

L'actualité chimique

Le journal de la Société Chimique de France
Décembre 2016 - N° 413

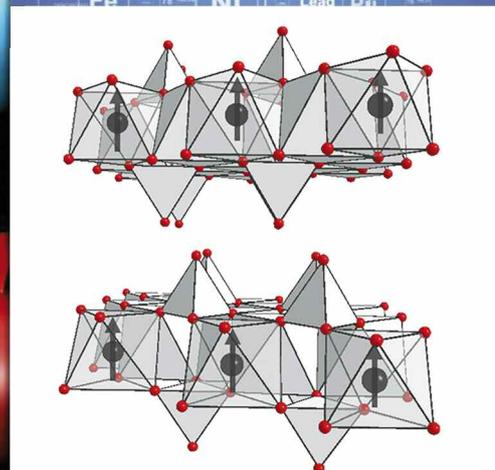
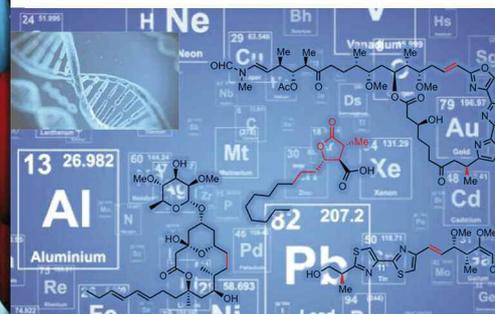
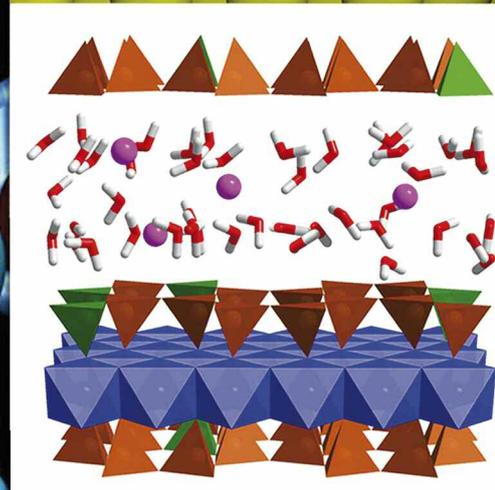
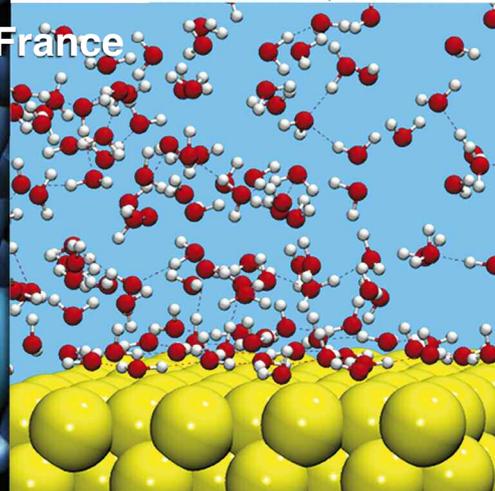
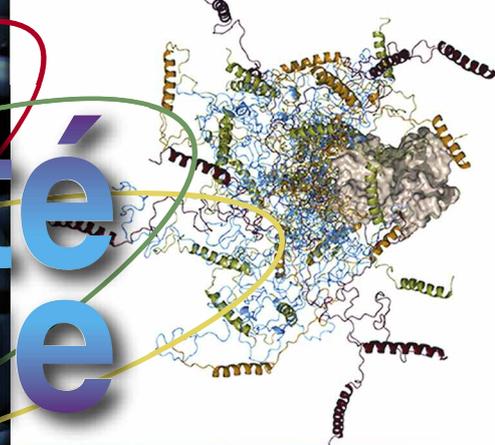
À la rencontre des jeunes talents du CNRS



Société Chimique de France



Fondation de la Maison de la Chimie





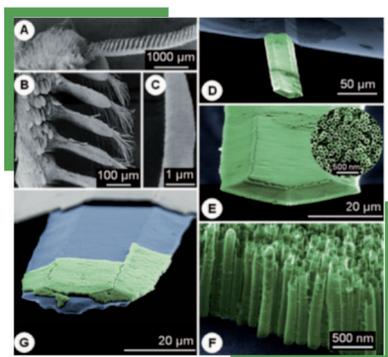
LABORATOIRE DES NANOMATÉRIAUX POUR LES SYSTÈMES SOUS SOLLICITATIONS EXTRÊMES : 10 ANS AU SERVICE D'UNE RECHERCHE DUALE

Site : ns3e.cnrs.fr

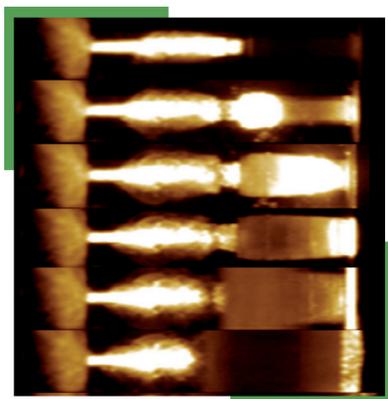
Directeur du laboratoire : denis.spitzer@isl.eu

Le laboratoire des **N**anomatériaux pour les **S**ystèmes **S**ous **S**ollicitations **E**xtrêmes (**NS3E**) est une unité mixte de recherche (UMR 3208) qui fête ses dix années d'existence. Créé le 1^{er} octobre 2006 par le CNRS et l'ISL (Institut franco-allemand de Recherches de Saint-Louis), tutelles auxquelles s'est joint l'UNISTRA (Université de Strasbourg) en 2013, il est hébergé à Saint-Louis dans les locaux de l'ISL. Seul laboratoire à associer en France un institut de recherche franco-allemand de défense et des organismes de recherche civile, il a pour mission de conduire une recherche qui s'intéresse aussi bien à des applications relevant du domaine civil que de celui de la défense.

Les activités de recherches du laboratoire NS3E s'articulent autour de quatre thèmes scientifiques qui sont la **Réactivité des nanothermites**, les **Nanomatériaux énergétiques intrinsèques et inertes**, l'**Etude de matériaux énergétiques et illicites sous forme d'ultra-traces** ainsi que la **Synthèse top-down et bottom-up par détonation de matériaux nanocarbonés et de nanocéramiques**. Ces thèmes de base ainsi que leurs complémentarités développées tout au long des dix premières années d'existence du laboratoire ont permis d'obtenir de véritables ruptures scientifiques, qui sont brièvement décrites dans cet article.



Un senseur bio-inspiré : les recherches du laboratoire NS3E menées en collaboration avec l'ICPEES de Strasbourg se sont inspirées du système antennaire extrêmement sensible du bombyx du mûrier pour mettre au point un capteur d'explosif ultra-sensible, en nanostructurant la surface d'un microlevier par des nanotubes de dioxyde de titane. La détection de l'explosif est fondée sur l'affinité d'un explosif comme le TNT vis-à-vis des supports nanostructurés du capteur. L'explosif, en s'adsorbant au support sensible, abaisse la fréquence de résonance des leviers, ce qui permet sa détection. Le laboratoire NS3E a ainsi pu atteindre un minimum de détection record de 0,8 ppt (1 ppt = 1 molécule pour 10^{12} molécules équivalentes d'air). Les travaux publiés en 2012 dans la revue *Angewandte Chemie*¹ sont actuellement poursuivis de manière fondamentale mais aussi applicative par l'intégration de ce type de capteurs sur des éléments mobiles (robots et drones).



Un détonateur à base de nanothermites : NS3E a mis à profit ses fortes synergies d'études en combinant la recherche menée sur les nanothermites (mélanges de nanoparticules d'oxydes métalliques et d'aluminium) avec celle des nanoparticules explosives. Ainsi le mélange de ces constituants a permis d'obtenir une famille de nanomatériaux énergétiques hybrides appelés NSTEX (NanoStructured Explosive Thermite), dont la réaction est capable d'initier la détonation d'un explosif comme la pentrite. Cette innovation majeure constitue une véritable rupture technologique et offre une solution élégante pour remplacer les explosifs primaires à base de plomb dans les détonateurs, substances dangereuses et bientôt interdites par la réglementation européenne (REACH). Ces travaux ont été publiés dans la revue *Applied Physics Letters*².



Le SFE, un procédé révolutionnaire pour la production industrielle de nanoparticules organiques : NS3E a inventé et breveté à plusieurs reprises le procédé « Spray Flash Evaporation »³. Ce procédé, qui est à présent décrit dans près d'une dizaine de publications du laboratoire, consiste à dissoudre un composé pur ou un mélange de composés (explosif, médicaments, etc...) dans un solvant. La solution pressurisée (40 bar) et chauffée est ensuite détendue dans un vide primaire (5 mbar), ce qui provoque la nanostructuration des composés suite à l'évaporation extrêmement rapide du solvant. Ce procédé, extrêmement polyvalent, permet la nanocristallisation de composés de type cœur-coquille, de mélanges de nanoparticules ainsi que de nanocristaux. Il a fait ses preuves aussi bien dans la nanocristallisation d'explosifs nanométriques que de nanocristaux de principes actifs pour le domaine pharmaceutique. NS3E l'a également mis en œuvre pour fabriquer des charges explosives nanostructurées de type TNT/RDX, qui ont été utilisées pour synthétiser les plus petits nanodiamants jamais obtenus par détonation d'un explosif.

1/ Spitzer, D. et al., *Angewandte Chemie Int. Ed.* 2012, 51(22), 5334-5338 ; *Nature Highlight* 2012, 485, 550.

2/ Comet, M. et al., *Appl. Phys. Lett.* 2015, 107(24), 243108.

3/ WO 2013/117671 A1, 2013, WO 2013/127967 A1, 2013, WO 2016/001445 A1

RÉDACTION

Rédactrice en chef par intérim :

Gilberte Chambaud

Rédactrice en chef adjointe :

Séverine Bléneau-Serdel

Secrétaire de rédaction : Roselyne Messal

Chef de rubrique, Collection « Chimie et » :

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 Jacques,
Enseignement et formation : Katia Fajerweg, TP :
Xavier Bataille, Industrie : Joël Barrault, Histoire de
la chimie : Danielle Fauque, 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. Colombar, C. de Novion, J. Fournier,
N. Jaffrezic, F. Launay, J. Livage, V. Marvaud,
M.-T. Ménager, C. Monneret, N. Moreau,
J.-M. Paris, P. Pichat, A. Picot, H. Toulhoat,
L. Valade, P. Walter, S. Younes

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

adhesion@societechimiquedefrance.fr

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

Directrice de la publication : Gilberte Chambaud,
présidente de la Société Chimique de France

Imprimerie : Friedling Graphique, 68170 Rixheim

Maquette articles : Redouane Sahih

sahih.redouane@gmail.com

Maquette hors articles : Mag Design

mag.design@me.com - www.magdesign.fr

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. 1

© SCF 2016 - Tous droits réservés

Dépôt légal : décembre 2016

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 2016 - L'ACTUALITÉ CHIMIQUE

(11 numéros par an)

Abonnement papier + électronique

Particuliers : France 105 € - Étranger 110 €

Institutions : France 205 € - Étranger 220 €

Lycées : France 120 € - Étranger 140 €

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, Martine Maman

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)



Exprimez-vous ! 2

Éditorial 3

Connecter, informer, écouter..., par **G. Chambaud** 3

Clin d'œil étymologique 4

À propos de la juglone, par **P. Avenas** 4

À propos de 5

La Dépakine, Dr Jekyll et Mr Hyde ?, par **C. Monneret** 5

Recherche et développement 7

Travaux des Médailleurs 2015 du CNRS

Des produits naturels au développement d'outils synthétiques,
par **S. Arseniyadis** 7

Structure et dynamique de l'eau confinée dans les matériaux géologiques :
le cas des argiles gonflantes, par **E. Ferrage, B. Dazas, B. Lanson, M. Jiménez-Ruiz, A. Delville et L.J. Michot** 19

Des oxydes et des blocs magnétiques : approche expérimentale et
théorique, par **H. Kabbour et O. Mentré** 26

Calculs et chimie verte : vers de meilleures simulations pour de meilleurs
catalyseurs, par **S. Steinmann et C. Michel** 35

Protéines intrinsèquement désordonnées : une clé pour de multiples
serrures, par **E. Delaforge, M. Blackledge et M. Ringkjøbing Jensen** 41

Vers des supercondensateurs plus performants : quand expériences et
simulations permettent d'élucider les mécanismes à l'échelle nanométrique,
par **B. Rotenberg, M. Salanne et P. Simon** 48

En bref 56

Livres et médias 58

Agenda 60

Actualités de la SCF 61

Un point sur 63

Les immunoconjugués en oncologie, par **L. Gauzy-Lazo** 63

Index 2016 site*

* L'index est disponible uniquement en format pdf, téléchargeable librement sur le site de *L'Actualité Chimique* (lien dans le sommaire en ligne du numéro de décembre).



Couverture :

Illustrations aimablement fournies par les Médailleurs.

En fond : B. Rotenberg (© Céline Merlet) ; à droite, de haut en bas : M. Ringkjøbing Jensen, C. Michel, E. Ferrage, S. Arseniyadis et H. Kabbour.

Conception graphique : Mag Design – www.magdesign.fr

Index des annonceurs

CultureSciences-Chimie	p. 40
EDP Sciences	p. 18, 25
Fondation de la Maison de la Chimie	p. 18
Institut Galien Paris-Sud	p. 62
NS3E	2 ^e de couv.

Réponse de J.-C. Bernier à F.M. Bréon

Monsieur François-Marie Bréon est chercheur à l'excellent Laboratoire des Sciences du Climat et de l'Environnement ; il répond dans le numéro de novembre dernier à ma chronique parue dans *L'Actualité Chimique* de juin-juillet (n° 308-309). J'y faisais part de plusieurs doutes sur la faisabilité des conclusions de la COP21 et sur la modélisation de l'évolution du climat jusque 2100. Je me référais à des avis exprimés par plusieurs scientifiques américains dont certains appartiennent ou ont appartenu au panel scientifique sur le changement climatique.

Sur les données et leur interprétation, je rappellerais d'abord la fameuse courbe en forme de crosse de hockey de Michael Mann du rapport du GIEC de 1998, qui passait sous silence et gommait l'optimum médiéval des années 1000 pourtant largement identifié par des historiens qualifiés comme Emmanuel Le Roy Ladurie ou Emmanuel Garnier. Deux statisticiens canadiens, Stephen McIntyre et Ross McKittrick, avaient souligné la manipulation statistique des données, manipulation confirmée par l'académicien Edward Wegman, d'où l'effacement de la courbe dans les rapports ultérieurs.

Sur les prévisions d'augmentation de température, je ne conteste pas les travaux des nombreux groupes du GIEC,

mais de nombreux scientifiques trouvent que les extrapolations $\Delta T = f(\text{CO}_2)$ sont exagérées. Les deux courbes reproduites ici parlent mieux que de longs discours : la première, donnée par HadCRUT4 (Hadley Centre for Climate Prediction and Research), montre qu'entre 1950 et 1975 puis entre 1998 et 2015 sont notés deux ralentissements du réchauffement alors que les émissions de CO_2 ont bien augmenté. La seconde, donnée par John R. Christy (Université d'Alabama), montre les mesures satellitaires et par ballons sondes de la température atmosphérique. On ne peut pas dire que les mesures soient en bonne adéquation avec les prévisions des modèles.

On nous balance l'affirmation éculée des journaux parisiens et des hebdomadaires bobos – « 2015, l'année la plus chaude » – en passant sous silence l'influence forte du courant océanique El Niño, comme en 1998 et 2010 qui présentaient des anomalies encore plus fortes. De plus, on feint d'ignorer le débat virulent qui oppose aux États-Unis les tenants des mesures thermométriques – NOAA (National Oceanic and Atmospheric Administration), GISS-NASA (NASA Goddard Institute for Space Studies) – et les tenants des mesures satellitaires de la basse atmosphère (UAH, RSS), les premiers étant accusés par les seconds de ne choisir les données que des « bonnes » stations et de se servir d'un algorithme d'homogénéisation qui surévalue les mesures.

Sur l'élévation du niveau des mers, on peut reprendre les données des marégraphes collectées par l'organisme anglais PSMSL (Permanent Service for Mean Sea Level). Il est toujours difficile de choisir un ensemble. Sur les ports français et belges, avec des statistiques allant de plus de cent ans à vingt ans qui montrent des variations très larges (entre + 4 et - 0,5 mm/an) et donnent une moyenne de l'ordre de 2,3 mm/an ; cette moyenne correspond à peu près à l'élévation des niveaux moyens de 20 cm au XX^e siècle. L'accélération à 3 mm/an est possible, mais doit être distinguée suivant les régions. Une très belle étude menée pour l'Aquitaine montre les risques réels de submersion. Mais si le trait de côte landais et le cordon dunaire

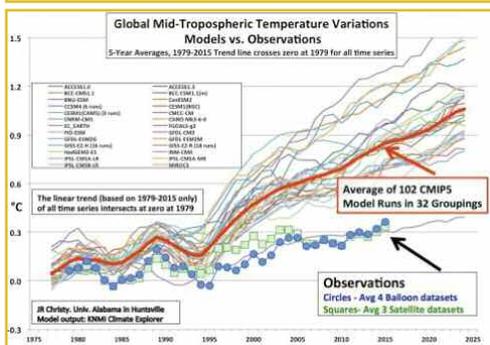
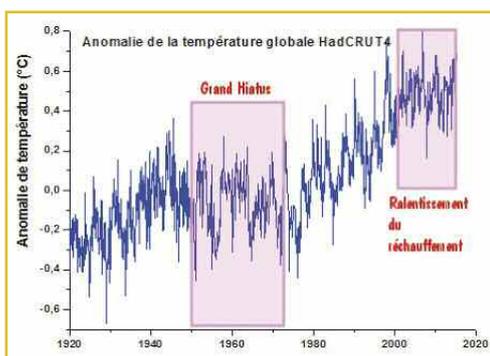
sont en recul, par contraste, la baie de Somme s'ensable. La dynamique océanique et l'évolution des courants sont aussi à prendre en compte.

En ce qui concerne le résumé des rapports destinés aux gouvernances des États, il est diffusé sous la responsabilité du comité exécutif qui, à ma connaissance, est principalement composé de dix-neuf représentants gouvernementaux ou fonctionnaires de l'ONU, certes très compétents mais peu scientifiques.

Le corpus de mon propos et de ma chronique était surtout de montrer la difficulté et même parfois l'irréalisme de la diminution drastique des émissions de CO_2 , et quelles que soient nos opinions sur les causes anthropiques ou naturelles du changement climatique, de montrer que la chimie se mobilise pour économiser l'énergie, et surtout trouver des palliatifs aux gaspillages de nos ressources carbonées fossiles.

Je n'imaginai pas en rapportant des observations crédibles de scientifiques qui, conformément à la rigueur scientifique, doutent et remettent en question des modèles – ce qui a toujours conduit au progrès de la connaissance – déclencher tant d'agressivité et de mépris. Monsieur Bréon, je l'espère, emporté par sa passion et sûr de détenir la vérité, n'hésite pas à envoyer aux ténèbres du climato-scepticisme toute personne, et donc moi-même, qui pense qu'il y a encore des travaux de recherche à mener dans un domaine aussi complexe que le climat, et qui juge que la diversité intellectuelle et politique est insuffisante dans les déclarations au sujet du changement climatique. On peut rappeler les propos du grand physicien Richard Feynmann : « *Nous devons reconnaître notre ignorance et laisser la place au doute. Notre liberté de douter est née d'un combat contre l'autorité dans les jours anciens de la science.* » Peut-être que ces jours ne sont pas si anciens !

Jean-Claude Bernier
Novembre 2016



Cette rubrique est la vôtre :
exprimez-vous !



Connecter, informer, écouter...

Voici arrivée l'époque du renouvellement des adhésions à la Société Chimique de France (SCF) et nous avons souhaité vous rappeler les nombreux avantages qu'elle vous offre.

Le savez-vous ? La SCF est le réseau qui connecte plus de 3 000 chimistes adhérents actifs, de tous âges, avec un tiers de jeunes de moins de 35 ans dont le dynamisme est un moteur pour notre discipline. Ces chimistes sont chercheurs, enseignants, enseignants-chercheurs, industriels, doctants, étudiants, qui se retrouvent dans les quinze sections régionales, dans les divisions scientifiques ou les groupes thématiques. Avec ses clubs de jeunes pour chaque section et leur réseau national, le RJ-SCF, la SCF est à l'écoute des préoccupations des nouvelles générations. Elle leur donne la parole dans ce journal par la publication régulière du « Grain de sel du réseau » et les soutient dans leurs actions et démarches, en particulier pour la recherche d'emploi ou de stage en publiant sur son site des offres sélectionnées et en les aidant à préparer leurs CV et leurs présentations. Elle connecte aussi les chimistes français et leurs collègues européens au sein de l'EuChEms, la fédération des sociétés chimiques européennes, dont ils sont membres d'office en adhérant à la SCF.

La SCF connecte les chimistes en les informant régulièrement des actualités de la chimie par son site Internet, totalement rénové cette année et que nous vous invitons à visiter aussi souvent qu'il vous plaira, notamment pour y effectuer vos adhésions en ligne. Elle vous informe par sa lettre électronique, *SCF Info*, distribuée deux fois par mois à tous les adhérents, et bien sûr par son journal, *L'Actualité Chimique*. Vous y découvrirez ce mois-ci les articles de chercheurs passionnés, récompensés par les Médailles 2015 de bronze et d'argent du CNRS, notre partenaire de publication depuis 2008. La SCF vous aide aussi à faire connaître vos travaux les plus récents grâce à ses journaux européens du consortium ChemPubSoc Europe qui couvre de nombreux domaines de la chimie – le dernier né, *ChemPhotoChem*, vient de sortir son premier numéro !

