeux.free.fr/G.%20Cahiez%20Research%20Group/?page_id=64&lang=en

25-28 octobre 2015

11th GERLI lipidomics meeting

Lipids in agronomy, health and disease

Strasbourg

• www.gerli.com

27-30 octobre 2015

63^e Congrès de l'Union des professeurs de physique et de chimie (UdPPC)

La Rochelle

• www.udppc.asso.fr

18 novembre 2015

Chimie et changement climatique

Paris

Dans le cadre des colloques « Chimie et... » à la Maison de la Chimie.

• <http://actions.maisondelachimie.com/index-p-colloque-i-31.html>



18-19 novembre 2015

Rendez-vous Carnot 2015

Le RV de la R&D pour les entreprises

Paris

• www.convention-affaires.com/EMAIL/CARNOT/2015/Email_1.html

23-26 novembre 2015

GFP'15

44^e Colloque national du Groupe Français des Polymères

Luxembourg (Grand-Duché de Luxembourg)

• www.gfp.asso.fr/events/44eme-colloque-national-du-groupe-francais-detudes-et-dapplications-des-polymeres-gfp

27 novembre 2015

Journée Grand-Sud-Ouest

Montpellier

Journée de la section régionale SCF Midi-Pyrénées, organisée avec la Société de Chimie Catalane.

• <http://gso2015-scf-scq.sciencesconf.org>



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

Élections au Conseil d'administration

Pour rappel, le vote pour l'élection des douze administrateurs de la mandature 2015-2018 du Conseil d'administration sera ouvert du **15 octobre**, date à laquelle le matériel de vote parviendra aux adhérents, au **9 novembre 2015**, date à laquelle le vote sera également possible jusqu'à 10 h 30 au siège social (250 rue Saint-Jacques, Paris 5^e). Le dépouillement du vote aura lieu le même jour à partir de 10 h 30.

Toutes les informations concernant cet acte essentiel de la vie de notre association sont disponibles à la page « Mon compte » des adhérents et seront relayées dans les prochaines éditions de la lettre bimensuelle *SCF Info en ligne*.

Sixième séminaire SCF

La prochaine édition du forum annuel du Conseil d'administration et des responsables d'entités de la SCF se tiendra les **30 novembre et 1^{er} décembre**. Précédée du vote du Bureau national par le nouveau Conseil, elle réunira donc les mandatures 2012-2015 et 2015-2018. Ce sixième séminaire devra consolider les actions entreprises depuis le début de cette année qui visent à accroître le nombre d'adhérents, parachever la structuration de différentes entités, poursuivre le dialogue entre les divisions scientifiques et les groupes thématiques accueillis à la SCF, et approfondir les relations avec d'autres sociétés savantes françaises, ainsi que l'EuCheMS et l'IUPAC.

Tout adhérent à la SCF peut transmettre ses remarques et propositions aux entités (divisions scientifiques, groupes thématiques, sections régionales, clubs de jeunes sociétaires associés, réseau des jeunes chimistes RJ-SCF) comme au Bureau national, si possible **avant le 15 octobre 2015**.

Appel à propositions pour les Membres distingués 2015

Nous rappelons que le Conseil d'administration attribue le titre de « Membre distingué » à une personne qui a fait preuve d'excellence dans le domaine de la chimie et a contribué à son expansion dans les domaines de la recherche, de l'enseignement, de l'industrie. Ce titre, qui concerne des adhérents âgés de plus de 45 ans, est attribué après propositions émanant des divisions scientifiques et sections régionales de la SCF, examen par le Bureau de la SCF et validation par le Conseil d'administration.

Le titre de « Membre distingué junior » sera également décerné, mais pour une durée de cinq ans, à des candidats de moins de 45 ans qui doivent prouver avoir été le leader d'une entité de recherche indépendante pendant au moins trois ans et auteur de faits scientifiques remarquables. Dans les deux cas, une participation notable aux activités de la SCF sera également considérée.

Les modalités d'attribution de ces titres et les listes de membres distingués des promotions 2013 et 2014 sont disponibles à la page « Mon compte ».

Les membres de la SCF sont invités à transmettre **dès à présent** leurs propositions à leur section régionale et/ou division principale de rattachement. Après discussions internes, les entités communiqueront leurs propositions au Bureau national **avant le 15 octobre 2015**. Celui-ci arrêtera la liste des 35 promus (dont 15 membres distingués junior) pour l'année 2015 qui sera soumise à l'approbation du nouveau Conseil d'administration.

Le Bureau de la SCF

Grands Prix SCF 2015

Prix Joseph-Achille Le Bel



• Serge Cosnier

Après une thèse de 3^e cycle en chimie organique à Toulouse dans le laboratoire du professeur Armand Lattes, Serge Cosnier a orienté ses recherches dans le domaine de l'électrochimie, principalement à l'interface avec la biologie, à l'Université de Grenoble. Le domaine de recherche qu'il a initié et développé à Grenoble est considérable : bioélectrochimie, biocapteurs (électrodes à enzymes, biopuces, capteurs à protéines et ADN, immunocapteurs et aptocapteurs), biomimétisme électrochimique, bioréacteurs électrochimiques et bioconversion d'énergie (biopiles, piles abiotiques). Ses principaux intérêts de recherche portent sur l'immobilisation de biomolécules et leur connexion. Il a ainsi développé des matériaux d'électrodes organiques ou inorganiques

nanostructurés à base de nanotubes de carbone, de graphène, et est un leader international dans le domaine des polymères fonctionnalisés électrogénérés appliqués à la bioélectrochimie.