La SCF reconnaît les mérites des chimistes et elle les valorise par ses Prix de divisions et ses Grands prix (Achille-Joseph Le Bel, Pierre Süe et Félix Trombe) – pour mémoire, le prix Süe

fut décerné en 2004 à Jean-Pierre Sauvage, superbement honoré cette année par le prix Nobel de chimie. Les prix binationaux de la SCF récompensent les Français dans nos pays partenaires, et de même vos collaborateurs étrangers en France. Elle a pour cela signé des conventions avec les sociétés sœurs de plusieurs pays européens – Allemagne, Espagne, Italie, Grande-Bretagne, Pologne – ainsi qu'avec la Société Chimique de Chine (CCS). En cette fin d'année, elle signe un accord de ce type avec l'American Chemical Society (ACS). Depuis 2013, la SCF met également en avant l'engagement de ses membres envers la communauté nationale en promouvant des membres distingués.

La chimie a un rôle important à jouer dans la résolution des grands problèmes de la société – la transition énergétique, l'environnement, l'alimentation ou encore la santé –, que vous retrouvez régulièrement évoqués dans les articles ou les tribunes de ce journal. Elle a bâti en 2015 le congrès national SCF'15 sur la thématique de la transition énergétique et prépare activement SCF'18, qui sera centré sur la chimie dans le domaine du vivant et de la santé. La SCF peut être votre porte-parole sur ces problèmes auprès des décideurs, parlementaires ou ministères, qui la sollicitent. Elle agit pour cela en collaboration avec l'ensemble des acteurs de la chimie française au sein du Comité National de la Chimie française (CNC) : l'Union des Industries Chimiques (UIC), l'Institut de chimie du CNRS, la Fondation de la Maison de la Chimie, la Fédération Gay-Lussac des écoles de chimie et l'Académie des sciences. La SCF participe également aux actions nationales des autres sociétés scientifiques françaises – de physique, de mathématique, d'informatique –, notamment cette année sur les réformes des programmes scolaires ou sur le nouveau décret concernant le doctorat.

La SCF est l'association des chimistes ; elle les accueille, les écoute et les aide. Si vous souhaitez que la chimie soit pleinement reconnue comme une discipline moteur dans la société, que les jeunes talents aient envie de s'y manifester, alors rejoignez-nous et aidez-nous à promouvoir la chimie !

Gilberte Chambaud
Présidente de la SCF

Lancement des adhésions 2017 !

A vos marques, prêts, adhérez !

Découvrir les avantages
sur www.societechimiquedefrance.fr



À propos de la juglone

Les principes actifs d'origine végétale ont souvent un nom transparent : la *jasmone* s'extrait du jasmin, le *géraniol* du géranium, le *thymol* du thym, l'*eucalyptol* de l'eucalyptus ou le *pinène* du pin... Mais la plante qui se cache sous le nom *juglone* ne saute pas aux yeux. Un ancien nom donné à cette substance, *nucine*, est plus parlant : il fait penser à la noix, en latin *nux*, *nucis*.

La juglone est en effet une molécule présente dans les racines, l'écorce, les feuilles et les fruits du noyer (voir figure). Son nom (idem en anglais, *juglona* en espagnol, *Juglon* en allemand) vient du latin *juglans*, *juglandis*, « noyer » (d'où *juglandine*, un autre ancien nom de la juglone), dont l'origine est un peu inattendue.

Ô noix du noyer, fruits divins d'un arbre royal !

Le latin *nux*, *nucis*, désignait la noix, ou par analogie d'autres fruits à coque, et pour éviter les confusions, on employait des qualificatifs : *abellana nux* pour la noisette, *pineana nux* pour le pignon de pin, ou encore *juglans nux* pour la noix commune, qui était le plus prisé de ces fruits. Or *juglans* vient de l'expression latine *Jovis glans*, de *glans*, *glandis*, « gland », ici « fruit sec », et *Jovis* « de Jupiter », car ce fruit était considéré comme digne du dieu suprême, un fruit divinement bon.

En latin, la noix se nommait donc *nux*, ou *juglans nux*, ou finalement *juglans* tout court, qui désignait aussi chez Plinius l'Ancien le noyer lui-même. Linné (1753) a créé le genre *Juglans* et nommé l'espèce du noyer commun d'Europe *Juglans regia*, c'est-à-dire « noyer royal ».

Le nom *juglone* est donc formé de *jugl(ans)*, « noix, noyer », et du suffixe *-one* car cette molécule est une naphthoquinone.

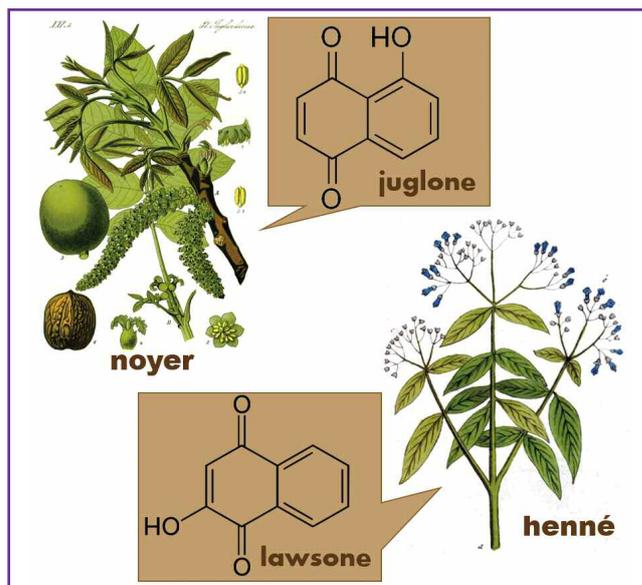
D'autres termes en chimie issus du nom de la noix ?

Oui, et d'abord le mot *noyau* (atomique ou benzénique), qui vient de *nux* par le bas latin *nucalis*, car la noix avec sa coquille est bien le noyau du fruit cueilli sur l'arbre. Et il y a en outre des mots issus du latin *nucleus* (lui-même dérivé de *nux*), qui désignait d'abord le cerneau de noix, puis par extension un noyau. De *nucleus* viennent l'adjectif *nucléaire* et des mots relatifs soit au noyau atomique (*nucléide*, *nucléon*...), soit au noyau cellulaire (acide *nucléique*, dont l'*ARN* et l'*ADN*, où le *N* est bien celui de *noix*).

Et en grec ? Le nom de la noix en grec était *karuon*, qui par extension signifiait aussi « noyau », d'où en français l'élément *caryo-*, « noyau », qui apparaît dans le vocabulaire de la biologie relatif au noyau cellulaire : les *procaryotes*, les *eucaryotes* et leur *caryotype* (où l'on retrouve l'*ADN* !). Mais revenons au noyer.

Un arbre aux multiples usages

Depuis toujours, le noyer est apprécié pour son bois, ses noix, son huile de noix, son vin de noix, et même ses feuilles aux vertus médicinales. En outre, la macération de l'écorce (le brou) de la noix aboutit au *brou de noix*, auquel la juglone donne une belle coloration brune. Plinius rapporte que ce produit servait à teindre la laine, ainsi que les cheveux, ce dernier usage étant similaire à celui du henné, tiré des



À gauche : la juglone (5-hydroxy-1,4-naphthoquinone) du noyer (*Juglans regia*) ; à droite : la lawsone (2-hydroxy-1,4-naphthoquinone) du henné (*Lawsonia inermis*, d'après Isaac Lawson, naturaliste écossais du XVIII^e siècle).

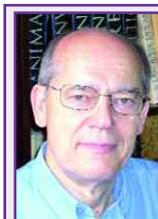
feuilles du buisson du même nom, et dont le principe actif est d'ailleurs très voisin de la juglone.

Le brou de noix a aussi servi à teindre le bois, et les artistes peintres en ont tiré des encres et des couleurs brunes.

Mais Plinius mentionne aussi, en exagérant un peu, que l'ombre « du noyer est pénible et nuisible, même à l'homme, à qui elle donne mal à la tête, et à tous les végétaux alentour. » Il est connu en effet que la végétation pousse peu sous un noyer, ce qui est dû à une certaine toxicité de la juglone. En fait, le véritable brou de noix ne s'utilise pratiquement plus de nos jours. Il est remplacé par un produit d'une couleur très proche, mis au point à partir du lignite, un charbon pauvre en carbone mais riche en résidus ligneux (*lignite* vient du latin *lignum*, « bois », comme *lignine*, cf. *L'Act. Chim.*, n° 384, avril 2014). Les gisements de lignite situés près de Cassel (Hesse), dans le centre de l'Allemagne, ont donné leur nom à l'*extrait de Cassel*, qui permet de préparer une liqueur nommée *brou de noix*, car elle en a la couleur. Plus besoin donc de casser des noix avec l'extrait de Cassel !

Épilogue et paradoxes

La *juglone* a un rapport chimique, et discrètement étymologique, avec la noix, dont le nom est bien plus évident dans *brou de noix*, même lorsque ce produit est tiré du lignite. Une contradiction que l'on a aussi avec le *nougat*, du provençal *nougo*, « noix », car c'était jadis un mélange de miel et de noix, toujours nommé ainsi bien que les noix aient été remplacées par des amandes depuis environ quatre cents ans en France.



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

Courriel : pier.avenas@orange.fr

La Dépakine, Dr Jekyll et Mr Hyde ?

Claude Monneret



© jim - Fotolia.com

En termes de prévalence, l'épilepsie, crise transitoire des fonctions sensitive, cognitive et motrice du cerveau avec troubles de la mémoire, de la conscience et de fonctions neurovégétatives, se manifestant par crises itératives, est la seconde maladie neurologique dans le monde avec un taux d'incidence de 0,3 à 0,5 %, soit cinq à dix personnes qui en sont atteintes sur mille. On dénombre ainsi, approximativement, 50 millions de patients souffrant de cette maladie, dont 90 % dans les pays les plus développés.

Le traitement de l'épilepsie nécessite une prise en charge rapide et de longue durée. Environ 75 à 80 % des patients sont bien contrôlés par des traitements conventionnels qui font appel à des médicaments renfermant des principes actifs comme la phénytoïne (une hydantoïne) ou Dylantin®, la carbamazépine (dérivé de la dibenzazépine) ou Tégréto®, ou encore l'acide valproïque ou Dépakine®.

L'histoire de la Dépakine, ou valproate de sodium, est un exemple des plus réussis de la découverte d'un médicament par sérendipité. Elle débute en 1962, année durant laquelle Pierre Eymard prépare sa thèse dans le laboratoire du Professeur Gilbert Carraz à Grenoble. Le sujet qui lui a été confié consiste à élaborer des dérivés de la khelline comme anticonvulsivants. Il s'agit d'une furochromone isolée des fruits de l'*Ammi visnaga* ou khella (famille des *Apiaceae*, ou ombellifères) dotée de propriétés coronaro-dilatatrices et spasmolytiques sur les fibres lisses.

Pierre Eymard prépare ainsi une série de composés dérivés par modifications chimiques, composés qu'il faut ensuite tester. Le test consiste à injecter à la souris du pentylène tétrazole, celui-ci étant connu pour induire des crises d'épilepsie chez le rongeur. Parmi tous les dérivés préparés, il en est un qui est totalement insoluble dans les solvants usuels. Au sein du Laboratoire Berthier avec lequel le l'équipe de Gilbert Carraz collabore, les deux chercheurs H. Meunier et Y. Meunier suggèrent à Pierre Eymard d'utiliser l'acide valproïque (appelé initialement acide dipropylacétique) comme solvant, cet acide étant utilisé de longue date pour dissoudre des sels de bismuth. De tous les dérivés ainsi préparés, seul celui dissous dans l'acide valproïque s'avère efficace dans ce test qui mime les crises d'épilepsie.

L'histoire en serait peut-être restée là si le même constat ne se reproduisait au sein d'une autre série de dérivés de la coumarine préparés par H. Meunier. L'un de ceux-ci, également dissous dans l'acide valproïque, s'avère protéger le lapin contre la crise cardiazolique⁽¹⁾. Les chercheurs en viennent à suspecter l'acide valproïque

d'être le véritable responsable de ces effets. Comme ils le diront eux-mêmes : « C'est de cette série de conjonctions qu'est née la connaissance que nous avons maintenant de l'activité antiépileptique de l'acide dipropylacétique. »

Ce résultat, pour le moins inattendu, est présenté à la Société Française de Thérapeutique et Pharmacodynamie le 19 décembre 1962 et publié dans la revue *Thérapie* en 1963 et 1964 [1-2], tandis qu'un brevet est déposé par le Laboratoire Berthier en 1969.

Pour être utile en clinique, encore fallait-il que l'acide valproïque soit converti en son sel, le valproate de sodium, avant d'être commercialisé. L'amidification de la fonction carboxyle de l'acide valproïque devait renforcer ses propriétés psychotropes, donnant naissance au valpromide de sodium ou Dépamide®.

Très vite, les essais cliniques du valproate de sodium vont commencer [3] et les premiers résultats sont publiés en 1964. Afin d'élargir le champ de ces essais, Carraz entame une collaboration avec des spécialistes de patients épileptiques, Sergio Borselli et Pierre Lambert du Centre Hospitalier de Savoie (Bassens) et d'autres membres du Comité lyonnais pour les recherches et thérapeutiques en psychiatrie, qui testent non seulement le valproate mais aussi le valpromide. Ils trouvent que le valpromide est un excellent sédatif, surtout lorsqu'il est associé à d'autres anticonvulsivants [4].

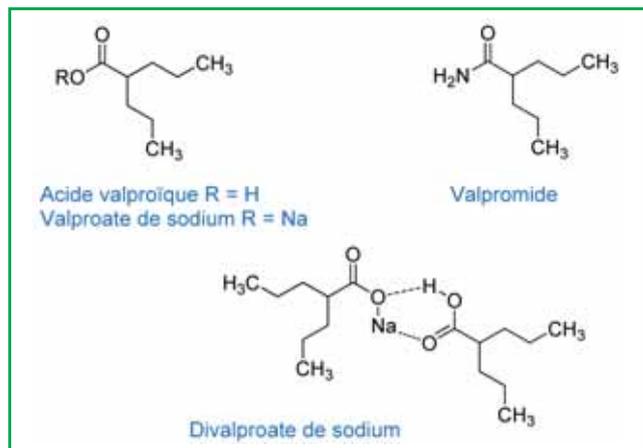


Figure 1 - L'acide valproïque, le divalproate de sodium et le valpromide.

Le valproate de sodium recevra une AMM en 1967 et sera commercialisé par Sanofi sous le nom de Dépakine®. Il est indiqué dans le traitement de l'épilepsie, tout comme la Micropakine®, formulation sous forme de granulés à libération prolongée. La Dépakote® (divalproate de sodium) et le Dépamide® (valpromide) sont indiqués en deuxième intention dans les épisodes maniaques du trouble bipolaire.

L'arrivée de l'acide valproïque comme antiépileptique fut considérée, à raison, comme une véritable révolution thérapeutique pour les patients dans les années 1970, car très efficace et bien toléré. Très vite, en 1977, cet acide trouve une autre application : le traitement des troubles bipolaires, indication qui devient progressivement l'indication principale [5].

Dès 1981 apparaissent les premières publications sur les effets tératogènes⁽²⁾ de l'acide valproïque chez l'animal [6], puis sur un modèle de primate, le singe, en 1988 [7]. De tels effets tératogènes ont très vite été confirmés chez la femme enceinte avec un risque élevé de malformations congénitales, dont des anomalies de fermeture du tube neural (spina-bifida) [8] (figure 2).

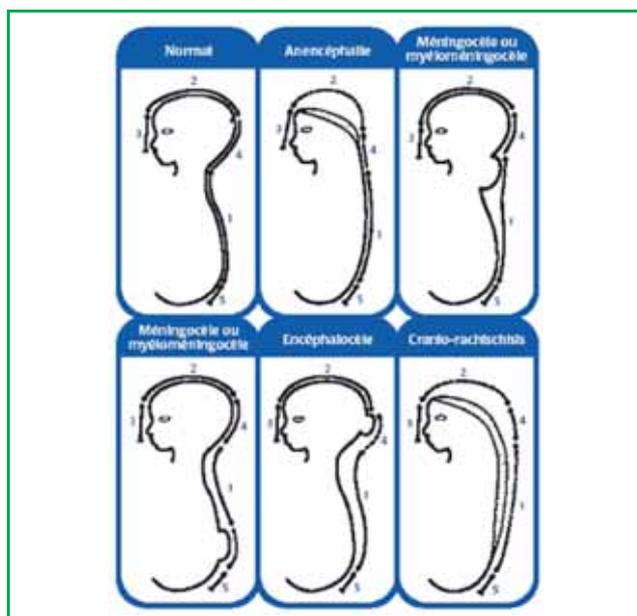


Figure 2 - Anomalies du tube neural (adapté de [9]).

Les nouvelles données disponibles aujourd'hui confirment également que les enfants exposés *in utero* présentent un risque accru de troubles neuro-développementaux (jusqu'à 30 à 40 % des cas) et une perte de QI de sept à dix points. Selon l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), environ 10 % des enfants exposés *in utero* au valproate présentent des malformations congénitales, et jusqu'à 40 % présentent un risque accru d'autisme et des retards d'acquisition du langage et/ou de la marche.

Sachant que ces risques de retards, de malformations et de déficits intellectuels chez les enfants exposés à la Dépakine durant la grossesse ont été connus et pris en compte par les obstétriciens dès 1984, comment en est-on arrivé au retentissement actuel de ce qui est considéré par certains comme un scandale sanitaire, à savoir que 51 512 femmes aient encore pu être exposées à la Dépakine entre 2007 et 2014 ? Parmi celles-ci, selon l'ANSM et la Caisse nationale d'assurance maladie [10], 14 322 grossesses exposées à l'acide valproïque ont été dénombrées, soit 1,9 grossesse exposée pour 1 000 grossesses débutées en France. Ces grossesses ont eu pour issue la naissance d'un (ou plusieurs) enfant(s) né(s) vivant(s) (8 701, 61 % des grossesses), une interruption volontaire ou médicale de grossesse (4 300, 30 %), une fausse couche spontanée ou une grossesse extra-utérine (1 206, 8 %), ou la naissance d'un enfant mort-né (115, 1 %). De 2007 à 2014, le nombre annuel de grossesses exposées à l'acide valproïque a régulièrement décroché, passant de 2 316 à 1 333 (- 42 %).

Comment en est-on arrivé là ? Selon le Dr Hubert Journal, médecin généticien à l'hôpital de Vannes : « *La responsabilité est collective, de la part des médecins, des laboratoires, des pouvoirs publics [...] Les risques de retard, de malformation et de déficit intellectuel durant la grossesse concernent 3 % de la population en temps normal. Pour les bébés exposés à un antiépileptique, ils montent à 5 %. Et ils atteignent à 9 ou 10 % pour la Dépakine (jusqu'à 50 % de retard intellectuel)* » [11].

Il a fallu attendre fin 2014 pour que l'ANSM mette en garde tous les professionnels de santé, des médecins généralistes jusqu'aux pharmaciens, des risques d'issues anormales de grossesses liés à la prescription de la Dépakine et de ses analogues, chez la femme enceinte ou en âge de procréer. La Haute Autorité de Santé (HAS) et l'ANSM ont publié en novembre 2015 une fiche détaillant les alternatives médicamenteuses à destination de ces femmes à risque [12]. L'Agence reconnaissait ainsi sa part de responsabilité dans le drame vécu par les enfants atteints et leurs familles. Les pouvoirs publics et le laboratoire pharmaceutique feront-ils l'objet d'une enquête approfondie ? Quelles leçons, si cela est le cas, en seront tirées pour l'avenir ? Car depuis l'affaire du thalidomide dans les années 1950-60 et la mise en place du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), on pouvait légitimement penser que ce genre d'« affaire » était révolu⁽³⁾.

NDLR : dans la soirée du 15 novembre, juste pendant le bouclage de ce numéro, l'Assemblée nationale a donné – à l'unanimité et sous les applaudissements – son feu vert pour la création d'un fonds d'indemnisation des victimes de l'antiépileptique Dépakine et de ses génériques. Cette création avait été annoncée en août 2016 par le gouvernement.

Notes et références

- (1) Le cardiazol (pentylnététrazole) a été tout d'abord utilisé comme stimulant circulatoire et respiratoire puis à dose élevée pour provoquer une crise épileptique chez un patient. Son AMM a été annulée en 1982.
- (2) Tératogène : qualifie des substances capables de provoquer des malformations ou des monstruosités du fœtus, visibles à la naissance ou à l'autopsie (*Dictionnaire de l'Académie nationale de pharmacie*).
- (3) À noter que depuis le 1^{er} janvier 2016, aucune délivrance du médicament ne peut être faite sans présentation de la prescription initiale annuelle par un spécialiste et d'un formulaire signé par le malade.
- [1] Meunier H. *et al.*, Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique. 1^{er} Mémoire : Propriétés antiépileptiques, *Thérapie*, **1963**, 18, p. 435.
- [2] Carraz G. *et al.*, Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique et de ses dérivés, *Thérapie*, **1964**, 19, p. 468.
- [3] Carraz G. *et al.*, Communication à propos des premiers essais cliniques sur l'activité anti-épileptique de l'acide n-dipropylacétique (sel de Na), *Ann. Med. Psychol.*, Paris, **1964**, 122, p. 577.
- [4] Lambert P.A. *et al.*, Neuropsychotropic action of a new anti-epileptic agent: depamide, *Ann. Med. Psychol.*, Paris, **1966**, 124, p. 707.
- [5] Altamura A.C. *et al.*, Le valpromide (Dépakine®) dans le traitement d'états psychotiques aigus : une étude clinique ouverte, *Acta Psychiatrica Belgica*, **1986**, 86, p. 297.
- [6] Nau H. *et al.*, A new model for embryotoxicity testing: teratogenicity and pharmacokinetics of valproic acid following constant-rate administration in the mouse using human therapeutic drug and metabolite concentrations, *Life Sci.*, **1981**, 29(26), p. 2803.
- [7] Mast T.J. *et al.*, Predicting the human teratogenic potential of the anticonvulsant, valproic acid, from a non-human primate model, *Toxicology*, **1988**, 39(2), p. 111.
- [8] Chitayal D. *et al.*, Congenital abnormalities in two sibs exposed to valproic acid in utero, *Am. J. Med. Genet.*, **1988**, 31(2), p. 369.
- [9] Van Allen M.I. *et al.*, Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans, *Am. J. Med. Genetics*, **1993**, 47, p. 723.
- [10] Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM, **2016**. Synthèse consultable sur http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_etude_exposition_valproate_24_aout_2016_vf.pdf
- [11] www.letelegramme.fr/france/depakine-un-lanceur-d-alerte-breton-16-08-2016-11183377.php
- [12] HAS & ANSM, Fiche mémo : Alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie, **2015**, www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/fiche_memo_alternatives_acide_valproique_2015-12-08_15-24-53_177.pdf



Claude Monneret

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

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



Des produits naturels au développement d'outils synthétiques

Stellios Arseniyadis

Résumé	Les produits naturels ont de tous temps inspiré les chimistes organiciens. C'est pourquoi la synthèse totale et le développement méthodologique sont deux thématiques qui s'entremêlent parfaitement. Cet article reprend les différentes méthodes que nous avons mises au point, soit pour répondre à une problématique synthétique particulière dans le cadre d'une synthèse totale, soit à la suite de l'observation d'une réactivité originale que nous avons cherchée à exploiter. Ces méthodes s'inscrivent dans des domaines variés allant de la catalyse organométallique asymétrique à l'organocatalyse asymétrique en passant, plus récemment, par la catalyse bio-inspirée.
Mots-clés	Synthèse totale, produits naturels, catalyse asymétrique, organocatalyse, catalyse organométallique, catalyse bio-inspirée.
Abstract	From natural products to synthetic tools Natural products have continuously inspired synthetic organic chemists. As such, total synthesis and methodology have always been intertwined. This article retraces the various synthetic methods we have developed during the years, either to face a specific synthetic issue encountered in the course of a total synthesis or to take advantage of an original reactivity pattern. These methods lay between the fields of organometallic-, organocatalytic- and, more recently, bio-inspired asymmetric catalysis.
Keywords	Total synthesis, natural products, asymmetric catalysis, organocatalysis, organometallic catalysis, bio-inspired catalysis.

Que ce soit pour répondre à une problématique synthétique dans le cadre d'une synthèse totale ou suite à l'observation d'une réactivité originale, nos travaux se sont exclusivement orientés vers la mise au point d'outils synthétiques à la fois efficaces et modulables mais également sélectifs (régio-, stéréo-, chimiosélectivité) et économiques (économie d'atome, économie, d'argent...). Nous avons ainsi pu développer un certain nombre de réactions qui ont toutes été utilisées dans le cadre de synthèses totales de produits naturels.

Réaction de métathèse croisée faisant intervenir l' α -méthylène- γ -butyrolactone ; application à la synthèse totale de la leustroducsine B

Les α -alkylidène- γ -butyrolactones sont des motifs particulièrement intéressants. En effet, ils sont présents dans un grand nombre de composés naturels possédant des propriétés biologiques variées parmi lesquels la galanolactone et le saponaceolide B (figure 1), et constituent également des plateformes synthétiques flexibles. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés au développement d'une nouvelle voie d'accès à ce type de motif.

La réaction de métathèse croisée entre l' α -méthylène- γ -butyrolactone et diverses oléfines nous a paru particulièrement intéressante car elle permettait, *a priori*, d'accéder à une grande variété de composés de type α -alkylidène- γ -butyrolactone en une seule étape. Par ailleurs, il s'agissait d'une réaction qui, paradoxalement, n'avait jamais été décrite dans la littérature sur ce type de composés [1]. En effet, une des

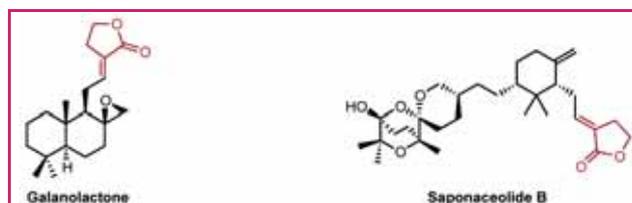


Figure 1 - Structures de la galanolactone et du saponaceolide.

difficultés majeure de cette réaction est l'apparition, dans les conditions habituelles de métathèse, d'une réaction parasite d'isomérisation de la double liaison *exo*-cyclique. Or, nous avons pu montrer qu'en présence de différents additifs tels que le chlorocatécholborane ou encore la dichloroquinone, il était possible de limiter la formation du composé isomérisé (< 10 %) et d'accéder de manière efficace aux produits de métathèse croisée souhaités avec de bonnes stéréosélectivités (figure 2) [2].

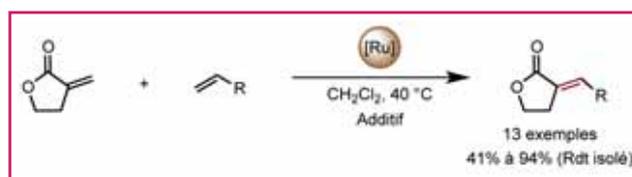


Figure 2 - Métathèse croisée faisant intervenir l' α -méthylène- γ -butyrolactone.

Nous avons pu vérifier l'intérêt de cette réaction en l'appliquant de manière efficace à la synthèse formelle de la leustroducsine B, un puissant inhibiteur de la protéine phosphatase 2A (PP2A) (figure 3) [3].

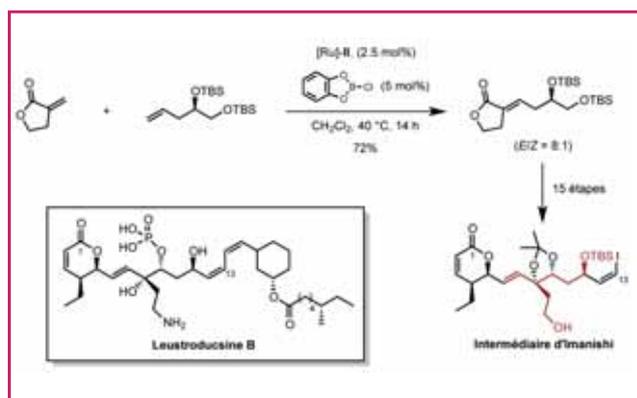


Figure 3 - Synthèse formelle de la leustroducsine B.

Réaction de métathèse croisée de vinyl-thiazoles ; application à la synthèse totale des mélithiazoles A, C et H et du cystothiazole A

De nombreux produits naturels présentant un motif vinyl-thiazole possèdent des propriétés biologiques intéressantes. Pourtant, malgré l'importance de ces composés, on ne dénombre que très peu de méthodes permettant d'accéder à ce type de motif. C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés au développement d'une réaction qui puisse être à la fois efficace et apporter de la diversité structurale. La réaction de métathèse croisée nous a paru répondre à chacun de ces critères. Or étrangement, aucun exemple de métathèse croisée faisant intervenir un motif vinyl-thiazole n'avait été décrit dans la littérature auparavant.

À travers une étude exhaustive des conditions opératoires (choix du catalyseur, nature du solvant, température...), il nous a été possible de montrer que non seulement la réaction était possible, mais qu'elle permettait d'accéder à une grande variété de composés avec de très bons rendements (figure 4) [4].

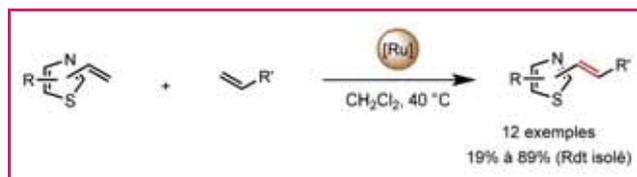


Figure 4 - Métathèse croisée de vinyl-thiazoles.

L'intérêt synthétique de cette méthodologie a par la suite été confirmé en réalisant la synthèse totale de plusieurs produits naturels présentant le motif vinyl-thiazole, à savoir les mélithiazoles A, C et H et le cystothiazole A (figure 5).

Isolés de différentes souches de myxobactéries [5], ces composés possèdent une forte activité antifongique en agissant au niveau du cytochrome bc₁ (inhibiteur de la chaîne respiratoire mitochondriale). Par ailleurs, il a été montré qu'*in vitro*, certains de ces composés possèdent également

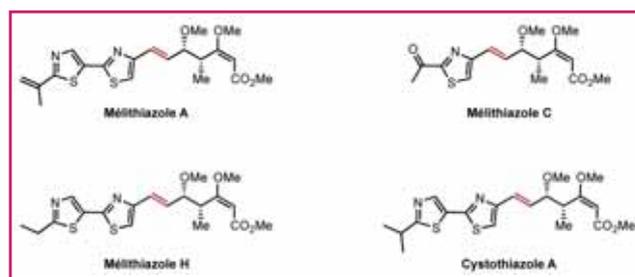


Figure 5 - Structures des mélithiazoles A, C et H et du cystothiazole A.

une activité cytotoxique contre les souches de cellules cancéreuses du côlon humain HCT-116 et les cellules érythroleucémiques K562 [6].

La synthèse totale de ces produits naturels a été réalisée en appliquant une stratégie convergente commune centrée autour de la réaction de métathèse croisée décrite précédemment entre l'oléfine **4** et l'unité vinyl-thiazole correspondante. Le premier partenaire, commun à toutes ces molécules naturelles, a été préparé en quatre étapes à partir du propionate d'Evans **1** commercial. Ainsi, une première étape d'aldolisation entre l'énolate de bore de configuration Z généré *in situ* et l'acroléine [7] suivie d'une méthylation de l'alcool homoallylique à l'aide de trifluorométhanesulfonate de méthyle a permis d'isoler le composé **3** avec un rendement de 79 %. Une fois la copule chirale clivée, l'acide carboxylique résultant a été activé avant d'être mis à réagir avec l'énolate de lithium de l'acétate de méthyle. Enfin, l'addition d'orthoformiate de triméthyle en milieu acide a permis d'isoler le partenaire de couplage désiré avec un rendement global de 63 % sur les quatre étapes (figure 6).

En ce qui concerne les différents partenaires de type thiazole, ceux-ci ont été préparés à partir du 2,4-dibromothiazole commercial **5**. Le premier, nécessaire à la synthèse du mélithiazole C, a été préparé en deux étapes et 74 % de rendement *via* une réaction d'acétylation chimiosélective suivie d'un couplage de Stille (figure 7).

Le second partenaire de métathèse nécessaire à la synthèse du cystothiazole A possédant deux unités thiazole a quant à lui été préparé en quatre étapes et 50 % de rendement global *via* un couplage de Negishi, un échange halogène-métal et deux couplages de Stille successifs (figure 8).

Avec ces deux premiers partenaires de couplage en main, il ne nous restait plus qu'à les engager dans la réaction clé de métathèse croisée en appliquant les conditions optimisées définies précédemment. Les deux réactions ont été réalisées avec succès et ont permis d'isoler le mélithiazole C et le cystothiazole A avec des rendements respectifs de 56 et 25 % (figure 9) [8].

En raison du faible rendement obtenu lors de la réaction de métathèse croisée faisant intervenir le partenaire vinylique comportant les deux unités thiazole, nous nous sommes intéressés au développement d'une seconde stratégie de synthèse qui se voudrait à la fois plus efficace et plus modulable.

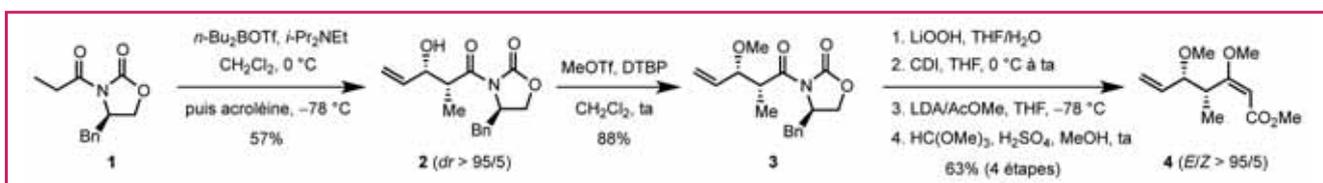


Figure 6 - Synthèse du fragment C1-C6 commun.

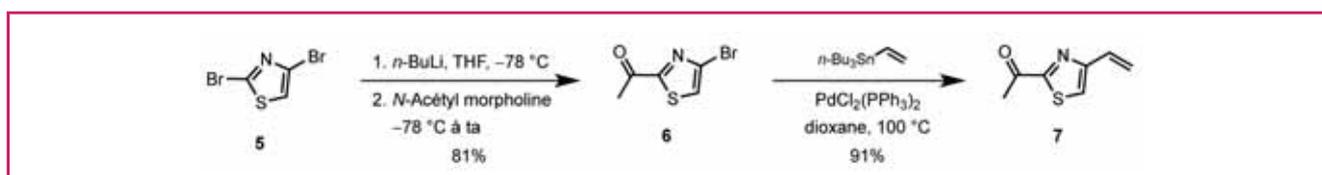


Figure 7 - Synthèse du fragment ouest du mélithiazole C.

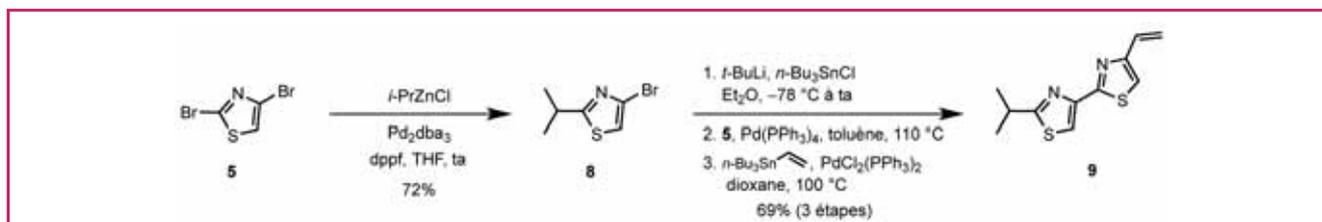


Figure 8 - Synthèse du fragment ouest du cystothiazole A.

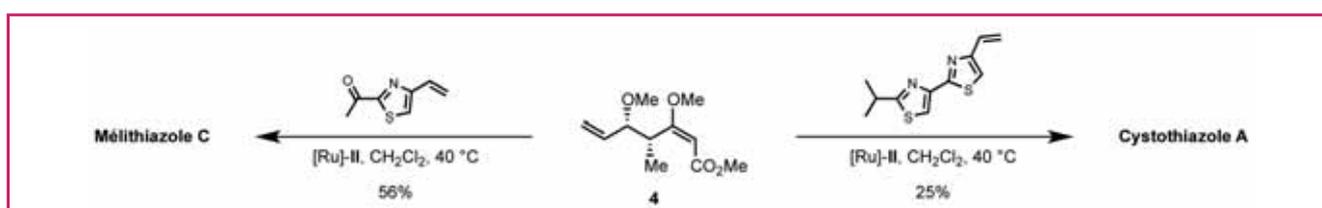


Figure 9 - Synthèse totale du mélithiazole C et du cystothiazole A.

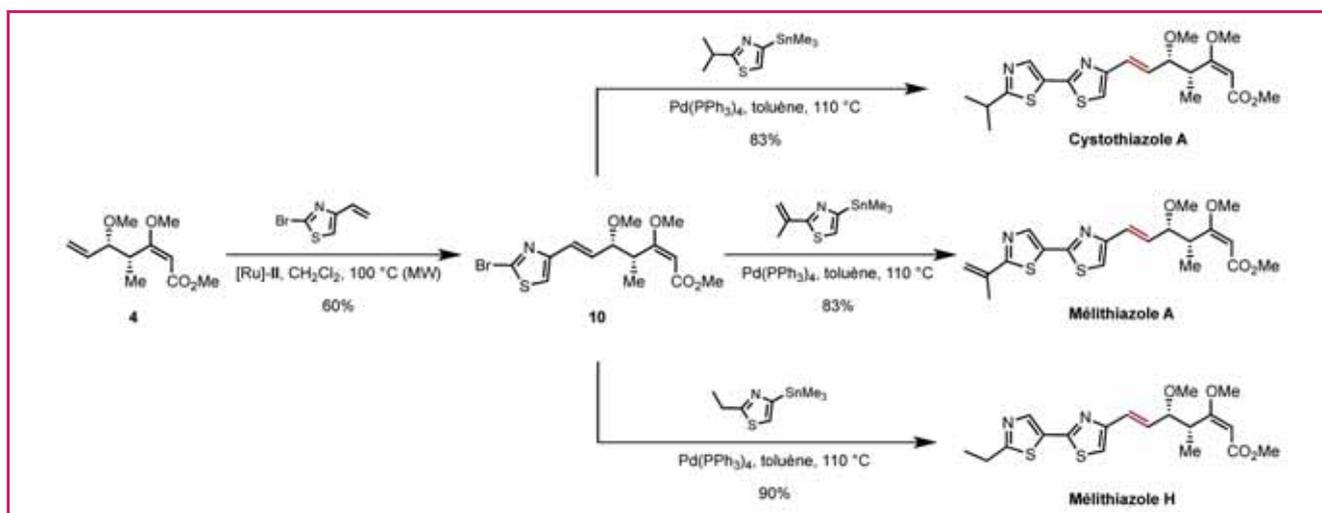


Figure 10 - Synthèse du cystothiazole A et des mélithiazoles A et H.

Cette dernière fait intervenir une première étape de métathèse croisée en utilisant le 2-bromo-4-vinyl-thiazole comme partenaire de couplage. Le choix du partenaire n'était évidemment pas anodin. En effet, l'introduction d'un motif de type halogénure hétéroaromatique au sein de la molécule devait nous permettre d'envisager de multiples transformations synthétiques ultérieures, et ainsi d'accéder aux différents produits naturels souhaités ainsi qu'à une grande variété d'analogues synthétiques. Cette seconde stratégie s'est avérée plus efficace. En effet, elle nous a permis non seulement d'isoler le cystothiazole A avec un rendement amélioré de 50 % [9], mais également d'accéder aux mélithiazoles A et H avec des rendements respectifs de 83 et 90 % (figure 10).

Réaction de métathèse croisée de vinyl-oxazoles ; application à la synthèse totale du fragment C9-C34 de l'ulapualide A

Suite aux résultats obtenus sur la réaction de métathèse croisée de vinyl-thiazoles, nous avons voulu étendre cette étude aux composés possédant un motif vinyl-oxazole. En effet, ce motif est rencontré dans un grand nombre de produits naturels parmi lesquels l'ulapualide A [10], le mycalolide A [11], le phorboxazole A [12], ou encore la calyculin A [13], qui présentent des propriétés biologiques variées (figure 11).

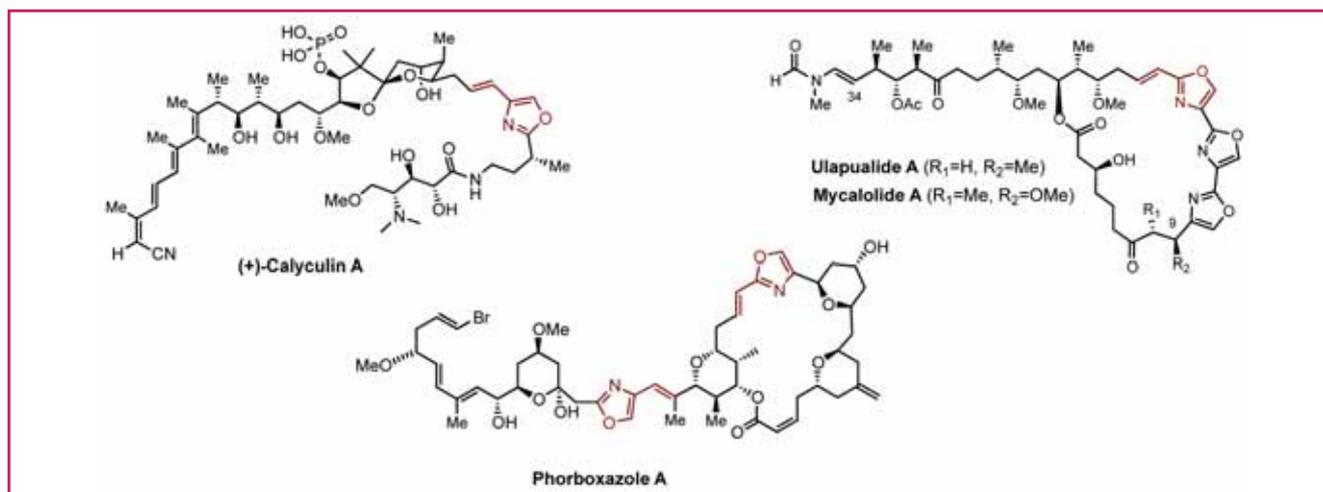


Figure 11 - Structures de l'ulapualide A, du mycalolide A, du phorboxazole A et de la calyculin A.

Ainsi, en effectuant une étude systématique des différents paramètres de la réaction (utilisation du catalyseur de Grubbs de seconde génération, [Ru]-II, ou du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs, [Ru]-III, température, solvant), nous avons pu obtenir les produits de métathèse désirés avec de bons rendements (figure 12) [14].

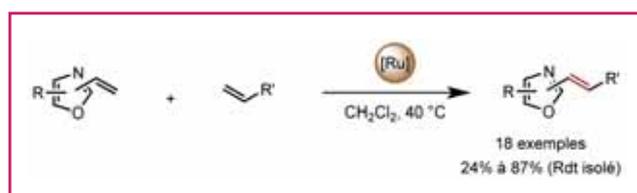


Figure 12 - Métathèse croisée de vinyl-oxazoles.