Directeur du Département de chimie moléculaire à Grenoble, il a récemment développé un nouvel axe de recherche sur la production d'énergie électrique par conversion électro-enzymatique avec comme but l'implantation *in vivo* de biopiles. Avec ses collègues hospitaliers (P. Cinquin), ils ont été les premiers au monde à implanter une biopile enzymatique dans un animal vivant qui fonctionne avec le glucose et l'oxygène contenus dans les fluides extracellulaires. Son équipe a également développé et breveté un nouveau mode de fabrication de bioélectrodes à partir de la compression d'enzymes et de nanotubes de carbone, permettant la connexion électrique directe des enzymes et le design de supercondensateurs enzymatiques. Ce sont les biopiles à glucose les plus puissantes à ce jour. L'impact sociétal potentiel de telles biopiles est considérable.

Ses travaux sont reconnus internationalement. Il a été nommé avec ses co-inventeurs (P. Cinquin, F. Giroud, C. Gondran) par l'Office européen des brevets comme l'un des trois finalistes pour le Prix de l'inventeur européen dans la catégorie « Recherche » (2014). Il a reçu en 2009 le « Katsumi Niki Prize for Bioelectrochemistry » de l'International Society of Electrochemistry (ISE) et a été nommé « Fellow » de l'ISE en 2010 pour ses importantes contributions en électrochimie. Enfin, il a été élu membre de l'Academia Europaea en 2013.

Serge Cosnier a fortement contribué au développement de la bioélectrochimie en France en étant secrétaire puis président du Groupe Français de Bioélectrochimie (2001-2014). Il a également créé et dirigé deux GDR-CNRS, un GDRI-CNRS France-Chine et un PICS-CNRS France-Israël. Auteur de 300 publications (9 054 citations, 14 publications citées plus de 100 fois avec un facteur h de 52), 13 brevets, 2 livres, il a donné une centaine de conférences dans des congrès nationaux et internationaux.

Le Prix Achille Le Bel lui est décerné pour ses découvertes remarquables en bioélectrochimie.

Prix Pierre Süe



• Daniel Lincot

Directeur de l'IRDEP (Institut de recherche et développement sur l'énergie photovoltaïque, UMR EDF-CNRS-Chimie ParisTech), Daniel Lincot

est également directeur scientifique de l'IPVF (Institut Photovoltaïque Île-de-France) créé en 2013 dans le cadre du programme des « investissements d'avenir » en tant qu'Institut d'excellence sur les énergies décarbonées (IEED) et auquel participe l'IRDEP. Les partenaires industriels fondateurs de l'IPVF sont EDF, Total, Air Liquide, Horiba Jobin et Yvon et Riber, tandis que le CNRS et l'École polytechnique représentent les partenaires académiques.

Après une thèse d'état sur la photo-électrochimie des semi-conducteurs, Daniel Lincot s'est intéressé au rôle des interfaces dans les processus de transfert de charge. Il s'appuiera ensuite sur cette expertise pour l'élaboration de couches minces semi-conductrices de sulfures, de séléniures et d'oxydes métalliques utilisables au sein de cellules solaires en couches minces, et alternatives à bas coût aux procédés classiques de dépôt sous vide. Il s'implique activement pour leur introduction au niveau industriel. EDF, le CNRS et l'Ademe lui permettent de développer cette technologie d'électrolyse dans le cadre du projet CISEL (diséléniure de cuivre et d'indium par électrolyse), avant que la décision soit prise de créer en 2003 un laboratoire commun au sein de EDF R&D Chatou, puis de l'IRDEP en 2005. Il s'en suivra la création, en 2009, d'une start-up, Nexcis, qui comptait 80 personnes fin 2014 et se positionnait en leader mondial de cette technologie de rupture, mais qui doit traverser aujourd'hui la « vallée de la mort » des entreprises innovantes, en faisant face à de graves difficultés de financements pour engager la phase industrielle.

Daniel Lincot allie une compétence scientifique de tout premier plan dans le domaine des matériaux pour l'énergie, comme en témoigne sa remarquable production scientifique (253 publications et articles d'ouvrages, 26 brevets, 153 conférences et séminaires invités ; 7 500 citations, facteur h de 44), mais également des capacités de structuration de la communauté exceptionnelles. Il a reçu différents prix – Médaille d'argent du CNRS (2004), Médaille Charles

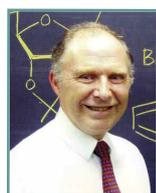
Eichner de la Société Française de Métallurgie et de Matériaux (2011), Prix Scientifique du pôle de compétitivité DERBI (2011), Prix de l'Electrochemical Society (2013) – qui démontrent sa reconnaissance aux plans national et international.

Le prix Pierre Süe lui est décerné pour sa contribution remarquable au développement des recherches sur le photovoltaïque*.

* Voir Lincot D., L'énergie photovoltaïque : les responsabilités nouvelles de la chimie !, *L'Act. Chim.*, 2011, 353-354, p. 52.

Prix binationaux 2015

Prix franco-britannique



• William B. Motherwell

Professeur émérite à l'University College de Londres, ce spécialiste en chimie organique a entretenu tout au long de sa carrière d'étroites

relations avec la France. Accompagnant Derek Barton lorsque ce dernier a rejoint l'ICSN, il y fut chargé de recherche CNRS pendant six ans et a par la suite fait plusieurs visites en France (Paris, Orsay, Rouen et Bordeaux). Son expertise est fréquemment sollicitée par les institutions françaises ; il a par exemple été membre du Conseil scientifique de l'Institut de chimie du CNRS.

William Motherwell a développé de nombreuses réactions originales, en particulier en utilisant des réactifs radicalaires contrôlables ainsi que des composés organométalliques réactifs comme des complexes carbéniques. Il a également développé de nouveaux réactifs, les plus notables étant ceux permettant des réactions de fluoration sélectives. Un grand nombre de ses projets ont trouvé des applications dans le domaine de la synthèse et de la modification de composés naturels ou de composés biologiquement actifs, le conduisant à de fortes interactions avec le secteur industriel.

Sa production scientifique est remarquable (plus de 200 publications), montrant la grande diversité des questions abordées pour résoudre de façon originale des problèmes de synthèse organique. Il a donné près de 160 conférences et séminaires un peu partout dans le monde.

Le Prix franco-britannique lui est décerné pour ses découvertes remarquables dans le domaine de la synthèse organique et leurs retombées dans le domaine pharmaceutique, ainsi que pour son implication dans la vie de la communauté scientifique française.

Prix franco-italien



• Maurizio Prato

Après une formation et un début de carrière en chimie organique à l'Université de Padoue, le professeur Maurizio Prato a effectué des

séjours aux États-Unis (Yale University puis Santa Barbara) avant sa nomination à l'Université de Trieste en 1992.

Maurizio Prato est un chimiste de très haut niveau, internationalement reconnu pour ses travaux sur les nanomatériaux à base de carbone : fullerènes, nanotubes de carbones, graphène. Il a été un pionnier dans de nombreux domaines dans lesquels les matériaux carbonés originaux qu'il a préparés par fonctionnalisation chimique contrôlée ont eu des applications (chimie des matériaux, vectorisation, conversion de l'énergie solaire...). Il n'est pas fréquent de voir des chimistes de synthèse contemporains ayant donné leur nom à une réaction et c'est le cas ici avec la réaction dite « de Prato » qui permet la fonctionnalisation de nanostructures carbonées par cyclo-addition d'ylure d'azométhane.

Maurizio Prato a été honoré par de nombreux prix et récompenses en Italie, Espagne et Corée, et au niveau européen : membre d'Académies, EuCheMS Lecture, Prix Blaise Pascal, ERC Grant.

Il a eu de nombreuses collaborations avec des laboratoires français qui se sont traduites notamment par des séjours à l'ENS Paris et à l'ISIS à Strasbourg, donnant lieu à des publications communes. Internationalement reconnu, Maurizio Prato fait partie des chimistes les plus cités dans le monde (550 articles, 35 000 citations, facteur h de 92).

Le Prix franco-italien lui est décerné pour ses découvertes remarquables et sa renommée internationale dans le domaine des nanomatériaux à base de carbone et les coopérations actives qu'il a établies avec des chimistes français.

Prix franco-polonais



• Karol Grela

Karol Grela a effectué toute sa carrière à l'Institut de chimie organique de Varsovie, où il est actuellement professeur et directeur du

Laboratoire de synthèse organométallique. C'est l'un des chimistes européens les plus en vue dans le domaine de la métathèse des oléfines. Il doit sa renommée internationale au développement de nouveaux catalyseurs de

métathèse des oléfines où le ruthénium est complexé par un carbène chélatant. Les propriétés électroniques des complexes et donc leur réactivité sont modulées par des substituants comme un nitro-aromatique. Des ligands bis-chélatants ont été introduits, assurant une stabilité plus grande du complexe précurseur qui engendre l'espèce catalytique active. Il a aussi développé des complexes associant aux propriétés catalytiques des propriétés tensio-actives pour réaliser des réactions de métathèse dans l'eau. Les réactions sont ainsi plus efficaces qu'avec les catalyseurs classiques de type Grubbs ou Grubbs-Hoveyda. Des catalyseurs brevetés de métathèse portent le nom de catalyseur de Grela et sont commercialisés (Degussa, Umicore AG). Karol Grela a mené de très nombreuses collaborations avec des industriels européens et a créé sa propre société, Apeiron. Ses concepts ont également fait l'objet de développement par des industriels. De nombreux produits naturels ont été synthétisés grâce à ces nouveaux catalyseurs par des universitaires et des compagnies pharmaceutiques.

Auteur de 129 publications dans des journaux de très grande qualité, 3 chapitres de livres avec 4 000 citations et un facteur h de 34, 13 brevets, il a donné 86 conférences dans des congrès internationaux et dans des universités à l'étranger.

Karol Grela a développé des interactions fortes avec des laboratoires français à Toulouse et à Rennes et collabore également avec IFP Énergies nouvelles.