En particulier, nous avons pu valider cette méthodologie en l'appliquant à la synthèse des fragments C15-C34 (**12a**), C12-C34 (**12b**) et C9-C34 (**12c**) de l'ulapualide A et du mycalolide A, avec des rendements compris entre 30 et 64 % (figure 13) [15].

Réduction énantiosélective d'aldéhydes α,β -insaturés par transfert d'hydrure organocatalysé ; application à la synthèse totale du myxothiazole Z, du mélithiazole G et du cystothiazole F

L'organocatalyse asymétrique s'est considérablement développée ces dernières années pour devenir un outil incontournable en synthèse organique [16]. En effet, outre le panel de transformations susceptible de faire intervenir des catalyseurs organiques, ce sont en général des réactions extrêmement efficaces et faciles à mettre en œuvre.

Dans la continuité de notre étude précédente, nous nous sommes intéressés à une réaction organocatalysée particulière : la réaction de réduction par transfert d'hydrure d'aldéhydes α,β -insaturés comportant un motif thiazole ou oxazole en position β . En effet, cette transformation devait nous permettre d'accéder facilement à plusieurs produits naturels parmi lesquels le myxothiazole Z, le mélithiazole G et le cystothiazole F (figure 14).

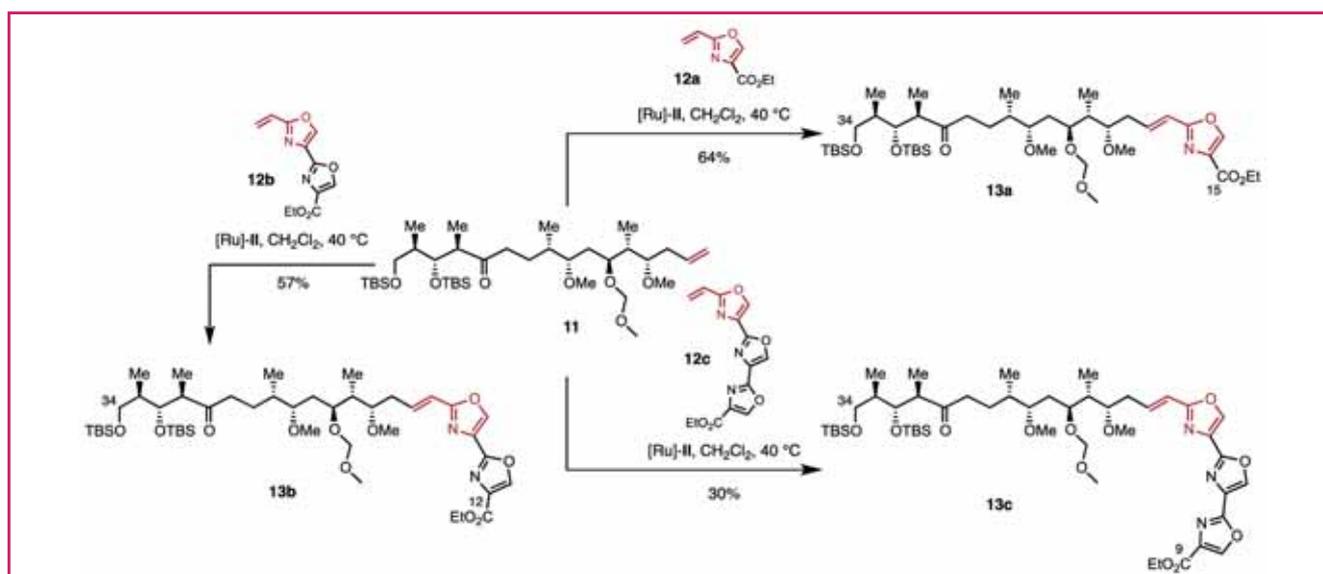


Figure 13 - Synthèse des fragments C9-C34, C12-C34 et C15-C34 de l'ulapualide A.

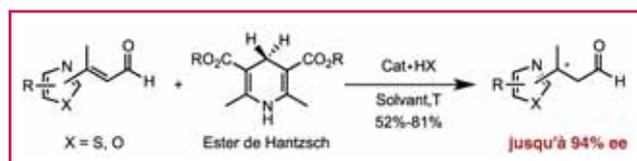


Figure 14 - Réduction énantiosélective d'aldéhydes α,β -insaturés par transfert d'hydrure.

Encore une fois, une étude exhaustive des différents paramètres de la réaction (choix de l'organocatalyseur, source d'hydrure, nature du solvant, température...) nous a permis d'identifier des conditions optimales permettant d'accéder au

produit de réduction avec d'excellents excès énantiomériques pouvant atteindre jusqu'à 94 % [17].

Par la suite, cette réaction a pu être appliquée avec succès à la synthèse totale du myxothiazole Z qui a été obtenu en seulement huit étapes (séquence linéaire la plus longue) et 10 % de rendement global à partir du 2,4-dibromothiazole commercial **5** (figure 15) [18].

Enfin, une stratégie similaire faisant également intervenir une réduction énantiosélective d'aldéhydes α,β -insaturés par transfert d'hydrure organocatalysé, une métathèse croisée, un couplage de Stille ainsi qu'une élimination assistée par SmI_2 nous a permis d'accéder à deux autres produits naturels de la même famille : le mélithiazole G et le cystothiazole F (figure 16).

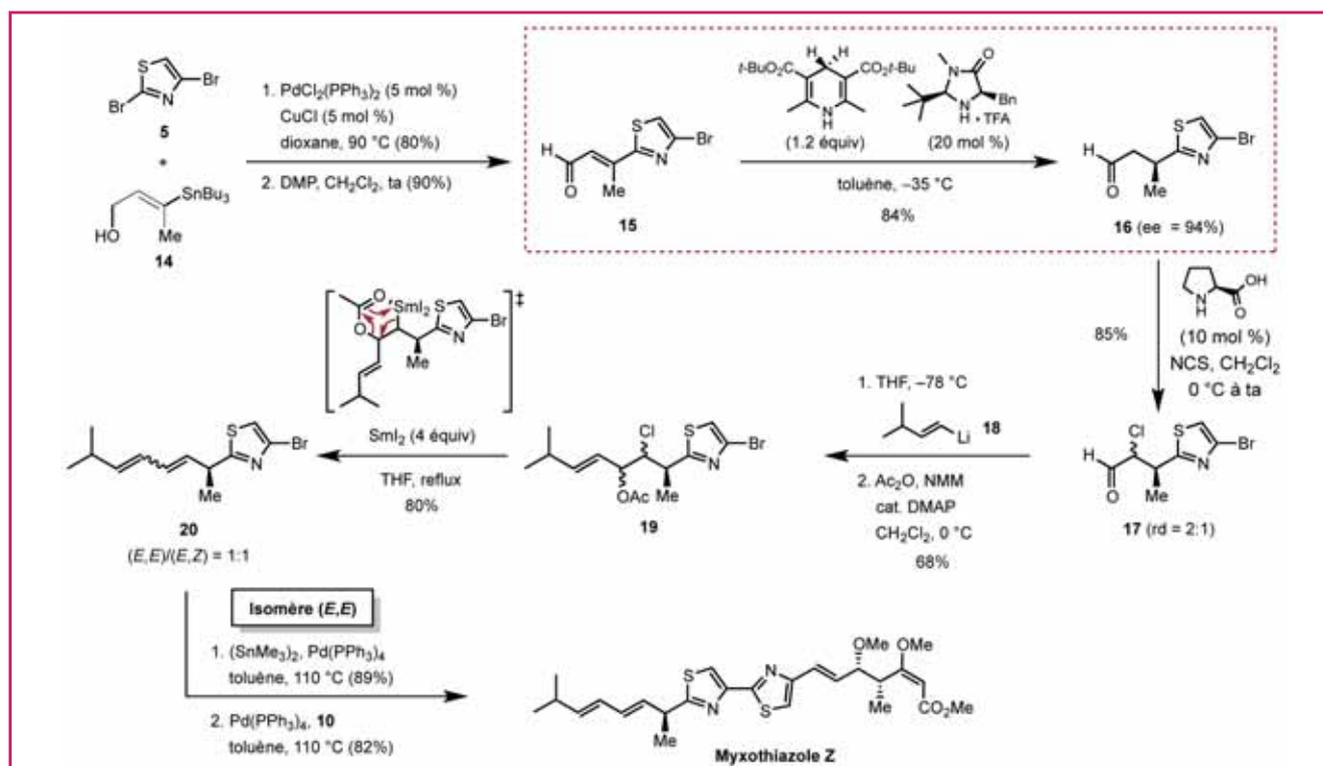


Figure 15 - Synthèse totale du myxothiazole Z.

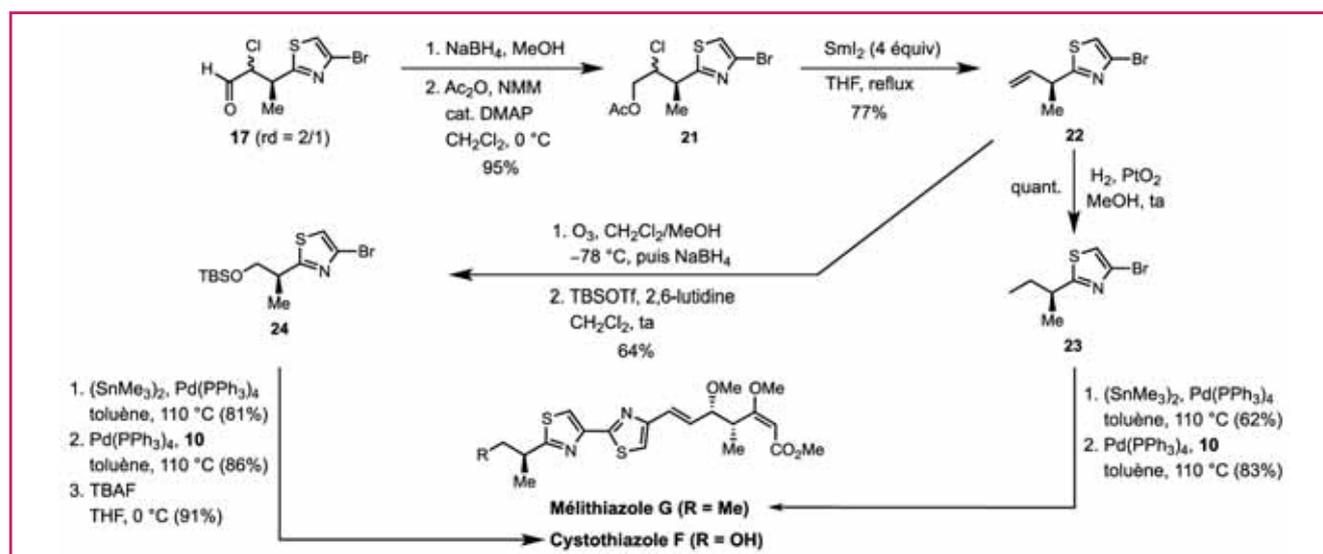


Figure 16 - Synthèse totale du mélithiazole G et du cystothiazole F.

Réaction de penténylation stéréosélective d'aldéhydes ; application à la synthèse totale du (-)-bitungolide F

Plusieurs produits naturels parmi lesquels la (-)-pironétine, un métabolite microbien présentant une activité antitumorale, la leustroductine B, isolée d'une bactérie du sol et présentant des propriétés antifongiques, et le (-)-bitungolide F, isolé d'une éponge australienne et présentant des propriétés cytotoxiques, possèdent une lactone α,β -insaturée substituée en position γ par un groupement éthyle (figure 17).

Afin d'accéder à ce motif, nous avons envisagé une séquence réactionnelle faisant intervenir une réaction de penténylation asymétrique inspirée des réactions d'allylation et de crotylation asymétriques développées par H.C. Brown *et coll.* [19], suivie d'une réaction d'acylation à l'aide de l'acroléine et d'une réaction de métathèse cyclisante. Cette réaction de penténylation asymétrique, qui fait intervenir le (2*E*)- ou le (2*Z*)-pent-2-en-1-yl-diisopinocampheylborane généré *in situ* par traitement du (2*E*)- ou du (2*Z*)-pent-2-ène par la base de Schlosser [20], permet de convertir des aldéhydes en alcools homoallyliques de manière efficace et hautement stéréosélective (figure 18) [21].

Une fois mise au point, cette réaction de penténylation asymétrique a été utilisée comme étape clé dans les synthèses totales du (-)-bitungolide F et de la (-)-pironétine, ainsi que dans la synthèse formelle de la leustroductine B.

Le bitungolide F est un des premiers polycétides isolé d'une éponge marine constitué d'une lactone α,β -insaturée substituée en position γ par un groupement éthyle [22]. Ce composé, qui s'avère peu actif vis-à-vis de la phosphatase à double spécificité (VHR), présente une activité cytotoxique contre des cellules fibroblastes 3Y1 du rat à une concentration de 10 $\mu\text{g/mL}$.

Afin de synthétiser ce produit naturel, nous avons envisagé une stratégie convergente et hautement modulable faisant intervenir une addition de Michael énantiosélective organocatalysée pour contrôler le centre en C6, une penténylation stéréosélective pour contrôler les centres en C4 et C5, une métathèse cyclisante pour générer la lactone α,β -insaturée et une aldolisation d'Evans suivie d'une réduction diastéréosélective pour contrôler les centres en C9 et C11. Le (-)-bitungolide F a ainsi pu être obtenu en seulement neuf étapes et 11 % de rendement global à partir du propenal **25** et de la 3-butène-2-one **26**, tous deux commerciaux (figure 19) [23].

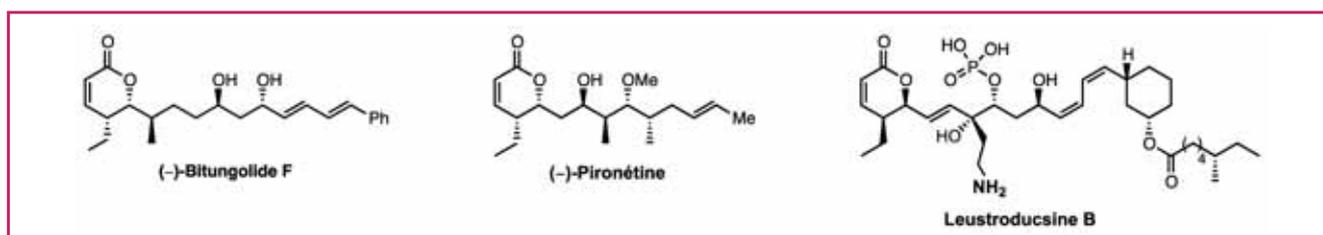


Figure 17 - Structure de la (-)-pironétine, de la leustroductine B et du (-)-bitungolide F.

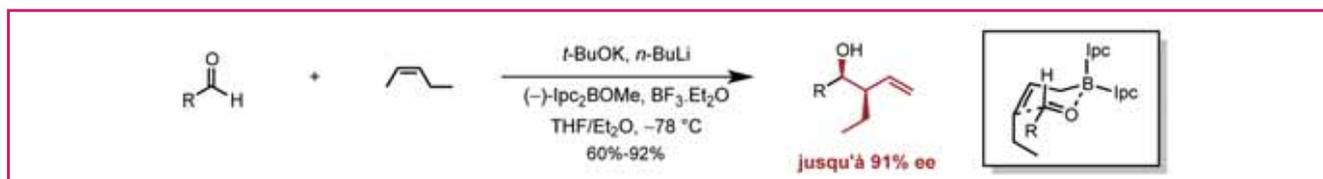


Figure 18 - Penténylation stéréosélective d'aldéhydes.

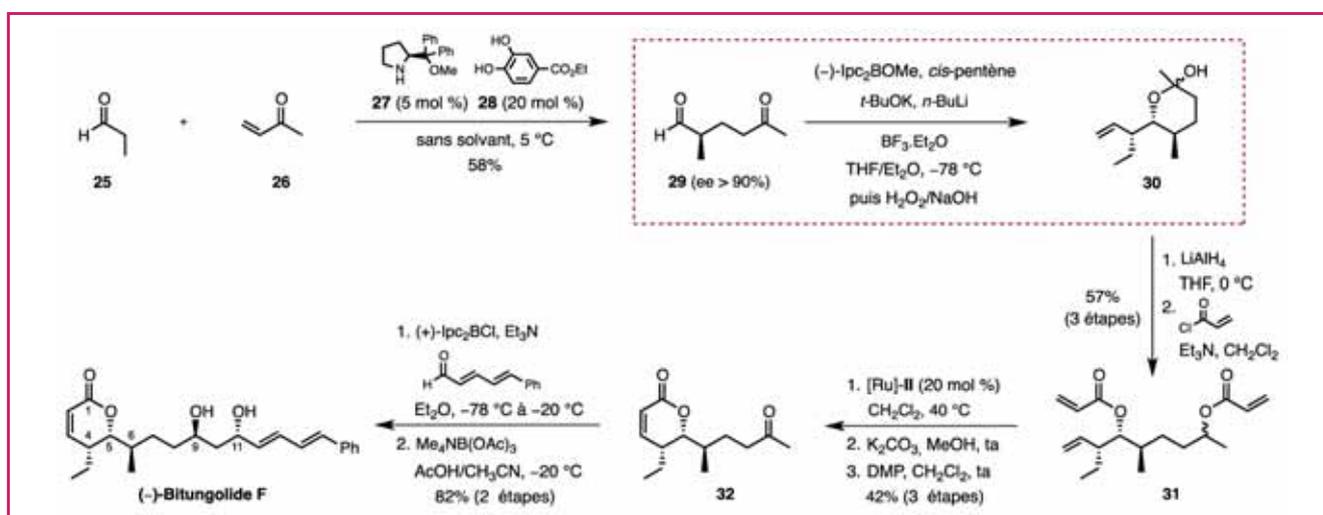


Figure 19 - Synthèse totale du (-)-bitungolide F.

Étude de nouvelles séquences réactionnelles monotopes

Le concept de « chimie verte » étant devenu un axe de recherche important au sein du laboratoire, nous nous sommes attachés à développer de nouvelles réactions tandem.

Séquence hydrosilylation/métathèse cyclisante/protodésilylation de diénynes : application à la synthèse totale de la (-)-pironétine

Comme nous avons pu le voir, la réaction de fermeture de cycle par métathèse est une méthode efficace pour accéder à des lactones α,β -insaturées. Cependant, la présence d'autres insaturations au sein de la molécule peut parfois être une source de complications. Ainsi, si le substrat présente plusieurs doubles liaisons carbone-carbone, on observe souvent des problèmes de sélectivité qui se traduisent par une chute inexorable des rendements. De manière plus préoccupante, lorsque le substrat en question présente une triple liaison carbone-carbone, il se produit alors parfois un phénomène d'inhibition qui empêche la réaction de métathèse d'avoir lieu [24].

Un moyen efficace de contourner ce problème consisterait à désactiver l'insaturation susceptible d'interférer, la rendant ainsi « spectatrice ». La réaction de métathèse étant sensible à l'encombrement stérique, l'introduction d'un gros groupement tel qu'un triéthoxysilyle, facilement clivable par les ions fluorures, permettrait de désactiver la liaison carbone-carbone interférant vis-à-vis de la métathèse cyclisante (RCM, « ring-closing metathesis ») et ainsi de rendre possible cette dernière.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés au développement d'une nouvelle réaction qui permette d'une part de rendre possible la RCM sur des substrats présentant une triple liaison carbone-carbone, mais également de réduire cette dernière en oléfine de configuration *E* de manière exclusive. Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes donc intéressés à une réaction tandem faisant intervenir une étape d'hydrosilylation de la triple liaison, suivie d'une étape de RCM et d'une étape de protodésilylation, permettant ainsi de générer des lactones α,β -insaturées présentant une double liaison carbone-carbone de configuration *E*. Plusieurs précurseurs diényniques ont donc été préparés puis testés afin de définir des conditions optimales de réaction et ainsi générer une chimiothèque de composés (figure 20) [25].

Par la suite, nous avons également pu montrer l'efficacité de cette nouvelle méthodologie en l'appliquant à la synthèse totale de la (-)-pironétine [26]. Isolée de deux souches de *Streptomyces* par deux équipes de recherche indépendantes (*Streptomyces prunicolor* PA-48153 [27] et *Streptomyces* sp.

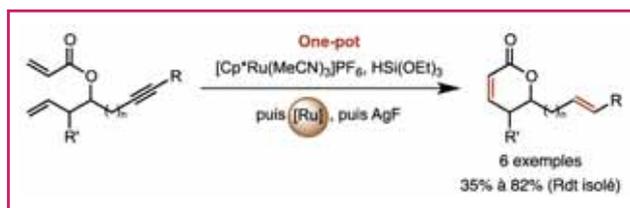


Figure 20 - Hydrosilylation/métathèse cyclisante/protodésilylation de diénynes.

NK10958 [28-29]), ce produit naturel présente diverses activités biologiques (immunosuppresseur, cytotoxique, régulateur de croissance). Sur le plan structural, elle possède, comme la phoslactomycine B, une lactone α,β -insaturée présentant un groupement éthyle en position γ , une oléfine de configuration *E* et six centres stéréogènes dont une stéréotétrade *syn/anti/syn*.