Le Prix franco-polonais lui est décerné pour ses découvertes remarquables sur les catalyseurs pour la métathèse des oléfines et sa renommée internationale dans ce domaine, ainsi que pour les coopérations dynamiques établies avec des chimistes français.

Prix des divisions 2015

Chimie industrielle



Prix DCI • Olivier Guerret

Polytechnicien, Olivier Guerret s'est orienté vers la chimie, effectuant une thèse à Toulouse dans le laboratoire de Guy Bertrand. Après quelques années au sein de Elf Atochem (devenue Arkema), où il a exercé dans différents centres de recherche, développant notamment des travaux dans le domaine de la

polymérisation radicalaire contrôlée, il a pris ensuite le poste de directeur recherche de Coatex, filiale du groupe. Il démissionne en 2013 pour participer à la création de M2i Life Science, dont il est à ce jour vice-président Recherche et Opérations, via la reprise d'un centre de recherche sur le bassin de Lacq et d'une usine de chimie fine (GMP) située à Salin de Giraud, initiant un programme intensif de développement de nouveaux produits en chimie pharmaceutique et en biocontrôle, avec la mise au point et la commercialisation de nouvelles phéromones apaisantes pour animaux, limitant le recours systématique aux calmants médicamenteux. L'application vise les animaux domestiques mais aussi d'élevage en substituant les médicaments de synthèse avant l'abattage. La cible concerne la phéromone mammaire 2MB2 qui est associée à d'autres molécules mammaires telles que squalène et acide gras. L'invention a consisté à synthétiser des acétals en combinant le 2MB2 avec des alkyls glycérols (AKG), eux-mêmes présents dans le lait. Cette réaction équilibrée conduit au relargage contrôlé du 2MB2, permettant d'avoir une dispersion homogène dans l'atmosphère de la phéromone et des acides gras. Cette invention a été brevetée et industrialisée pour le compte d'un grand partenaire vétérinaire – 15 tonnes seront produites en 2015, l'objectif étant d'atteindre 100 t/an. Le CA 2015 de 872 k€ devrait doubler d'ici 2020.



Prix Félix Trombe • Blanchard Nitoumbi

Né à Brazzaville au Congo, où il obtient son baccalauréat, Blanchard Nitoumbi émigre en Algérie pour être diplômé de l'Institut national d'Hydrocarbures et de la Chimie (1986), se destinant à une carrière dans l'industrie pétrolière. Puis il se rend à Reims pour s'inscrire au DESS d'analyse de traitement de surface. Cette formation lui a ouvert de nouveaux horizons et après quelques années au sein de la SNMC (1987-1999, société de métallisation de céramiques aujourd'hui disparue), il a pu compléter des compétences en R & D, informatique, qualité, HSE... et a décidé de créer sa propre entreprise. Ainsi est née en 2001 à Chelles la société BENITIS, spécialisée dans les traitements de surface (des petites pièces jusqu'à des modules de 8 m) par projection thermique et peinture, pour l'aérospatiale, l'aéronautique, la défense, l'électronique, le médical...

(contrats avec Safran pour des pièces d'Airbus, avec SNECMA pour des traitements de moteurs de satellites ; revêtements de prothèses chirurgicales...). Aujourd'hui, cette société, qui a ouvert un second site à Avallon, compte 23 salariés et réalise un chiffre d'affaires de 1,8 M€.

Ce prix, décerné par la division de Chimie industrielle (DCI) et des groupes qui lui sont associés, lui est attribué pour son esprit d'entreprise remarquable qui a conduit à la création de deux sites industriels et pour son aptitude à avoir développé des partenariats avec des industriels de premier plan dans des domaines technologiques de pointe.

Jean-François Gérard, président de l'European Polymer Federation



Jean-François Gérard, professeur à l'Institut National des Sciences Appliquées de Lyon/ Université de Lyon, actuel président de la

division Chimie des polymères et matériaux de la SCF et du GFP (Groupe français d'études et d'applications des polymères), a été élu en février dernier président de l'European Polymer Federation (EPF) pour la période 2015-2017. L'EPF fédère 25 sociétés savantes consacrant leurs activités à la chimie macromoléculaire, aux procédés de synthèse, d'élaboration et de mise en forme, aux propriétés des matériaux polymères en Europe et au-delà puisque des pays comme Israël, la Suisse, l'Ukraine... y participent. Porteur de l'organisation de la conférence EPF 2017 (2-7 juillet 2017), qui devrait rassembler à Lyon plus de 1 500 participants, l'objectif du nouveau président est de déployer à l'échelle européenne les activités de la division française : ateliers et workshops sur les travaux et technologies émergentes, écoles d'été, conférence annuelle des jeunes chercheurs, construction d'une feuille de route stratégique sur les champs de la recherche, de la formation et des développements industriels.

Raymond Hamelin (1929-2015)



Le professeur Raymond Hamelin nous a quittés le 3 août dernier. Il avait été rédacteur en chef de la revue de 1993 à 1995. Nous exprimons nos sincères condoléances à ses proches.