Nous avons envisagé une synthèse courte et originale de la (-)-pironétine basée sur l'utilisation de deux méthodologies de synthèse mises au point au laboratoire. La première concerne l'utilisation de la réaction de penténylation énantio- et diastéréosélective qui permet d'introduire l'alcool homoallylique substitué par un groupement éthyle tout en contrôlant la stéréochimie des deux centres nouvellement créés. La seconde concerne l'utilisation de la séquence « one-pot » hydrosilylation/métathèse cyclisante/protodésilylation décrite précédemment qui permet de générer le motif lactonique ainsi que la double liaison avec la bonne configuration en une seule étape (figure 21). Ainsi, l'ester de Roche de configuration *S* a tout d'abord été engagé dans une séquence réactionnelle comprenant la tosylation de l'alcool primaire suivie de la réduction de l'ester en aldéhyde correspondant (figure 22). Cet aldéhyde a ensuite été crotylé à l'aide du complexe (*R,R*)-Ti-I préparé *in situ* pour former l'alcool homoallylique **34** qui a été méthylié puis engagé dans une réaction d'ozonolyse. L'aldéhyde **35** ainsi formé a aussitôt été allylé à l'aide du complexe (*S,S*)-Ti-II pour former l'alcool homoallylique **36** qui a été protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle. Le groupement propyne a alors été introduit en deux temps, tout d'abord en déplaçant le tosylate par l'amidure de lithium de l'éthyne, puis en méthylant l'alcyne terminal à l'aide d'iodure de méthyle. Le clivage sélectif de l'oléfine en présence de la triple liaison nous a permis de générer l'aldéhyde **38**, intermédiaire clé de la synthèse. Ce dernier a par la suite été engagé dans une seconde séquence réactionnelle comprenant une première étape de penténylation asymétrique suivie d'une étape d'acylation à l'aide de chlorure d'acryloyle afin d'isoler le composé de type diène-yne **39**. Comme nous l'avons vu précédemment, ce dernier a ensuite été engagé dans une nouvelle séquence réactionnelle comprenant une hydrosilylation, une métathèse cyclisante, une protodésilylation et une déprotection pour aboutir au produit naturel qui a pu être obtenu en treize étapes et 4,8 % de rendement global.

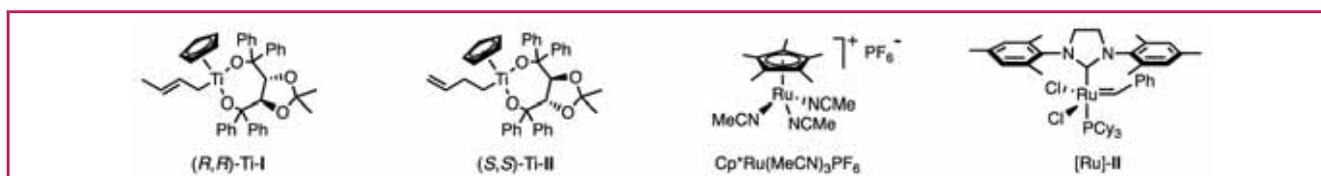


Figure 21 - Structure des différents réactifs d'allylation, de crotylation, d'hydrosilylation et de métathèse utilisés.

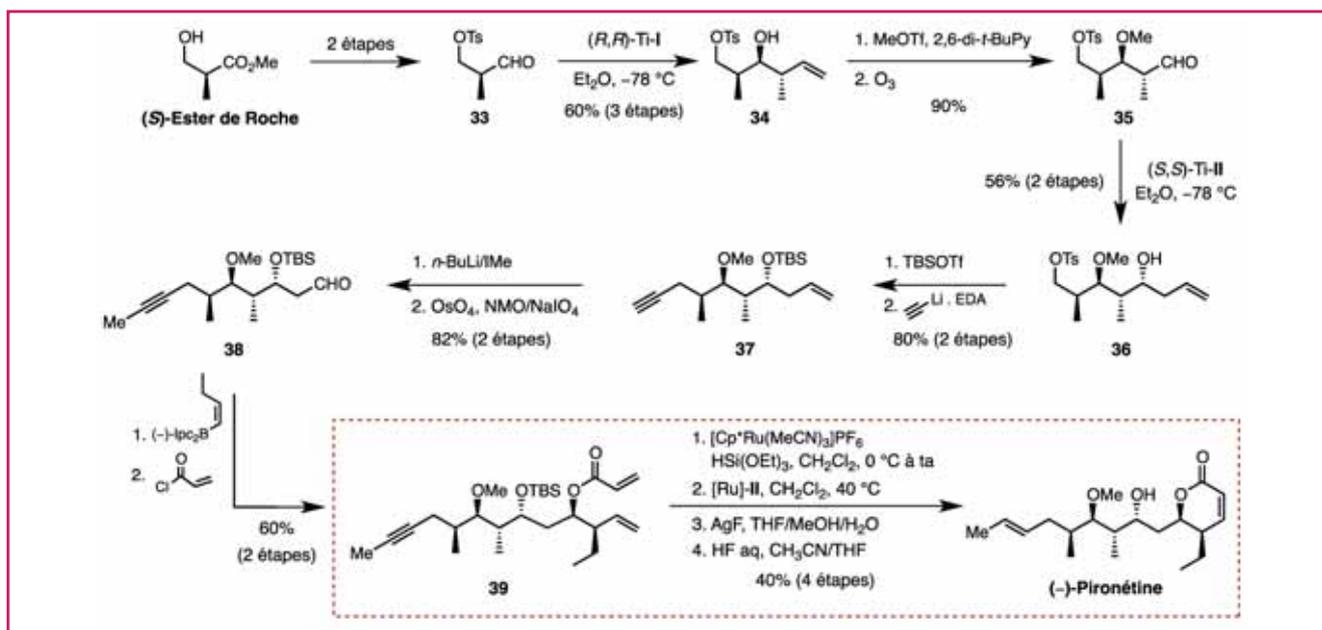


Figure 22 - Synthèse totale de la (-)-pironétine.

Alkylation allylique asymétrique pallado-catalysée de carbonates de diénols ; application à la synthèse de synthons chiraux

Depuis son introduction par Stoltz *et coll.* [30] et Trost *et coll.* [31], la réaction d'alkylation allylique asymétrique pallado-catalysée de substrats prochiraux s'est considérablement développée pour devenir un outil de choix pour la formation de liaisons carbone-carbone de manière hautement énantiosélective. Ainsi en combinant une source de Pd(0) à un ligand chiral adéquat, cette réaction offre la possibilité de transformer des substrats racémiques, voire prochiraux, en produits optiquement actifs.

Pour notre part, nous nous sommes intéressés au développement d'une nouvelle méthodologie permettant d'accéder à des γ -butyrolactones chirales diversement substituées. Pour cela, nous avons voulu adapter la réaction d'alkylation allylique pallado-catalysée énantiosélective à des systèmes prochiraux particuliers : les carbonates de diénols. En effet, par analogie avec les travaux réalisés sur les systèmes de type β -cétocarboxylate d'allyle et carbonate d'énol, un carbonate de diénol de type **I** devrait également subir une addition oxydante en présence de Pd(0) pour donner un complexe métallique **II** dérivé d'un β -cétocarboxylate qui, après décarboxylation suivant un réarrangement [3,3]-sigmatropique, devrait former un complexe π -allylique du palladium **III**. Seulement, contrairement aux β -cétocarboxylates d'allyles et aux carbonates d'énols qui ne peuvent conduire qu'à un produit d'alkylation, notre système devrait, *a priori*, nous permettre de générer soit un buténolide de type **IV** possédant un centre quaternaire et provenant d'une alkylation 1,2-, soit une furanone de type **V** possédant un centre tertiaire et provenant d'une alkylation 1,4- (figure 23).

Une étude exhaustive des conditions opératoires (nature du solvant, source de palladium, température...) nous a permis de montrer que les deux produits étaient effectivement formés lors de la réaction, mais que le produit issu de l'alkylation de type 1,2- se formait de manière préférentielle quelles que soient les conditions utilisées. Par ailleurs, nous avons pu

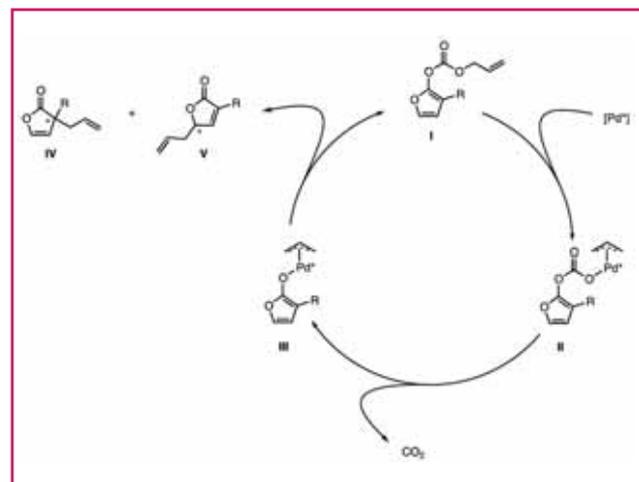


Figure 23 - Mécanisme de l'alkylation allylique pallado-catalysée de carbonates de diénols.

montrer qu'il était possible de convertir *in situ* le composé issu de l'alkylation de type 1,2- (**IV**) en produit d'alkylation 1,4- (**V**) via un réarrangement sigmatropique [3,3] de Cope (figure 24) [32]. Ce réarrangement [33], qui intervient sous l'effet d'irradiations micro-ondes, permet une conversion rapide (1 h à 180 °C) et totale du composé **IV** en composé **V**. Nous avons également pu développer une version asymétrique de cette réaction. À cet effet, nous avons évalué une série de ligands chiraux susceptibles d'induire une discrimination faciale ainsi que l'ensemble des différents paramètres expérimentaux (source de palladium, nature du solvant, température...). Ainsi, en contrôlant le mode opératoire, nous avons pu atteindre des excès énantiomériques compris entre 79 et 91 % [34-35].

Nous avons également pu montrer qu'il était possible de convertir ces buténolides **IV** en butyrolactone **VI** sans érosion des excès énantiomériques via une séquence réduction/oxydation.

Enfin, nous avons pu démontrer l'efficacité de cette méthodologie en l'appliquant à la synthèse totale de deux

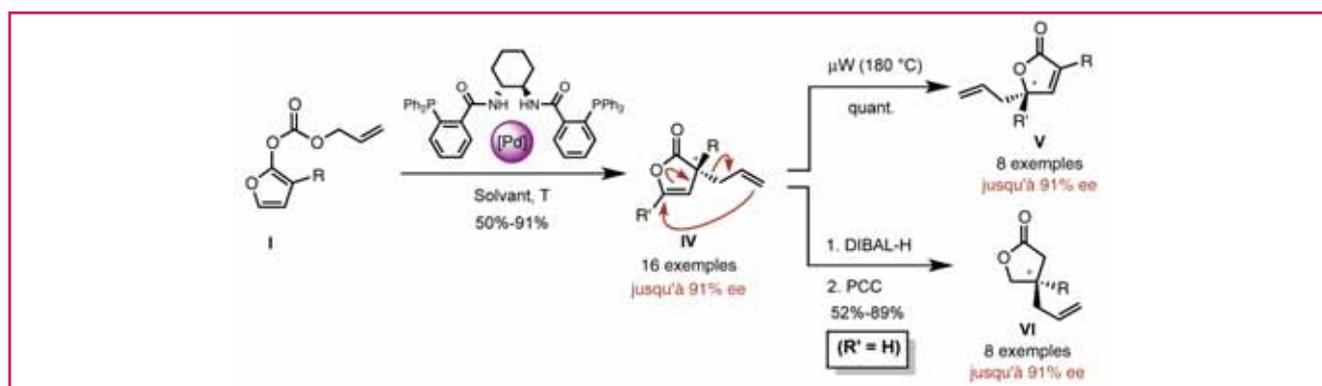


Figure 24 - Séquence alkylation allylique/réarrangement de Cope de carbonates de diénols.

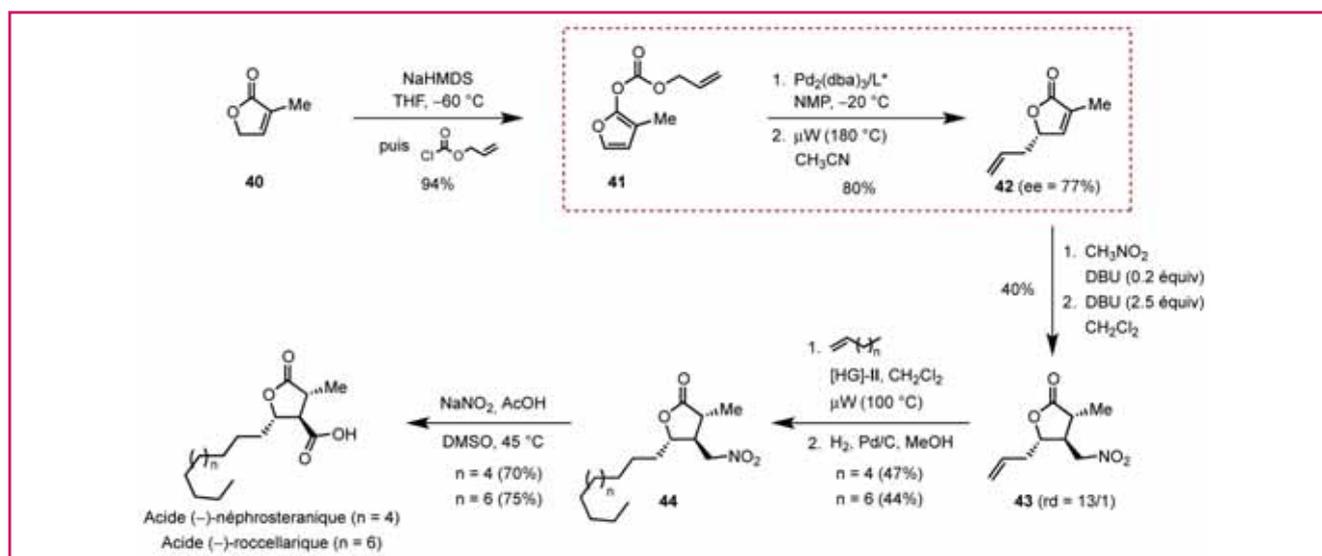


Figure 25 - Synthèse totale des acides (-)-néphrosterique et (-)-roccellarique.

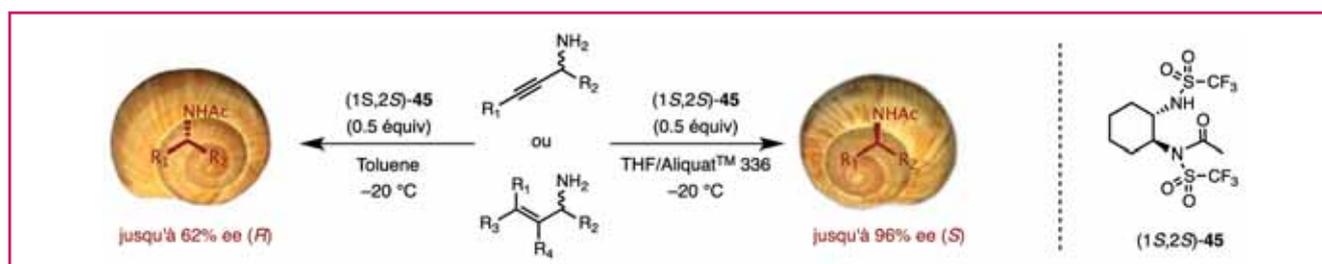


Figure 26 - Dédoublage cinétique d'amine par transfert d'acyle.

produits naturels de la famille des acides paraconiques : l'acide (-)-néphrosterique [36] et l'acide (-)-roccellarique [37] (figure 25).

Nouveau procédé de dédoublement cinétique d'amine par transfert d'acyle

Le dédoublement cinétique a toujours été une méthode de choix pour l'obtention de composés énantiomériquement enrichis à partir de mélanges racémiques. Cependant, alors qu'on recense une pléthore de procédés efficaces permettant la résolution d'une grande variété de composés, il n'existe à l'heure actuelle qu'un nombre limité de méthodes permettant le dédoublement cinétique d'amines [38]. C'est dans ce contexte que nous avons poursuivi les travaux engagés pendant ma thèse concernant l'utilisation de (1S,2S)-45 comme réactif chiral de transfert d'acyle (figure 26) [39-42].

Nous avons ainsi pu étendre le champ d'application de ce réactif au dédoublement de différentes amines, en particulier des amines propargyliques [43] et allyliques [44], obtenant d'excellents excès énantiomériques pouvant atteindre jusqu'à 96 à 50 % de conversion ($s = 193$).

Afin de démontrer l'intérêt synthétique de cette méthode, nous l'avons également utilisée comme étape clé dans la synthèse de la *N*-acétyle (*S*)-coniine (figure 27).

Catalyse asymétrique bio-inspirée

La biocatalyse a pendant très longtemps été le domaine exclusif des enzymes qui disposent d'un microenvironnement au sein duquel un large panel de réactions peut avoir lieu. Depuis peu, l'utilisation de la double-hélice de l'ADN, et plus généralement des nombreuses structures secondaires que peuvent prendre les acides nucléiques, a également été

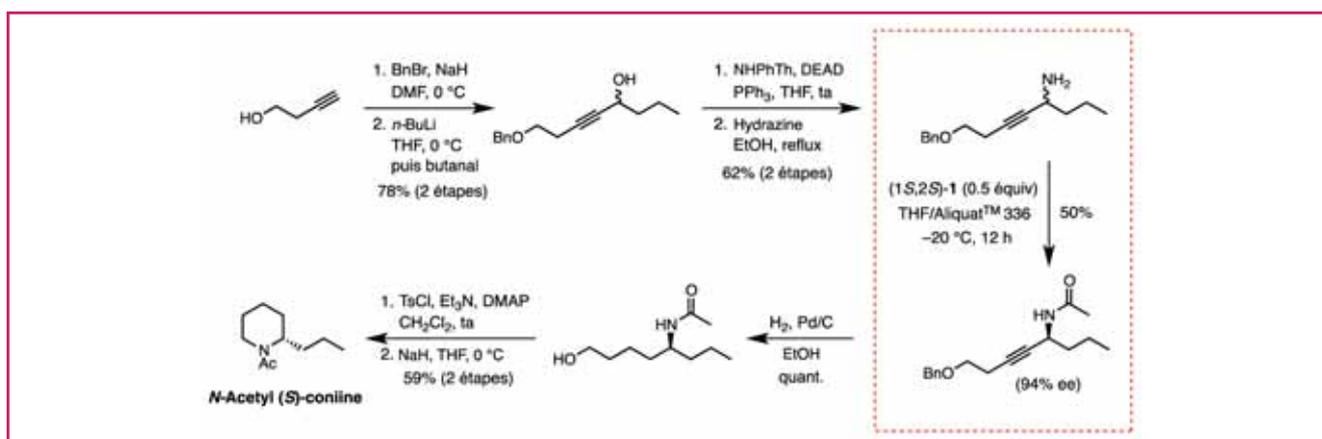
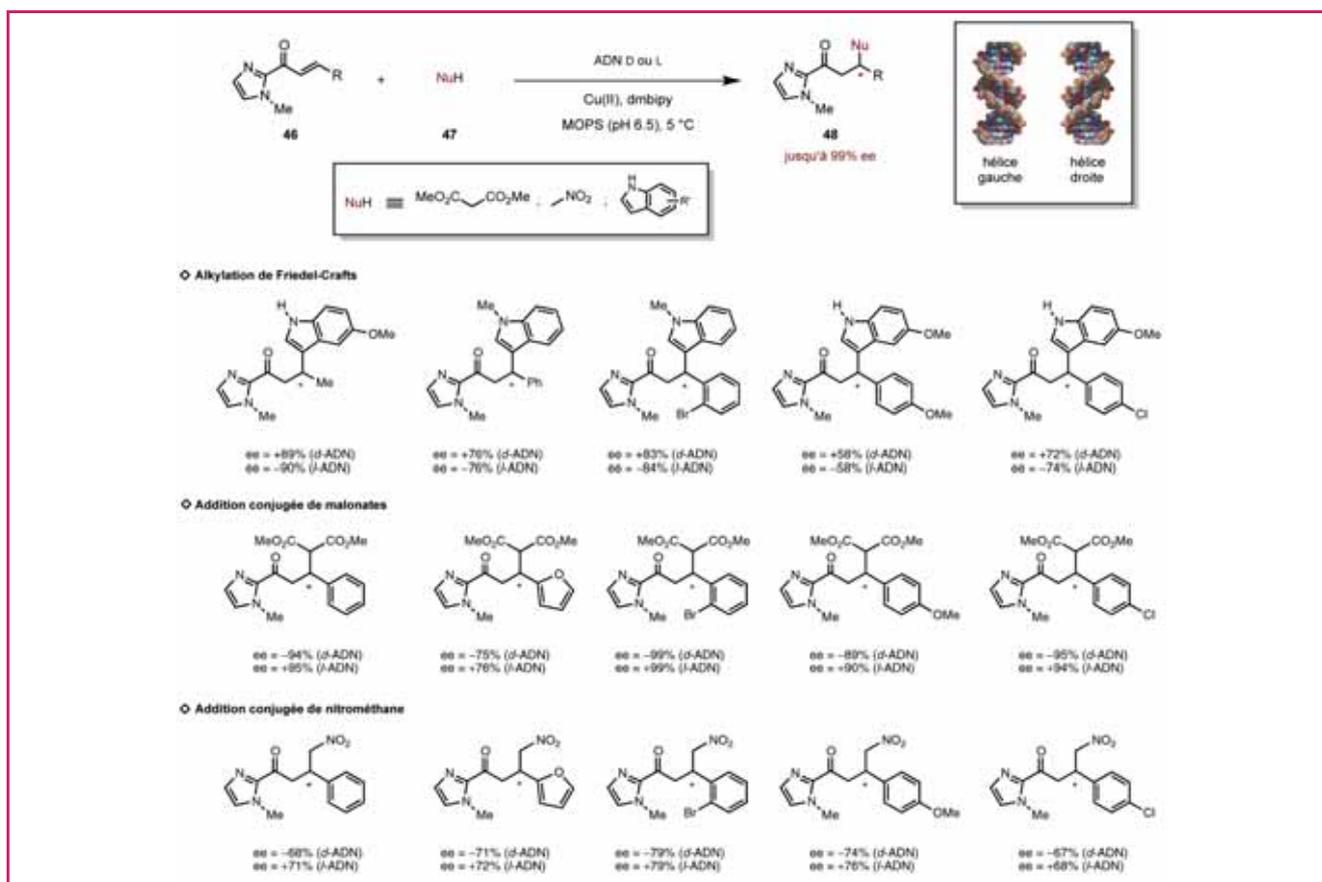

 Figure 27 - Synthèse totale de la *N*-acétyle (*S*)-coniine.


Figure 28 - Évaluation de nouvelles structures de l'ADN.

intégrée. La catalyse asymétrique à l'ADN se base sur le transfert de la chiralité de ces architectures supramoléculaires aux produits d'une réaction chimique donnée. Depuis les travaux fondateurs de Roelfes et Feringa [45], ce principe a été appliqué à un panel varié de réactions chimiques permettant à ces transformations d'acquies un caractère hautement stéréosélectif. En quelques années, la catalyse bio-hybride à base d'ADN a connu de nombreuses avancées grâce à l'apport de plusieurs équipes de recherche, dont la nôtre en étroite collaboration avec l'équipe du professeur Michael Smietana de l'Université de Montpellier. Dans le cadre de ce projet, nous avons défini plusieurs objectifs majeurs dont la conception, la synthèse et l'évaluation de nouveaux complexes métalliques bifonctionnels chiraux [46-47], le développement de nouveaux systèmes d'ancrage

[48], l'identification de nouvelles réactions faisant intervenir des catalyseurs de type bio-hybrides, la mise au point de systèmes catalytiques innovants et durables [49], et enfin leurs applications à la synthèse totale de produits naturels.

Le premier volet de ce projet a concerné l'évaluation de nouvelles structures de l'ADN. À cet effet, une collaboration avec la société Noxxon Pharma a été engagée dans le but de comparer pour la première fois l'activité catalytique des ADN en série D et L sur trois réactions modèles (alkylation de Friedel-Crafts, addition conjuguée de malonates et addition conjuguée de nitrométhane), mais aussi dans le but de développer un nouvel outil pour le chimiste organicien en proposant une méthode efficace et reproductible pour accéder à souhait à l'un ou l'autre des énantiomères d'une réaction donnée (figure 28) [46].

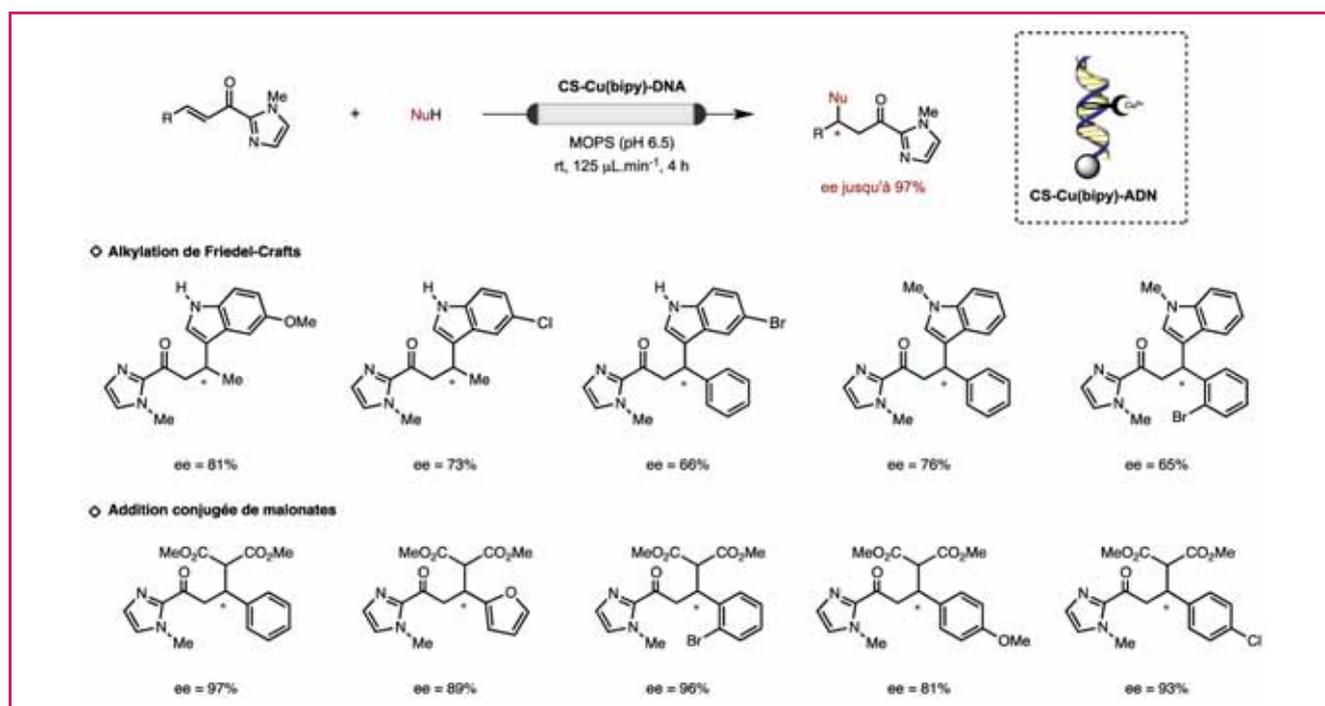


Figure 29 - Mise au point d'un complexe bio-hybride ADN-Cu-bipy supporté.

Parallèlement, nous avons également pu développer un catalyseur à base d'ADN supporté sur une résine de cellulose pouvant être utilisé en flux continu (figure 29) [49]. En effet, ce complexe bio-hybride ADN-Cu-bipy s'est non seulement avéré efficace pour catalyser des réactions d'alkylation de Friedel-Crafts et d'addition conjuguée de malonates avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 97 %, mais est également totalement recyclable.

Conclusion

Comme indiqué en préambule, les produits naturels sont de véritables sources d'inspiration pour le développement d'outils synthétiques. Au cours de ces dix dernières années, nous avons ainsi pu développer un certain nombre de réactions dans des domaines variés allant de la catalyse organométallique à l'organocatalyse asymétrique, en passant par la catalyse bio-hybride. Ces méthodes, à la fois efficaces, modulables et hautement sélectives, nous ont permis d'accéder à un grand nombre de produits naturels possédant des propriétés biologiques aussi intéressantes que variées. Par ailleurs, nous avons également su tirer profit de réactivités originales pour développer des nouvelles réactions qui ont également pu être appliquées à la synthèse totale de différents produits naturels.

Les catalyseurs à base d'ADN se sont développés de manière considérable ces dernières années et permettent aujourd'hui de répondre à certaines problématiques en catalyse asymétrique. Cette approche faisant intervenir des systèmes bio-hybrides s'avère d'ores et déjà particulièrement efficace et devrait très prochainement entrer dans la boîte à outils du chimiste organicien.

L'ensemble de ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique de l'École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la ville de Paris (ESPCI Paris) dirigé par le Professeur Janine Cossy. Il n'aurait pas été possible sans son soutien et le travail absolument incroyable de l'ensemble des étudiants et postdoctorants que j'ai pu co-encadrer ; que tous trouvent ici l'expression de ma plus sincère

et profonde reconnaissance. Enfin, je tiens à remercier tout particulièrement le Professeur Michael Smietana de l'Université de Montpellier et l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-2010-JCJC-715-1, projet NCiS ; ANR-2015-CE29-0021-01, projet D-CYSIV) sans qui le projet de catalyse à l'ADN n'aurait jamais vu le jour.

Références

- [1] Cossy J., *L'Act. Chim.*, **2011**, 348-349, p. 70.
- [2] Moise J., Arseniyadis S., Cossy J., *Org. Lett.*, **2007**, 9, p. 1695.
- [3] Moise J., Sonawane R.P., Arseniyadis S., Cossy J., *Synlett*, **2008**, p. 2617.
- [4] Dash J., Arseniyadis S., Cossy J., *Adv. Synth. & Cat.*, **2007**, 349, p. 152.
- [5] Böhlendorf B., Herrmann M., Hecht H.J., Sasse F., Forche E., Kunze B., Reichenbach H., Höfle G., *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 10, p. 2601.
- [6] Ojika M., Suzuki Y., Tsukamoto A., Sakagami Y., Fudou R., Yoshimura T., Yamanaka S., *J. Antibiot.*, **1998**, 51, p. 275.
- [7] Nicolaou K.C., Brenzovich W.E., Bulger P.G., Francis T.M., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, p. 2119.
- [8] Gebauer J., Arseniyadis S., Cossy J., *Org. Lett.*, **2007**, 9, p. 3425.
- [9] Gebauer J., Arseniyadis S., Cossy J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, p. 2701.
- [10] Roesner J.A., Scheuer P.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, p. 846.
- [11] Fusetani N., Yasumuro K., Matsunaga S., Hashimoto K., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, p. 2809.
- [12] Searle P.A., Molinski T.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, p. 8126.
- [13] Kato Y., Fusetani N., Matsunaga S., Hashimoto K., Fujita S., Furuya T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, p. 2780.
- [14] Hoffman T.J., Rigby J.H., Arseniyadis S., Cossy J., *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, p. 2400.
- [15] Hoffman T.J., Kolleth A., Rigby J.H., Arseniyadis S., Cossy J., *Org. Lett.*, **2010**, 12, p. 3348.
- [16] Bertelsen S., Jørgensen K.A., *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, p. 2178.
- [17] Hoffman T.J., Dash J., Rigby J.H., Arseniyadis S., Cossy J., *Org. Lett.*, **2009**, 11, p. 2756.
- [18] Colon A., Hoffman T.J., Gebauer J., Dash J., Rigby J.H., Arseniyadis S., Cossy J., *Chem. Commun.*, **2012**, 48, p. 10508.
- [19] Brown H.C., Jadhav P.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, p. 2092.
- [20] Schlosser A., Hartmann J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, p. 4674.
- [21] Sonawane R.P., Joolakanti S.R., Arseniyadis S., Cossy J., *Synlett*, **2009**, p. 213.
- [22] Sirirath S., Tanaka J., Ohtani I.I., Ichiba T., Rachmat R., Ueda K., Usui T., Osada H., Higa T., *J. Nat. Prod.*, **2002**, 65, p. 1820.
- [23] ElMarrouni A., Joolakanti S.R., Colon A., Heras M., Arseniyadis S., Cossy J., *Org. Lett.*, **2010**, 12, p. 4074.
- [24] Wang Y.-G., Takeyama R., Kobayashi Y., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, p. 3320.
- [25] Bressy C., Bargiggia F., Guyonnet M., Arseniyadis S., Cossy J., *Synlett*, **2009**, p. 565.
- [26] Bressy C., Vors J.-P., Hillebrand S., Arseniyadis S., Cossy J., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, 47, p. 10137.

- [27] Yoshida T., Koizumi K., Kawamura K., Matsumoto K., Itazaki H., *Jpn Pat. Kokai*, **1993**, 5-310 726, *Eur. Pat.*, **1993**, 560 389 A1.
- [28] Kobayashi S., Tsuchiya K., Harada T., Nishide M., Kurokawa T., Nakagawa T., Shimada N., Kobayashi K., *J. Antibiot.*, **1994**, *47*, p. 697.
- [29] Kobayashi S., Tsuchiya K., Kurokawa T., Nakagawa T., Shimada N., Iitaka Y., *J. Antibiot.*, **1994**, *47*, p. 703.
- [30] Behenna D.C., Stoltz B.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 151044.
- [31] Trost B.M., Xu J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, p. 17180.
- [32] Fournier J., Arseniyadis S., Cossy J., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 7562.
- [33] Cope A.C., Hardy E.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, *62*, p. 441.
- [34] Fournier J., Lozano O., Menozzi C., Arseniyadis S., Cossy J., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 1257.
- [35] Arseniyadis S., Fournier J., Saravanan T., Prevost S., Lozano O., Menozzi C., Cossy J., *Synlett*, **2013**, p. 2350.
- [36] Asahina Y., Yanagita M., Sakurai Y., *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B*, **1937**, *70*, p. 227.
- [37] Hesse O., *J. Prakt. Chem.*, **1898**, *57*, p. 232.
- [38] Spivey A.C., Arseniyadis S., *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*, P. Dalko (ed.), Wiley-VCH, **2013**, vol. 3, chap. 41, p. 1225.
- [39] Sabot C., Subhash P.V., Valleix A., Arseniyadis S., Mioskowski C., *Synlett*, **2008**, p. 268.
- [40] Arseniyadis S., Subhash P.V., Valleix A., Wagner A., Mioskowski C., *Chem. Commun.*, **2005**, *26*, p. 3310.
- [41] Arseniyadis S., Subhash P.V., Valleix A., Mathew S.P., Blackmond D.G., Wagner A., Mioskowski C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, p. 6138.
- [42] Arseniyadis S., Valleix A., Wagner A., Mioskowski C., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, p. 3314.
- [43] Kolleth A., Christoph S., Arseniyadis S., Cossy J., *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, p. 10511.
- [44] Kolleth A., Cattoen M., Arseniyadis S., Cossy J., *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, p. 9338.
- [45] Roelfes G., Feringa B.L., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, p. 3230.
- [46] Wang J., Benedetti E., Bethge L., Vonhoff S., Klussmann S., Vasseur J.-J., Cossy J., Smietana M., Arseniyadis S., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 11546.
- [47] Duchemin N., Benedetti E., Bethge L., Vonhoff S., Klussmann S., Vasseur J.-J., Cossy J., Smietana M., Arseniyadis S., *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, p. 8604.
- [48] Amirbekyan K., Duchemin N., Benedetti E., Joseph R., Colon A., Markarian S.A., Bethge L., Vonhoff S., Klussmann S., Cossy J., Vasseur J.-J., Arseniyadis S., Smietana M., *ACS Catal.*, **2016**, *6*, p. 3096.
- [49] Benedetti E., Duchemin N., Bethge L., Vonhoff S., Klussmann S., Vasseur J.-J., Cossy J., Smietana M., Arseniyadis S., *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, p. 6076.



Stelios Arseniyadis

est directeur de recherche au CNRS et professeur associé à l'Université Queen Mary de Londres*.

Il a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2015.

* School of Biological and Chemical Sciences, Queen Mary University of London, Room G.08, Joseph Priestley Building, Mile End Road, London E1 4NS (Royaume-Uni).
Courriel : s.arseniyadis@qmul.ac.uk

CHIMIE ET...

une collection intelligente à vocation pédagogique
à mettre en toutes les mains !!

Commandez en ligne sur laboutique.edpsciences.fr

Structure et dynamique de l'eau confinée dans les matériaux géologiques

Le cas des argiles gonflantes

Éric Ferrage, Baptiste Dazas, Bruno Lanson, Mónica Jiménez-Ruiz, Alfred Delville et Laurent J. Michot

Résumé L'eau confinée dans les minéraux argileux gonflants représente une part importante de l'eau douce à la surface de la Terre. Du fait de son interaction avec les surfaces minérales, cette eau possède des propriétés organisationnelles et dynamiques mal connues et le plus souvent intermédiaires entre celles de l'eau solide et de l'eau liquide. Cet article présente comment la combinaison de méthodes expérimentales et numériques permet de mieux cerner la nature hétérogène du confinement des molécules d'eau dans les argiles gonflantes ainsi que leur organisation et leur dynamique au contact de ces surfaces minérales naturelles.

Mots-clés Minéraux argileux gonflants, eau confinée, structure, dynamique, diffraction des rayons X et des neutrons, interstratification, modélisation moléculaire.

Abstract **Structure and dynamics of water confined in geological materials: the case of swelling clay minerals** Water confined in swelling clay minerals represent a large contribution to fresh water at the Earth's surface. Due to their interactions with mineral surfaces, little is known regarding structural and dynamical properties of these water molecules, which most often display intermediate properties between solid (ice) and liquid water. This paper describes the combination of experimental and numerical methods in an effort to unravel the heterogeneous nature of confined water in swelling clay minerals, as well as its organization and dynamics when in contact with natural mineral surfaces.

Keywords Swelling clay minerals, confined water, structure, dynamic, X-ray and neutron diffraction, interstratification, molecular simulation.

À la surface de la Terre, l'eau est présente à la fois sous forme salée et douce. Si les états solide (glace) et liquide sont prépondérants, l'eau est aussi impliquée dans l'hydratation des surfaces des phases organiques et inorganiques constitutives des roches et des sols. Les argiles gonflantes sont des phyllosilicates ubiquistes dans les environnements terrestres et marins et systématiquement présents dans les sols et roches sédimentaires. Ces minéraux sont le plus souvent formés de particules lamellaires poreuses de petite taille ($< 2 \mu\text{m}$), ce qui leur confère une grande surface réactive ($\sim 700\text{-}800 \text{ m}^2/\text{g}$) vis-à-vis de l'adsorption d'eau. À titre d'illustration, le volume d'un dé à jeu d'argile gonflante développe une surface équivalente à celle d'un terrain de rugby. En lien avec cette propriété unique et la présence de ces minéraux dans la plupart des roches constitutives des deux premiers kilomètres de la croûte terrestre, l'eau associée à l'hydratation des argiles gonflantes est estimée à dix fois la quantité d'eau douce présente dans tous les lacs à la surface de la Terre ou encore à deux fois la quantité totale d'eau potable.

La structure cristalline des argiles gonflantes est constituée de deux couches tétraédriques (T) silicatées de part et d'autre d'une couche octaédrique (O) alumineuse ou magnésienne (feuillelet TOT, *figure 1*). Du fait de substitutions isomorphiques dans les différentes couches par des cations de valence moindre, dont la nature et la quantité déterminent le

nom du minéral (montmorillonite, beidellite, nontronite, saponite, hectorite, vermiculite, etc.), le feuillelet TOT présente une charge négative. Cette charge est compensée par la présence de cations échangeables dans l'espace interfoliaire dont la valence et la taille contrôlent l'hydratation de l'espace interfoliaire et le gonflement de la structure. En fonction de l'humidité relative environnante, la structure cristalline de ces argiles présente un gonflement séquentiel correspondant à l'intercalation de 0, 1, 2 ou plus rarement 3 plans d'eau dans l'espace interfoliaire (*figure 1*). Conséquence de cette intercalation, la quantité d'eau dans les argiles gonflantes peut représenter jusqu'à 30 % de la masse du matériau.

Les propriétés structurales et dynamiques des molécules d'eau interfoliaires sont impactées par le confinement, conduisant à des propriétés intermédiaires entre celles connues pour les états solide et liquide de l'eau. Ces modifications de propriétés des molécules d'eau sont liées (i) à leur confinement bidimensionnel à l'échelle nanométrique entre deux feuillelets TOT, (ii) à leur polarisation à la surface du feuillelet TOT en lien avec le champ électrostatique négatif imposé par ce dernier ($-0,1$ à $-0,3 \text{ C/m}^2$), et (iii) à leurs interactions avec les cations interfoliaires. Le confinement et les modifications des propriétés structurales de l'eau dans les argiles gonflantes influent alors fortement sur le comportement dynamique de ces molécules d'eau. À plus grande échelle,

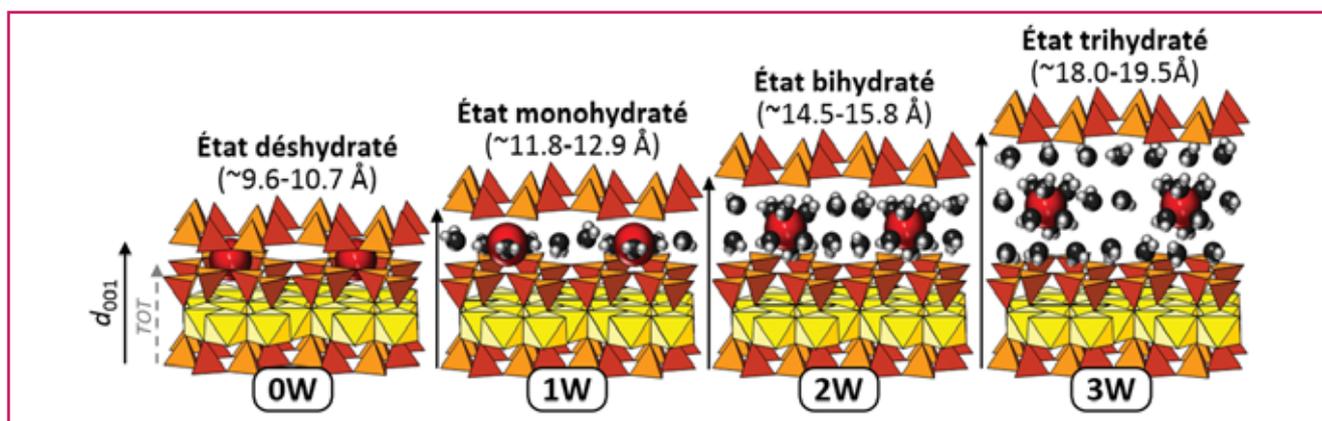


Figure 1 - Représentation simplifiée de la structure cristalline des différents hydrates dans les argiles gonflantes. État déshydraté (0W), monohydraté (1W), bihydraté (2W) et trihydraté (3W) et leur épaisseur caractéristique (aussi nommée distance basale, décrite par le paramètre d_{001}).

ce confinement bidimensionnel induit une forte dépendance directionnelle des processus de migration de l'eau et des solutés dans les matériaux géologiques contenant des argiles gonflantes tels que les roches ou les sols. Par ailleurs, cette propriété est à l'origine de l'utilisation des argiles gonflantes dans des barrières argileuses pour la gestion des déchets municipaux, industriels et radioactifs.

Du fait de l'important stock d'eau que représente l'eau d'hydratation des argiles gonflantes à la surface de la Terre, nos travaux visent à mieux comprendre les propriétés structurales et dynamiques de cette eau confinée dans l'espace interfoliaire. Ce travail repose sur une méthodologie couplant expérimentations et simulations. Les expérimentations sont cruciales pour prendre en compte l'hétérogénéité des échantillons naturels. Les simulations fournissent quant à elles des informations mécanistiques pour une interprétation approfondie des données expérimentales. De plus, une fois validées par l'expérience, ces simulations peuvent être utilisées pour prédire des propriétés structurales et dynamiques de l'eau dans des conditions ou à des échéances difficiles à atteindre expérimentalement.