Les catalyseurs de réduction du CO₂

Avec des émissions croissantes, qui dépassent désormais les 30 Gt/an, le CO₂ d'origine anthropogénique contribue au réchauffement climatique. Dans ce contexte, plusieurs stratégies de réduction de ces émissions doivent être développées avec, par exemple, le recyclage du CO₂ en carburants ou composés chimiques, de manière à fermer le cycle du carbone [1-2]. Historiquement, ces deux segments industriels sont dominés par l'utilisation de ressources carbonées fossiles, telles que les hydrocarbures, le gaz naturel et le charbon, qui couvrent 80 % des besoins énergétiques mondiaux et fournissent 95 % des produits de la chimie organique industrielle. L'utilisation du CO₂ comme source de carbone pour la production de carburants ou de composés chimiques nécessite la mise au point de nouvelles transformations au cours desquelles la molécule de CO₂ serait réduite, c'est-à-dire convertie en composés possédant un taux d'oxygène inférieur (degré d'oxydation du carbone $\leq +III$). À titre d'exemple, la réduction du CO₂ en présence de protons conduit successivement à la formation de l'acide formique (HC^{+I}O₂H), du formaldéhyde (H₂C⁰O), du méthanol (C^{-I}H₃OH) et du méthane (C^{-IV}H₄). Cette stratégie appelle ainsi des catalyseurs performants, pouvant synchroniser la rupture de liaisons C=O et C-O avec la formation de liaisons C-H et O-H, dans le but d'accélérer les réactions de transformation du CO₂ tout en abaissant les températures et pressions de travail et en assurant la sélectivité des produits formés.

L'objectif de cette fiche est d'esquisser un portrait des propriétés requises pour un catalyseur de réduction du CO₂. Les composés des métaux de transition, sous la forme de complexes moléculaires ou de matériaux inorganiques, sont des candidats de choix pour promouvoir la réduction catalytique du CO₂, du fait de leur capacité à coordonner et activer plusieurs substrats dans la même sphère de coordination et de la stabilité des ions métalliques dans des degrés d'oxydation variés. Les catalyseurs métalliques dominent ainsi largement la recherche de nouveaux catalyseurs de réduction du CO₂.

Hydrogénation catalytique du CO₂

La réduction du CO₂ peut prendre plusieurs formes, selon qu'elle est envisagée par un processus électrochimique ou promue par un réducteur chimique tel que le dihydrogène (figure 1). Ce dernier est un réducteur de choix pour la conversion du CO₂ car il présente des bilans thermodynamiques équilibrés pour la formation d'acide formique et de méthanol (figure 2) [3]. S'il est actuellement produit industriellement par réformage du méthane, H₂ pourrait être obtenu dans un futur proche à un coût compétitif par électrolyse de l'eau, et ainsi fournir une source d'énergie chimique décarbonée pour la conversion du CO₂. Le rôle du catalyseur de réduction est d'assurer que les conditions réactionnelles permettent de rester au plus proche du bilan enthalpique de la réaction globale, afin d'éviter le passage par des états intermédiaires ou des états de transition de haute énergie. Un mécanisme très simplifié pour l'hydrogénation du CO₂ repose sur la rupture successive des liaisons C-O du CO₂ par des hydrures métalliques (possédant une liaison métal-H), de manière à produire des composés réduits du CO₂ possédant des liaisons C-H (figure 2) [3]. Le catalyseur peut être alors régénéré sous la forme d'hydrures métalliques (métal-H) par réduction de l'oxyde (métal-O) avec le dihydrogène. Ainsi, le choix du catalyseur est fortement guidé par des ions métalliques permettant de promouvoir les deux étapes d'échanges C-H/C-O et H-H/H-O avec des bilans enthalpiques proches de zéro. Les réactions d'hydrogénation du CO₂ sont équilibrées et le remplacement d'une liaison C-O dans le CO₂ par une liaison C-H permet de dégager une enthalpie moyenne de - 65 kJ/mol. Il est donc nécessaire que le métal choisi présente une différence entre les énergies de dissociation des liaisons métal-H et métal-O du même ordre de grandeur (< 80 kJ/mol). Par exemple, le zinc ($\Delta H(Zn-O/Zn-H) = 198$ kJ/mol) et l'ytterbium ($\Delta H(Yb-O/Yb-H) = 240$ kJ/mol) sont des métaux trop durs pour promouvoir l'hydrogénation du CO₂ du fait de la trop grande stabilité des liaisons Zn-O et Yb-O. En revanche, le cuivre ($\Delta H(Cu-O/Cu-H) = 63$ kJ/mol) et le platine ($\Delta H(Pt-O/Pt-H) = -5$ kJ/mol) sont d'excellents candidats pour l'hydrogénation catalytique du CO₂ et de façon plus générale, les métaux riches des groupes VII à XI ont des énergies de liaisons bien adaptées à l'hydrogé-

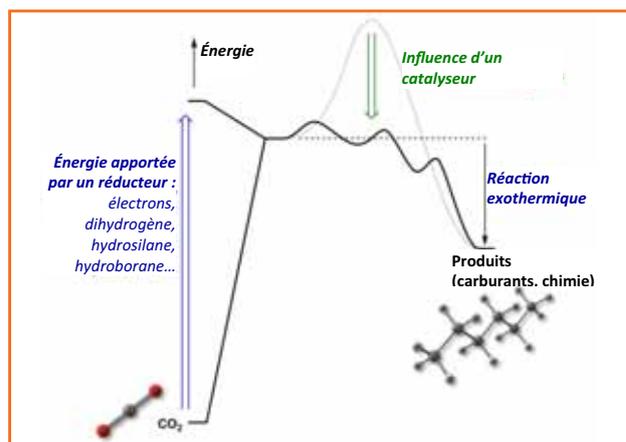


Figure 1 - Rôles d'un réducteur et d'un catalyseur dans la réduction du CO₂.

nation du CO₂. Ces tendances se retrouvent en pratique dans les catalyseurs de l'état de l'art pour l'hydrogénation du CO₂. Ainsi, le cuivre et le platine, utilisés sous la forme de solides en présence d'oxydes de métaux alcalino-terreux, de terres rares, de zinc, titane ou zirconium, sont des catalyseurs hétérogènes efficaces pour l'hydrogénation du CO₂ en méthanol. L'utilisation de CuO (supporté sur un mélange d'oxydes ZnO/ZrO₂/Al₂O₃/SiO₂) fait d'ailleurs l'objet d'un développement de pilote industriel par Mitsui Chemicals (Japon) [4]. Des catalyseurs moléculaires, sous la forme de composés de coordination, se sont également révélés être efficaces pour l'hydrogénation du CO₂ en acide formique et en méthanol. En particulier, des complexes de fer, ruthénium (groupe VIII), cobalt, rhodium, iridium (groupe IX), nickel, palladium et platine (groupe X) présentent une activité catalytique notable dans l'hydrogénation du CO₂. Quelques exemples de catalyseurs moléculaires sont représentés dans la figure 2. Il apparaît que si des catalyseurs de la première période des métaux de transition (Fe, Co, Ni) sont capables de promouvoir l'hydrogénation du CO₂ en acide formique, la réduction du CO₂ en méthanol, formellement hexa-électronique, présente un défi bien plus grand du fait du grand nombre d'intermédiaires organiques et métalliques impliqués dans la rupture de trois liaisons C-O et la formation de trois liaisons C-H. À ce jour, un seul catalyseur moléculaire est capable de catalyser cette transformation, qui repose sur un complexe de ruthénium(II) stabilisé par un ligand triphosphine (figure 2) [5]. Cet aperçu permet de montrer qu'au-delà des tendances fournies par les données thermodynamiques, la nature précise du catalyseur, déterminée par son champ de ligands, modifie en profondeur les propriétés électroniques et géométriques du centre métallique et ainsi sa stabilité et la vitesse avec laquelle il peut échanger les liaisons C-O, H-H, C-H et O-H.

Électroréduction catalytique du CO₂

La réduction du CO₂ par voie électrochimique est une alternative intéressante à l'hydrogénation car elle permet, en principe, d'utiliser directement une source d'électrons à faible empreinte carbone pour réaliser un stockage d'énergie (figure 1) [6-8]. Dans ce cas, le défi est de travailler avec la plus faible surtension possible, c'est-à-dire au plus près des potentiels standard de réduction du CO₂ (figure 3). La réduction mono-électronique du CO₂ en son radical anion requiert un potentiel bien plus négatif que celui nécessaire pour réduire le CO₂ en méthanol, par exemple. L'emploi d'un électro-catalyseur est donc incontournable pour éviter le passage par l'anion CO₂^{-•} libre. Ici encore, le catalyseur doit posséder des propriétés thermodynamiques proches de celles des catalyseurs d'hydrogénation, mais aussi mettre en œuvre des couples redox voisins des couples du CO₂, afin de synchroniser les transferts électroniques avec la rupture de liaisons C-O et la formation de liaisons C-H et O-H. Les électrodes solides

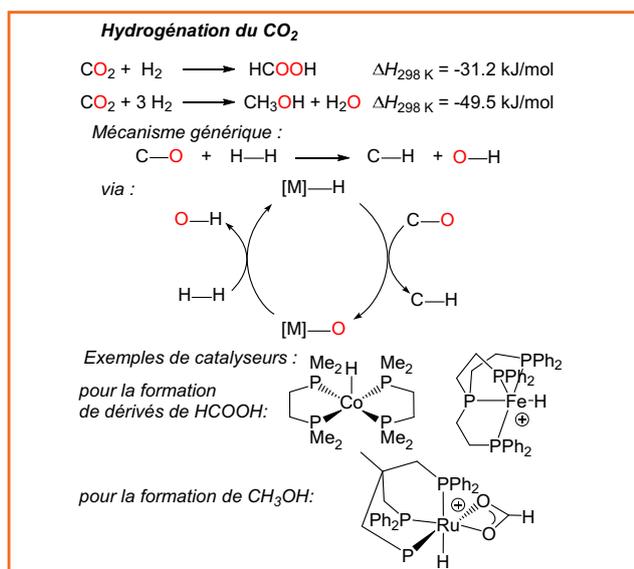


Figure 2 - Données thermodynamiques et exemples de catalyseurs pour l'hydrogénation et l'électroréduction du CO₂.