Organisation de l'eau dans les argiles gonflantes

Le gonflement, ou dégonflement, séquentiel des argiles gonflantes *via* l'intercalation de plans de molécules d'eau (figure 1) en réponse aux variations d'humidité relative ou de température a été mis en évidence dès les années 1930 par l'analyse des diffractogrammes de rayons X expérimentaux [1]. Sur la base de leur distance basale (classiquement déterminée par la position de la raie (001), *i.e.* d_{001}), différents feuillets, correspondant aux différents états d'hydratation, ont été définis : état déshydraté (0W, $d_{001} = 9,6-10,7 \text{ \AA}$), monohydraté (1W, $d_{001} = 11,8-12,9 \text{ \AA}$), bihydraté (2W, $d_{001} = 14,5-15,8 \text{ \AA}$) et trihydraté (3W, $d_{001} = 18,0-19,5 \text{ \AA}$).

Cependant, les hétérogénéités cristallographiques dans la localisation de la charge foliaire (charges distribuées entre couches tétraédriques ou octaédriques) et/ou dans la quantité de charge (d'un feuillet à l'autre ou bien au sein d'un même feuillet) conduisent le plus souvent à la coexistence de plusieurs états d'hydratation au sein des cristaux. Les structures interstratifiées qui résultent de ces hétérogénéités d'hydratation possèdent une signature diffractométrique complexe qui limite l'analyse détaillée de la structure de l'eau interfoliaire. L'analyse quantitative des hétérogénéités d'hydratation

représente alors un préalable indispensable pour étudier finement la structure de l'eau dans les différents hydrates.

Pour pallier l'hétérogénéité chimique des argiles naturelles, nos travaux se sont focalisés sur l'utilisation d'échantillons de saponites synthétiques, de formule structurale générale $(\text{Si}_{8-x}\text{Al}_x)\text{Mg}_6\text{O}_{20}(\text{OH})_4\text{M}^+_x \cdot n\text{H}_2\text{O}$ avec $0,80 < x < 2,0$. Pour ce type d'argile gonflante, la charge x du feuillet TOT provient de substitutions du silicium par de l'aluminium dans les couches tétraédriques. Cette charge x est compensée par la présence d'un cation (noté M^+) dans l'espace interfoliaire qui contient aussi n molécules d'eau.

Hétérogénéités d'hydratation des argiles gonflantes - Interstratification des hydrates

L'analyse fine de l'organisation de l'eau confinée dans les argiles gonflantes requiert au préalable l'étude de leurs propriétés d'hydratation. Il s'agit notamment de détecter la coexistence au sein des mêmes cristaux de plusieurs types de feuillets avec des états d'hydratation contrastés et d'en quantifier les proportions.

Ce type d'analyse est illustré en figure 2 pour une saponite sodique de formule structurale $(\text{Si}_{7,2}\text{Al}_{0,8})\text{Mg}_6\text{O}_{20}(\text{OH})_4\text{Na}^+_{0,8} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ le long d'une isotherme de désorption de vapeur d'eau [2]. L'étude qualitative des raies 00 l sur les diffractogrammes de rayons X expérimentaux pour les argiles gonflantes repose le plus souvent sur la mesure, dans la plage angulaire $2-10^\circ 2\theta \text{ CuK}\alpha$, de la position de la raie 001 (*i.e.* d_{001}), valeur classiquement utilisée pour déterminer l'état d'hydratation du minéral (figure 1). En général, cette analyse suppose une structure périodique composée à 100 % du même type de feuillets. Dans ce cas, les positions des harmoniques 00 l vérifient la relation $d_{001} = lx_{d_{001}}$ et la série de raies 00 l est dite « rationnelle ». À titre d'exemple, après un équilibre à une humidité relative de 75 % (figure 2A), le diffractogramme de rayons X de l'échantillon de saponite présente une série de huit raies 00 l (*i.e.* 001, 002, ..., 008 respectivement à 15,29 Å, 7,65 Å, ..., 1,91 Å) dont le produit $lx_{d_{001}}$ conduit systématiquement à une valeur proche de 15,3 Å, caractéristique d'une structure composée principalement de feuillets bihydratés (2W). Pour le même échantillon, l'équilibre à une humidité relative de 26 % (figure 2C) conduit à un diffractogramme présentant six raies 00 l dont le produit $lx_{d_{001}}$ indique la présence d'une structure composée essentiellement de feuillets monohydratés (1W) ayant une distance basale de ~ 12,4 Å. La présence d'hétérogénéités d'hydratation,

impliquant la présence de structures interstratifiées, peut aussi être révélée qualitativement par diffraction des rayons X. Selon Méring [3], dans le cas d'une structure avec une interstratification aléatoire de deux types de feuillets ayant des distances basales (ou états d'hydratation) contrastées, les positions des raies 00 l de diffraction résultantes seront situées entre les positions des raies correspondant à chacune des structures périodiques. Ceci induit une perte de rationalité ($d_{00l} \neq l \cdot d_{001}$) et la série de raies 00 l est alors dite « irrationnelle ». Selon ce même principe, plus les positions 00 l des pôles purs sont éloignées, plus les raies de diffraction résultantes sont larges et peu intenses. Dans le cas de l'échantillon de saponite, l'interstratification est nettement visible sur le diffractogramme obtenu à une humidité relative de 52 % (figure 2B). Ce diffractogramme présente en effet une irrationalité importante dans les positions des raies 00 l de diffraction (i.e. $l \cdot d_{001} \neq d_{00l}$). L'élargissement important de la raie 001 et sa position à $\sim 14,1$ Å, intermédiaire entre celles des feuillets 1W et 2W, traduit également l'interstratification de ces deux types de feuillets.

L'analyse de la rationalité (i.e. $l \cdot d_{001}$ vs. d_{001}) mais aussi de la forme des raies de diffraction X génère ainsi une information bien plus pertinente que la seule mesure de la valeur de d_{001} et peut permettre d'identifier la nature interstratifiée des structures cristallines observées et aux feuillets concernés. Cependant, cette analyse qualitative reste insuffisante pour quantifier les différents types de molécules d'eau (par ex. eau confinée dans des feuillets 1W et 2W) que seule la modélisation des raies 00 l de diffraction des rayons X expérimentaux permet d'appréhender. Cette modélisation (figure 2A-C)

est réalisée en utilisant des algorithmes de calcul spécifiques [4]. Elle permet de rendre compte de la structure des différents hydrates (distance basale et quantité d'eau des différents feuillets), ainsi que de la composition (proportion relative des différents hydrates) et du type d'interstratification (ségréguée, aléatoire ou ordonnée). Les diffractogrammes ainsi calculés sont comparés aux profils expérimentaux jusqu'à une reproduction la plus fidèle possible de ces derniers par une approche essai-erreur. Du fait de l'hétérogénéité intrinsèque des échantillons, plusieurs structures aléatoirement interstratifiées sont le plus souvent nécessaires pour reproduire les diffractogrammes expérimentaux (figure 2A-C) [5]. Sur la base du modèle structural obtenu, la proportion relative des feuillets 0, 1 ou 2W coexistant pour chaque diffractogramme est extraite. Par répétition de l'expérience à différentes valeurs d'humidité relative, l'évolution de la contribution des différents hydrates peut être tracée le long d'une isotherme d'adsorption ou de désorption de vapeur d'eau (figure 2D). À noter que, comme dans tout exercice de modélisation, la question de l'unicité du modèle structural se pose. Cependant, la répétition de l'exercice de modélisation sur le même échantillon après équilibre à différentes humidités relatives impose des contraintes fortes sur la validation des modèles structuraux obtenus (+/- 5 % sur les proportions de feuillets). Les quantités d'eau issues de la modélisation des raies 00 l de diffraction des rayons X peuvent également être comparées avec les quantités d'eau globales obtenues par gravimétrie de désorption de vapeur d'eau (figure 2E). Après soustraction de la contribution de l'eau adsorbée sur les surfaces externes des particules [6] des données gravimétriques,

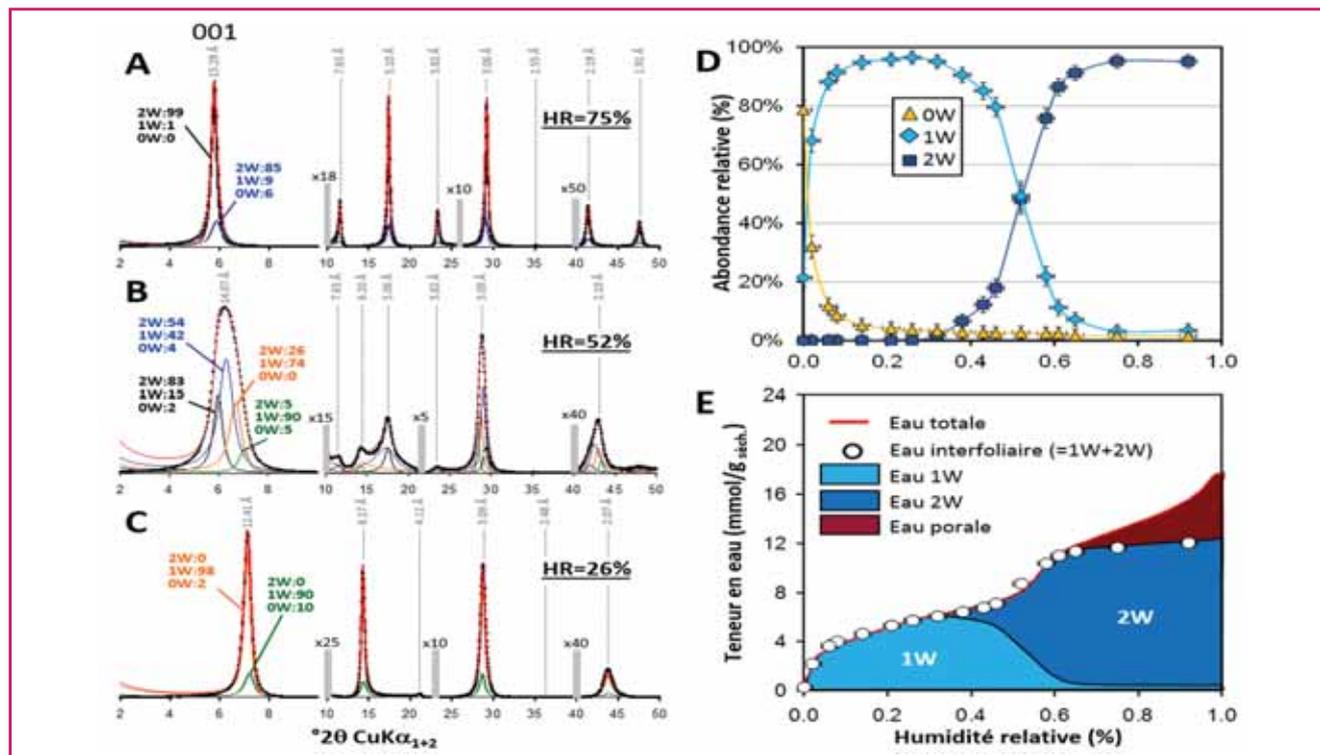


Figure 2 - Quantification des hétérogénéités d'hydratation dans les argiles gonflantes par diffraction des rayons X [2]. (A) à (C) Diffractogrammes expérimentaux (croix) enregistrés pour un échantillon de saponite sodique après équilibre à une humidité relative (HR) respectivement de 75, 52 et 26 %. Les positions des différentes raies 00 l sont indiquées en gris. Les barres verticales grises indiquent un changement d'intensité par rapport à la région angulaire 2-10°2 θ . Les profils expérimentaux sont reproduits (ligne rouge) en considérant une sommation de plusieurs profils de diffraction théoriques calculés pour des structures présentant une interstratification de feuillets déshydratés (0W), monohydratés (1W) et bihydratés (2W) en proportion variable. (D) Évolution de la proportion relative des différents hydrates obtenue par modélisation des diffractogrammes de rayons X expérimentaux en fonction de l'humidité relative. (E) Bilan de distribution des différents types de confinement de l'eau (eau 1W, eau 2W, eau porale) en fonction de l'humidité relative.

cette confrontation permet de quantifier les différents types de molécules d'eau (eau des feuillets 1W ou 2W, eau porale) [2]. En effet, la combinaison de la proportion relative des feuillets 1W ou 2W et de leurs quantités d'eau respectives permet d'obtenir la distribution des différents types de molécules d'eau, la somme des deux correspondant alors à l'eau interfoliaire (ou eau cristalline, *figure 2E*). Pour les humidités relatives supérieures à 60 %, et avant la possible apparition des hydrates 3W en conditions quasi saturées, la structure cristalline des argiles gonflantes n'évolue pas ou peu (*figure 2D*), alors que les isothermes de sorption d'eau présentent une nette augmentation de la quantité d'eau (*figure 2E*). Sur cette gamme d'humidité relative, cette différence est attribuée à l'adsorption dans l'espace poral du matériau de molécules d'eau avec des propriétés plus proches de l'eau liquide.

Structure interfoliaire de l'eau confinée

Les premières études de la structure des argiles gonflantes ont proposé une organisation des couches d'eau interfoliaire sous forme d'un réseau hexagonal plan comprenant quatre molécules d'eau par maille [7]. Si un désordre dans l'organisation de ces molécules d'eau peut être mis en évidence par la modélisation des raies 00 l de diffraction des rayons X [8], cette approche reste limitée pour l'étude fine de l'organisation des espèces interfoliaires (*figure 2A-C*). Tout d'abord, ce type de modélisation essai-erreur limite le nombre de paramètres ajustables et conduit le plus souvent à un modèle simplifié d'organisation interfoliaire. De plus, la diffraction des rayons X est uniquement sensible aux électrons des atomes constitutifs de la structure, ce qui implique une sensibilité très faible pour les atomes d'hydrogène des molécules d'eau, ainsi que la quasi-impossibilité de déterminer avec précision la position des cations alcalins et alcalino-terreux légers (Na⁺, Mg²⁺, Ca²⁺).

L'utilisation couplée des techniques de diffraction des rayons X et des neutrons permet de préciser les modèles structuraux en jouant sur le contraste de ces différentes méthodes vis-à-vis des espèces interfoliaires. Dans le cas de la diffraction des rayons X, l'interaction rayonnement-matière se situe au niveau du nuage électronique des atomes et la contribution d'un atome de la structure à l'intensité diffractée est proportionnelle à son nombre d'électrons. Dans le cas de la diffraction des neutrons, cette interaction se situe au niveau du noyau atomique. Il en résulte une très grande différence dans la sensibilité de cette technique aux différents éléments ou même aux différents isotopes d'un même élément. La sensibilité pour l'eau interfoliaire peut ainsi être exacerbée si l'analyse est réalisée après échange de l'eau interfoliaire par de l'eau deutérée (D₂O) en raison de la différence de longueur de diffusion cohérente entre H et D (respectivement - 3,74 et 6,67 fm).

Les techniques de diffraction peuvent être également combinées aux données numériques issues de modélisations moléculaires (simulation Monte-Carlo, dynamique moléculaire). Ces méthodes théoriques décrivent de manière extrêmement fine l'organisation des cations et des molécules d'eau interfoliaires, mais nécessitent d'être validées *a posteriori* par une confrontation poussée avec des données expérimentales. Dans le cadre de nos travaux sur la saponite sodique, l'étude des propriétés d'hydratation a permis de déterminer que les humidités relatives de ~ 30 et ~ 75 % conduisaient respectivement à des états quasi homogènes 1W et 2W (*figure 2D*). Les distances basales des feuillets 1W et 2W obtenues par modélisation des diffractogrammes de rayons X pour ces deux humidités sont ensuite utilisées pour contraindre des boîtes de simulation moléculaire (*figure 3A*) dans l'ensemble grand-canonique (GCMC ou μ, V, T) [9]. Pour ce type de simulations, le potentiel chimique de l'eau μ (*i.e.* l'humidité relative), les distances basales

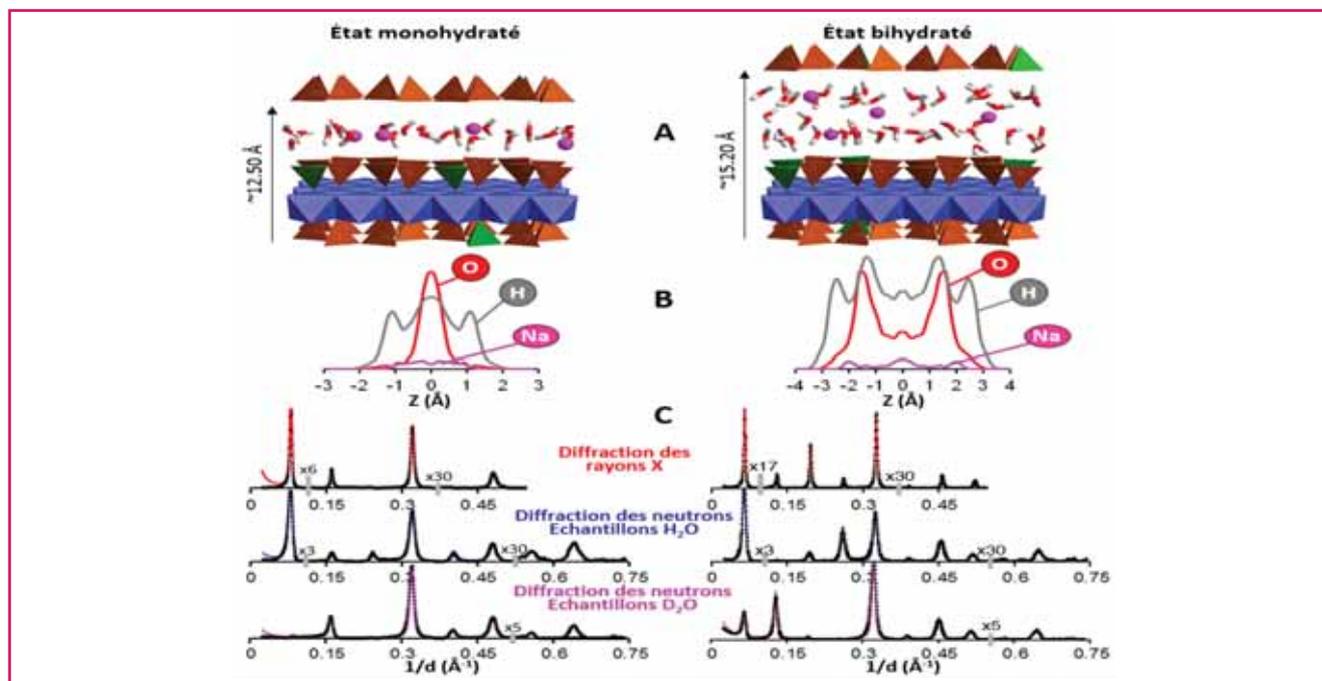


Figure 3 - Modélisation de l'organisation des espèces interfoliaires en fonction de l'état d'hydratation [9]. Gauche : état monohydraté ; droite : état bihydraté pour un échantillon de saponite sodique. (A) Représentation de la structure de l'argile gonflante à l'issue de la modélisation moléculaire Monte-Carlo dans l'espace grand-canonique. (B) Profil de distribution des atomes de sodium (rose), d'oxygène (rouge) et d'hydrogène (gris) en fonction de l'axe Z (perpendiculaire au feuillet). La cote Z = 0 représente le plan médian de l'espace interfoliaire. (C) Comparaison entre les diffractogrammes de rayons X et neutrons expérimentaux (croix) et ceux générés à partir des profils de distribution atomiques (lignes). Les barres verticales grises indiquent un changement d'intensité par rapport à la région angulaire 0,05-0,10 Å⁻¹.

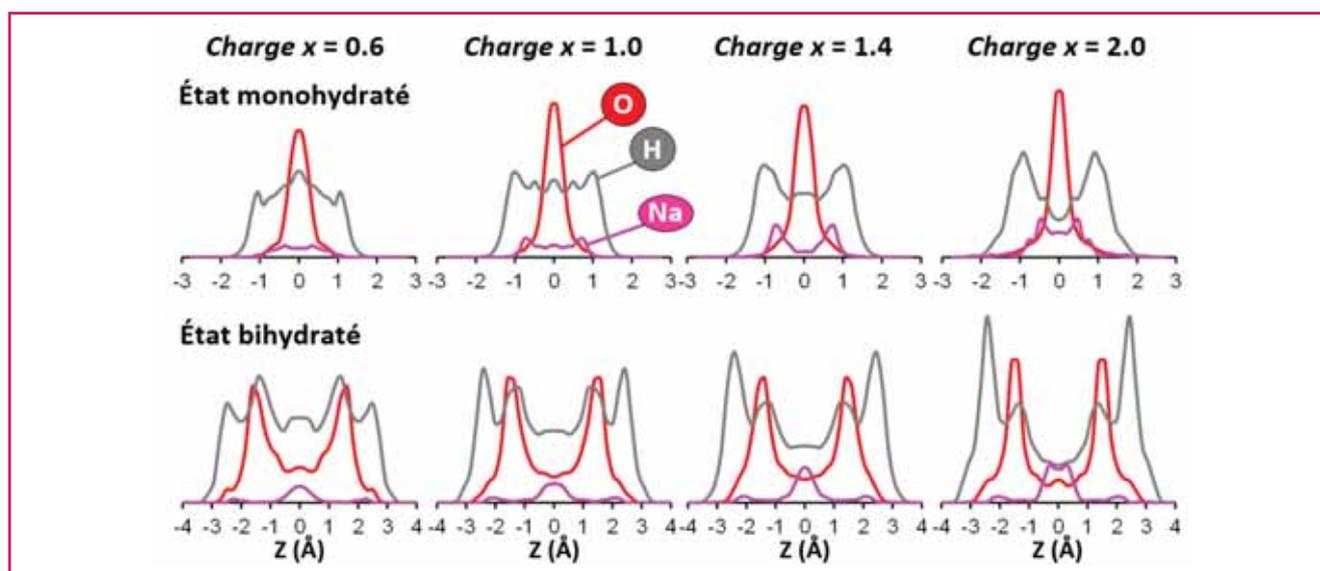


Figure 4 - Influence de la charge foliaire des argiles gonflantes sur l'organisation de l'eau à son contact [11]. La quantité de charge foliaire x est exprimée par maille. Les profils de densité des atomes de sodium (rose), oxygène (rouge) et hydrogène (gris) sont tracés en fonction de l'axe Z (perpendiculaire au feuillet, avec $Z = 0$ le plan médian de l'espace interfoliaire) pour les états monohydratés et bihydratés.