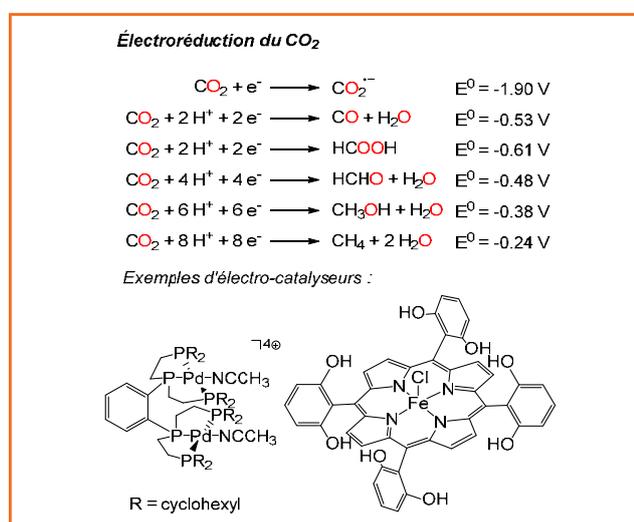


Figure 3 - Données thermodynamiques et exemples de catalyseurs pour l'électroréduction du CO₂.

à base de cuivre permettent aujourd'hui de produire de l'acide formique par réduction bi-électronique du CO₂, en présence de protons [9]. Des catalyseurs moléculaires d'électroréduction du CO₂, notamment sur la base de complexes de palladium, de ruthénium, de fer et de manganèse, permettent de transformer le CO₂ en acide formique ou en monoxyde de carbone [8]. La nature du ligand organique utilisé pour stabiliser l'ion métallique permet de moduler les propriétés du centre métallique, par exemple en accroissant la concentration en protons à proximité du métal pour faciliter la formation de liaisons O-H servant à désoxygéner le CO₂ (figure 1) [10]. Cette conception fine du catalyseur est notamment nécessaire pour améliorer la sélectivité du processus d'électroréduction et favoriser la réduction du CO₂ au détriment de la formation de H₂.

Hydrosilylation et hydroboration catalytiques du CO₂

Thermodynamiquement, le réducteur apporte l'énergie nécessaire pour que la conversion d'une liaison C-O en liaison C-H ait un bilan enthalpique favorable. Il faut ainsi que le potentiel standard du couple impliquant le réducteur soit aligné avec les couples redox du CO₂ (figure 3). Si le

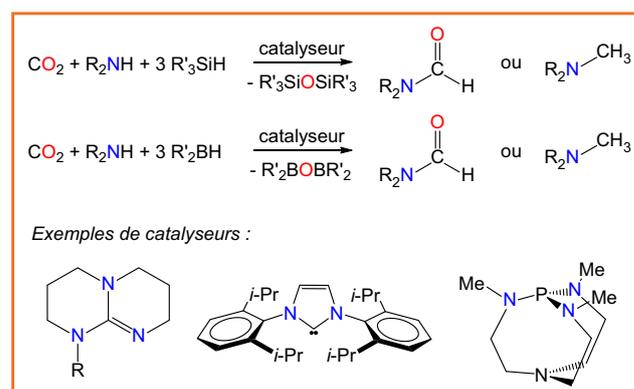


Figure 4 - Catalyseurs sans métaux pour la réduction du CO₂ en dérivés formamides et méthylamines.

dihydrogène ($E^0(\text{H}^+/\text{H}_2) = -0,41 \text{ V}$ à pH = 7) est bien adapté à la réduction du CO₂, les hydrosilanes ($\text{R}'_3\text{SiH}$; $E^0(\text{SiO}_2/\text{SiH}_4) = -0,38 \text{ V}$) et les hydroboranes ($\text{R}'_2\text{BH}$; $E^0(\text{B}(\text{OH})_3/\text{BH}_3) = -0,48 \text{ V}$) sont également bien positionnés, tandis que les hydrides d'aluminium, tels que LiAlH_4 , sont trop réducteurs et présentent formellement un surpotentiel trop important. L'avantage des hydrosilanes et hydroboranes est la polarité des liaisons Si-H et B-H, qui possèdent une énergie de dissociation inférieure à celle du dihydrogène [11]. En outre, la force des liaisons Si-O et B-O permet d'utiliser une plus grande gamme de catalyseurs. Par exemple, des complexes de zinc sont actifs en hydrosilylation du CO₂, tandis que ces derniers sont toujours inactifs dans des conditions d'hydrogénation. Ces avantages cinétiques se traduisent en pratique par la possibilité d'utiliser des catalyseurs sans métaux, purement organiques pour la réduction du CO₂, à une température faible (< 100 °C). Le succès de cette approche s'est illustré par la possibilité de coupler la réduction du CO₂ avec la formation de liaisons C-N pour synthétiser des dérivés formamides (R_2NCHO) et méthylamines (R_2NCH_3), à partir du CO₂ et d'amines, en présence de quantités catalytiques de bases azotées (guanidines), carbonées (carbones N-hétérocycliques) ou phosphorées (phosphines) (figure 4) [12-13]. Le rôle du catalyseur organique consiste alors à activer la liaison Si-H (ou B-H) pour transférer sélectivement l'hydride généré à la molécule de CO₂.

Références

- [1] Aresta M., *Carbon Dioxide as Chemical Feedstock*, Wiley-VCH, 2010.
- [2] Toulhoat H., Forti L., La valorisation chimique du CO₂, *L'Act. Chim.*, 2013, 371-372, p. 35.
- [3] Wang W., Wang S.P., Ma X.B., Gong J.L., Recent advances in catalytic hydrogenation of carbon dioxide, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, 40, p. 3703.
- [4] Quadrelli E.A., Centi G., Duplan J.L., Perathoner S., Carbon dioxide recycling: emerging large-scale technologies with industrial potential, *ChemSusChem*, 2011, 4, p. 1194.
- [5] Wesselbaum S. *et al.*, Hydrogenation of carbon dioxide to methanol using a homogeneous ruthenium-triphos catalyst: from mechanistic investigations to multiphase catalysis, *Chem. Sci.*, 2015, 6, p. 693.
- [6] Benson E.E., Kubiak C.P., Sathrum A.J., Smieja J.M., Electrocatalytic and homogeneous approaches to conversion of CO₂ to liquid fuels, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, 38, p. 89.
- [7] Oloman C., Li H., Electrochemical processing of carbon dioxide, *ChemSusChem*, 2008, 1, p. 385.
- [8] Deronzier A., Chardon-Noblat S., La réduction électrocatalytique du dioxyde de carbone, *L'Act. Chim.*, 2013, 371-372, p. 84.
- [9] Pasquier D., La conversion électrochimique du CO₂ en acide formique, *L'Act. Chim.*, 2013, 371-372, p. 89.
- [10] Costentin C., Drouot S., Robert M., Saveant J.M., A local proton source enhances CO₂ electroreduction to CO by a molecular Fe catalyst, *Science*, 2012, 338, p. 90.
- [11] Gomes C.D., Jacquet O., Villiers C., Thuery P., Ephritikhine M., Cantat T., A diagonal approach to chemical recycling of carbon dioxide: organocatalytic transformation for the reductive functionalization of CO₂, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, p. 187.
- [12] Tlili A., Blondiaux E., Frogneux X., Cantat T., Reductive functionalization of CO₂ with amines: an entry to formamide, formamidine and methylamine derivatives, *Green Chem.*, 2015, 17, p. 157.
- [13] Blondiaux E., Pouessel J., Cantat T., Carbon dioxide reduction to methylamines under metal-free conditions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, 53, p. 12186.

Cette fiche a été préparée par **Thibault Cantat**, ingénieur chercheur à la Direction des Sciences de la matière du CEA-Saclay, IRAMIS Institute, NIMBE/LCMCE, F-91191 Gif-sur-Yvette Cedex (thibault.cantat@cea.fr).
Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre Foulon et Séverine Bléneau-Serdel (contact : bléneau@lactualitechimique.org). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11.

Abonnement 2015 (numéros spéciaux inclus)

Cochez la case qui correspond à l'abonnement auquel vous voulez souscrire :

| | Abonnement papier + électronique* | | Abonnement électronique seul* | Abonnement multiple** |
|--------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|
| | France | Étranger | France / Étranger | France / Étranger |
| Particuliers | <input type="checkbox"/> 102 € | <input type="checkbox"/> 107 € | <input type="checkbox"/> 55 € | (pour les lycées et les institutions) <input type="checkbox"/> 410 € <input type="checkbox"/> 410 € |
| Lycées | <input type="checkbox"/> 115 € | <input type="checkbox"/> 135 € | <input type="checkbox"/> 70 € | |
| Institutions | <input type="checkbox"/> 202 € | <input type="checkbox"/> 215 € | <input type="checkbox"/> 155 € | |

* Courriel obligatoire ** Adresse IP obligatoire (cet abonnement correspond à un abonnement papier + dix abonnements électroniques + l'accès aux archives de la revue)

Complétez votre collection

Les sommaires de tous les numéros peuvent être consultés sur notre site www.lactualitechimique.org

Tous les articles et numéros de plus de cinq ans sont téléchargeables gratuitement

Numéros spéciaux également disponibles en **version électronique** sur le site à un tarif préférentiel

- La chimie fête la lumière (juin-juil. 2015) : 32 €
- 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 €

Retrouvez tous les numéros thématiques précédents sur www.lactualitechimique.org

Achat à l'unité hors numéros spéciaux

11 € pour les numéros avant 2012 ; 20 € à partir de 2012 (également disponibles en version électronique sur le site)

- Numéro(s) souhaité(s) :

Hors-séries "L'Actualité Chimique - Livres", co-édités et diffusés par EDP Science

Dernières parutions :

- Chimie et cerveau (sept. 2015) : 25 €
- 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 €

**À commander
chez votre libraire
ou directement sur
laboutique.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.
abonnement@lactualitechimique.org - www.lactualitechimique.org**

Chimistes de moins de 35 ans



Rejoignez le Réseau
des Jeunes chimistes de la
Société Chimique de France,
le RJ-SCF !



Réseau des Jeunes Chimistes
Société Chimique de France

Étudiants, doctorants, post-doctorants,
ATER, techniciens, ingénieurs, enseignants,
chercheurs, concepteurs, opérateurs,
assistants techniques dans les secteurs
académique ou industriel, *rejoignez-nous !*

- **Un réseau professionnel national** sur mesure sur tout le territoire !
- **Un accompagnement** pendant les études et en début de leur carrière !
- **Des activités auprès du grand public et des scolaires !**
- **Une aide indispensable** à la recherche de stages, de thèses et d'emplois !
- **Une meilleure visibilité** de la chimie française !



Déjà plus de
1 000 membres !



Adhérez en ligne sur www.societechimiquedefrance.fr