(i.e. volume V de la boîte de simulation) et la température sont des paramètres constants au cours de la simulation [10]. Ces simulations GCMC visent à déterminer la quantité d'eau interfoliaire ainsi que les positions d'équilibre des molécules d'eau et des cations pour une humidité relative et une distance basale donnée. À l'issue des simulations (figure 3A), les profils de densités atomiques des espèces interfoliaires sont extraits (figure 3B). Ces profils rendent compte de la distribution des atomes d'oxygène, d'hydrogène et des cations en fonction de la direction Z , perpendiculaire au plan d'allongement des feuillets. Dans le cadre de nos études, ces distributions ont été utilisées pour calculer des diffractogrammes théoriques et les comparer avec les données expérimentales de rayons X et de neutrons.

Le bon accord obtenu entre les diffractogrammes expérimentaux et ceux calculés à partir des simulations moléculaires (figure 3C) a permis de valider les profils de densités atomiques des espèces interfoliaires tout en optimisant les outils théoriques de prédiction de l'interaction argile-eau. Sur la base de ces simulations moléculaires validées par l'expérience, l'influence de la charge foliaire x (exprimée par maille) sur les propriétés structurales de l'eau confinée dans les feuillets 1W ou 2W a ensuite pu être étudiée [11]. Il a ainsi été possible de montrer que l'augmentation de la charge négative des feuillets était responsable d'une forte polarisation des molécules d'eau à l'interface avec le solide. Cet effet est illustré sur la figure 4 par l'augmentation de densité des atomes d'hydrogène à l'approche des surfaces argileuses.

Dynamique de l'eau dans les argiles gonflantes

En parallèle des travaux concernant l'influence du confinement bidimensionnel sur les propriétés organisationnelles des espèces interfoliaires, nous nous sommes attachés à décrire l'influence que pouvait avoir ce confinement sur leurs propriétés dynamiques. Ce travail a également été réalisé sur des saponites de synthèse. Nos expérimentations ont pour la plupart utilisé des spectromètres neutroniques 3-axes et des échantillons orientés (figure 5). Selon ce dispositif, deux

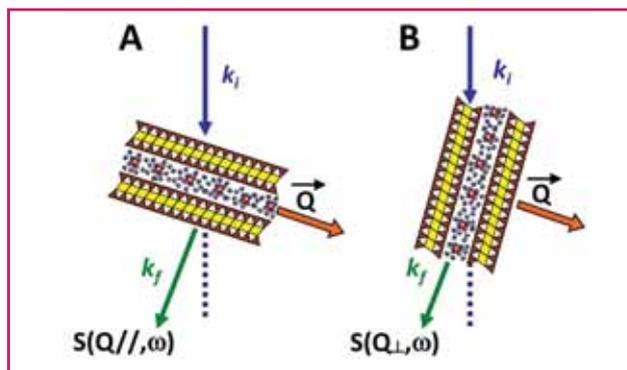


Figure 5 - Spectrométrie neutronique 3-axes pour l'analyse de la diffusion quasi élastique des neutrons dans la direction [17]. Les propriétés dynamiques des molécules d'eau confinées sont extraites par la mesure du facteur de structure dynamique $S(Q, \omega)$ selon la direction (A) parallèle et (B) perpendiculaire aux feuillets (avec \vec{Q} : vecteur de diffusion et ω : énergie des neutrons diffusés).

axes permettent d'orienter les vecteurs d'onde k_i et k_f et le troisième oriente l'échantillon par rapport au vecteur de diffusion Q (avec $Q = 2\pi/d$) de façon à étudier la dynamique de l'eau selon une direction constante au sein de l'échantillon. Ainsi, l'analyse du facteur de structure dynamique $S(Q, \omega)$ (avec ω : différence d'énergie entre neutrons incident et diffusé) peut être réalisée selon la direction parallèle ou perpendiculaire aux feuillets (figure 5), respectivement nommés $S(Q//, \omega)$ et $S(Q\perp, \omega)$. La technique de diffusion quasi élastique des neutrons permet la mesure des coefficients d'autodiffusion des molécules d'eau interfoliaire sur des gammes temporelles similaires à celles classiquement sondées par des simulations en dynamique moléculaire [12-16]. Comme illustré sur la figure 6 pour une saponite 1W et 2W ainsi que pour différentes valeurs de Q , les spectres expérimentaux de diffusion quasi élastiques présentent généralement une forme pseudo-gaussienne. Dans le cadre de nos travaux, un apport méthodologique a consisté à générer des spectres de diffusion théoriques à partir des résultats de dynamique

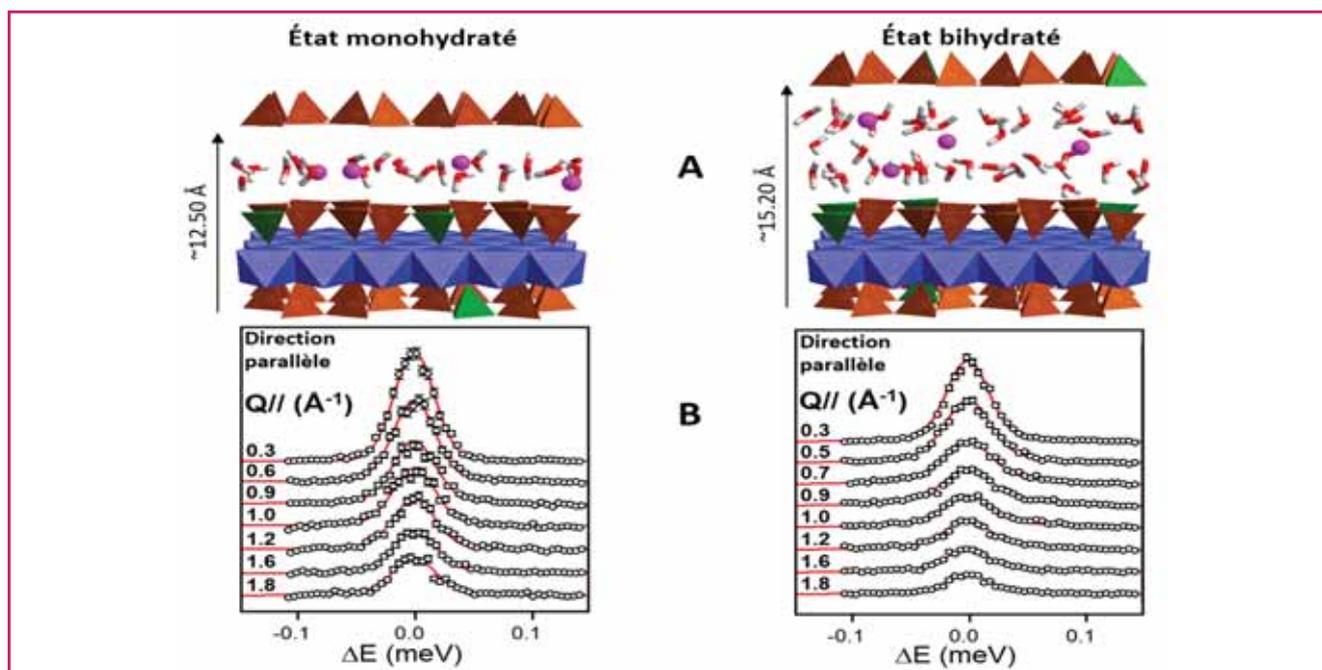


Figure 6 - Propriétés dynamiques des molécules d'eau confinées dans l'espace interfoliaire des argiles gonflantes [17]. Gauche : état monohydraté ; droite : état bihydraté pour un échantillon de saponite sodique. (A) Représentation de la structure de l'argile gonflante à l'issue de la modélisation moléculaire Monte-Carlo dans l'espace grand-canonique. (B) Comparaison entre les spectres de diffusion quasi élastique des neutrons expérimentaux (cercles) et ceux générés à partir de la simulation en dynamique moléculaire (lignes rouges) dans la direction parallèle aux feuillets.

moléculaire. Ces profils générés par la dynamique moléculaire sont en bon accord avec les données expérimentales (figure 6B), validant ainsi les simulations théoriques permettant de prédire les propriétés dynamiques de l'eau confinée.

L'analyse des résultats issus de la dynamique moléculaire sur les saponites de synthèse a permis de confirmer la nature complexe des processus dynamiques de l'eau et des ions dans l'espace interfoliaire des argiles gonflantes, impliquant des mouvements rotationnels et translationnels. Les mouvements rotationnels peuvent être décomposés sous la forme (i) de rotations rapides de molécules d'eau individuelles faiblement impactées par la cristalchimie de l'échantillon, et (ii) de rotations lentes attribuées à la rotation du cluster cation-eau [15, 17-18]. Ce dernier type de rotation est fortement influencé par l'état d'hydratation, la nature du cation et la charge foliaire, mais reste indépendant de la direction de diffusion (*i.e.* parallèle ou perpendiculaire aux feuillets). Les mouvements translationnels présentent des propriétés extrêmement anisotropes, en accord avec la littérature [12-16]. Les coefficients de diffusion des molécules d'eau dans la direction parallèle aux feuillets sont en effet réduits d'un facteur 2 à 100 par rapport à l'eau liquide [17]. Ces mouvements sont ralentis par l'augmentation de la charge en raison de la polarisation accrue des molécules d'eau (figure 4) ou par la diminution de l'état d'hydratation du fait du confinement plus important. Enfin, la dynamique moléculaire permet d'obtenir des informations sur la dynamique des différents types de molécules d'eau (liées ou non au cation interfoliaire) et sur les propriétés dynamiques de cations [17].

Conclusions

L'étude des propriétés structurales et dynamiques de l'eau confinée à l'échelle nanométrique dans les argiles gonflantes est un enjeu important pour la compréhension des processus de migration de l'eau dans les roches et les sols à la

surface de la Terre. La combinaison de données expérimentales et théoriques permet l'analyse détaillée des paramètres contrôlant les propriétés de l'eau au contact des surfaces argileuses. L'optimisation des outils théoriques à l'échelle moléculaire conduit ainsi à une meilleure prédiction des propriétés de diffusion de cette eau confinée. Afin de permettre la prédiction du transfert de l'eau dans les milieux naturels à des échelles de temps plus longues, un des enjeux principaux va maintenant consister à prendre en compte l'organisation, généralement anisotrope, des particules dans les milieux poreux argileux [19]. Par ailleurs, l'approche méthodologique présentée dans ce travail peut être transposée à d'autres matériaux lamellaires, comme les hydroxydes doubles lamellaires [20] ou les matériaux Mxènes [21], pour lesquels la compréhension des propriétés de confinement des molécules d'eau a des implications environnementales et industrielles.

Les auteurs remercient l'Institut Laue-Langevin (Grenoble) pour l'accès aux instruments basés sur les radiations neutroniques. Les travaux présentés ont été réalisés dans le cadre de différents projets tels que le programme européen de bourses de réintégration Marie Curie (contrat MERG-CT-2007-046413), un projet ANR-JCJC (contrat ANR-09-JCJC-0106-PorousClay) et par le programme interdisciplinaire « défi Needs » du CNRS (projets MPDYN et TRANSREAC).

Références

- [1] Bradley W.F., Grim R.E., Clark G.F., Study of the behavior of montmorillonite upon wetting, *Z. Kristallogr.*, **1937**, 97, p. 216.
- [2] Ferrage E., Lanson B., Michot L.J., Robert J.L., Hydration properties and interlayer organization of water and ions in synthetic Na-smectite with tetrahedral layer charge. Part. 1. Results from X-ray diffraction profile modeling, *J. Phys. Chem. C*, **2010**, 114, p. 4515.
- [3] Méring J., L'interférence des rayons X dans les systèmes à stratification désordonnée, *Acta Cryst.*, **1949**, 2, p. 371.
- [4] Sakharov B.A., Lanson B., X-ray identification of mixed-layer structures. Modelling of diffraction effects, in *Handbook of Clay Science, Developments in Clay Science. Part B: Techniques and Applications*, F. Bergaya, G. Lagaly (eds), Elsevier, **2013**, p. 51-135.

- [5] Ferrage E., Lanson B., Sakharov B.A., Drits V.A., Investigation of smectite hydration properties by modeling of X-ray diffraction profiles. Part 1. Montmorillonite hydration properties, *Amer. Miner.*, **2005**, *90*, p. 1358.
- [6] Cases J.M., Bérend I., Besson G., François M., Uriot J.P., Thomas F., Poirier J.P., Mechanism of adsorption-desorption of water vapor by homoionic montmorillonite. 1. The sodium exchanged form, *Langmuir*, **1992**, *8*, p. 2730.
- [7] Hendricks S.B., Jefferson M.E., Structures of kaolin and talc-pyrophyllite hydrates and their bearing on water sorption of the clays, *Amer. Miner.*, **1938**, *23*, p. 863.
- [8] Ferrage E., Lanson B., Malikova N., Plançon A., Sakharov B.A., Drits V.A., New insights on the distribution of interlayer water in bi-hydrated smectite from X-ray profile modeling of 00 l reflections, *Chem. Mater.*, **2005**, *17*, p. 3499.
- [9] Ferrage E., Sakharov B., Michot L.J., Delville A., Bauer A., Lanson B., Grangeon S., Frapper G., Jiménez-Ruiz M., Cuello G., Hydration properties and interlayer organization of water and ions in synthetic Na-smectite with tetrahedral layer charge. Part 2. Towards a precise coupling between molecular simulations and diffraction data, *J. Phys. Chem. C*, **2011**, *115*, p. 1867.
- [10] Delville A., Modeling the clay-water interface, *Langmuir*, **1991**, *7*, p. 547.
- [11] Dazas B., Lanson B., Delville A., Robert J.L., Komarmeni S., Michot L.J., Ferrage E., Influence of tetrahedral layer charge on the organization of interlayer water and ions in synthetic Na-saturated smectites, *J. Phys. Chem. C*, **2015**, *119*, p. 4158.
- [12] Cebula D.J., Thomas R.K., White J.W., Diffusion of water in Li-montmorillonite studied by quasi-elastic neutron scattering, *Clays Clay Miner.*, **1981**, *29*, p. 241.
- [13] Tuck J.J., Hall P., Hayes M.H.B., Ross D.K., Poinson C., Quasi-elastic neutron-scattering studies of the dynamics of intercalated molecules in charge-deficient layer silicates. Part 1. Temperature dependence of the scattering from water in Ca²⁺-exchanged montmorillonite, *J. Chem. Soc. Faraday T.*, **1984**, *80*, p. 309.
- [14] Malikova N., Cadene A., Marry V., Dubois E., Turq P., Diffusion of water in clays on the microscopic scale: modeling and experiment, *J. Phys. Chem. B*, **2006**, *110*, p. 3206.
- [15] Michot L.J., Delville A., Humbert B., Plazanet M., Levitz P., Diffusion of water in a synthetic clay with tetrahedral charges by combined neutron time-of-flight measurements and molecular dynamics simulations, *J. Phys. Chem. C*, **2007**, *111*, p. 9818.
- [16] Marry V., Dubois E., Malikova N., Breu J., Haussler H., Anisotropy of water dynamics in clays: insights from molecular simulations for experimental QENS analysis, *J. Phys. Chem. C*, **2013**, *117*, p. 15106.
- [17] Michot L.J., Ferrage E., Jiménez-Ruiz M., Boehm M., Delville A., Anisotropy features of water and ions dynamics in synthetic Na- and Ca-smectite with tetrahedral layer charge: a combined QENS and molecular dynamics simulations study, *J. Phys. Chem. C*, **2012**, *116*, p. 16619.
- [18] Jiménez-Ruiz M., Ferrage E., Delville A., Michot L.J., Anisotropy on the collective dynamics of water confined in swelling clay minerals, *J. Phys. Chem. A*, **2012**, *116*, p. 2379.
- [19] Ferrage E., Hubert F., Tertre E., Delville A., Michot L.J., Levitz P., Modeling the arrangement of particles in natural swelling-clay porous media using three-dimensional packing of elliptic disks, *Phys. Rev. E*, **2015**, *91*, 062210.
- [20] Lanson, B., Modelling of X-ray diffraction profiles: Investigation of defective lamellar structure crystal chemistry, in *Bulk and Surface Structures of Layer Silicates and Oxides: Theoretical Aspects and Applications*, M.F. Brigatti, A. Mottana, EMU Notes in Mineralogy 11, European Mineralogical Union, **2011**, p. 151-202.
- [21] Ghidui M., Halim J., Kota S., Bish D., Gogotsi Y., Barsour M.W., Ion-exchange and cation solvation reactions in Ti₃C₂ MXene, *Chem. Mater.*, **2016**, *28*, p. 3507.



E. Ferrage



B. Dazas



B. Lanson



M. Jiménez-Ruiz



A. Delville

Éric Ferrage (auteur correspondant) est chargé de recherche CNRS à l'Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers*.

Éric Ferrage a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2015.

Baptiste Dazas est post-doctorant à l'Université de Princeton, États-Unis.



L.J. Michot

Bruno Lanson est directeur de recherche CNRS à l'Institut des Sciences de la Terre (ISTerre) à Grenoble.

Mónica Jiménez-Ruiz est scientifique responsable d'instrument à l'Institut Laue-Langevin (ILL) de Grenoble.

Alfred Delville est directeur de recherche CNRS au laboratoire Interfaces, Confinement, Matériaux et Nanostructures (ICMN) à Orléans.

Laurent J. Michot est directeur de recherche CNRS au laboratoire Physicochimie des Électrolytes et Nanosystèmes interfaciaux (PHENIX) à Jussieu.

* Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers, IC2MP-Hydrasa, UMR 7285 CNRS, Bâtiment B8, TSA 51106, Université de Poitiers, 5 rue Albert Turpain, F-86073 Poitiers Cedex 9.
Courriel : eric.ferrage@univ-poitiers.fr

PHOTOPHYSIQUE ET PHOTOCHEMIE

Des fondements aux applications

De Jacques Delaire, Jonathan Piard, Rachel Méallet-Renault et Gilles Clavier

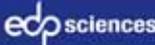
Cet ouvrage décrit de façon pédagogique l'ensemble des processus physico-chimiques résultant de l'interaction de la lumière avec la matière, des atomes au solide en passant par les molécules et les nanoparticules, ainsi que les moyens d'études et les applications auxquelles ils donnent lieu. Le livre, tout en couleurs, comprend des chapitres très illustrés, complétés par des exercices corrigés, des annexes et des références bibliographiques.

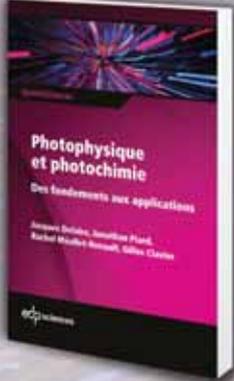
L'ouvrage est destiné aux étudiants de Masters de physique et chimie, aux élèves-ingénieurs en chimie et physique, aux candidats aux concours de l'agrégation ainsi qu'aux chercheurs désirant aborder ce domaine en pleine expansion.

Collection : QuinteSciences
Prix : 79 € - 814 pages Couleur

ISBN : 978-2-7598-1914-0

Commandez en ligne sur laboutique.edpsciences.fr





Des oxydes et des blocs magnétiques

Approche expérimentale et théorique

Houria Kabbour et Olivier Mentré

Résumé Cet article illustre une approche combinatoire « chimie des blocs-expérience-simulations » pour découvrir de nouvelles phases inorganiques et mieux comprendre leurs propriétés. Les exemples choisis montrent tout son potentiel avec une grande variété de structures et de propriétés physico-chimiques. Les cas présentés sont axés sur des structures de basse dimension à blocs magnétiques. Le but est de continuer à proposer à la communauté des chimistes et physiciens du solide des composés inédits potentiellement sources de phénomènes physiques originaux.

Mots-clés **Blocs inorganiques, chimie exploratoire, magnétisme, basse dimension, DFT.**

Abstract **Oxides and magnetic blocks: experimental and theoretical approach**

This review illustrates the combinatory approach “modular chemistry-experiment-simulation” for the discovery of new inorganic phases and their properties comprehension. The chosen examples highlight its great potential with a large variety of structures and properties. The cases developed are focused on low dimension magnetic structures. The goal is to provide the solid state physics and chemistry community with new compounds potentially source of novel physics.

Keywords **Inorganic building blocks, prospective chemistry, magnetism, low dimension, DFT.**

Introduction

La recherche de nouveaux composés : une quête nécessaire

Deux récentes actions nationales de formation (ANF) du CNRS impliquant chimistes et physiciens de la matière condensée (Bordeaux 2011, Caen 2015) ont alerté sur la nécessité de promouvoir la recherche exploratoire de nouvelles phases et d'édifices cristallins originaux [1]. En effet, alors que les recherches tournées vers l'optimisation de matériaux fonctionnels prédominent au détriment de la recherche de composés originaux, la communauté de chimie du solide appuyée par celle de physique du solide réagit depuis quelques années pour rappeler l'importance fondamentale d'une recherche « en amont », au cœur du métier de la recherche. Au bilan de ces deux ANF, chimistes et physiciens du solide affirment l'importance de leur collaboration *via* une recherche exploratoire de nouveaux composés forte, gardant toujours à l'esprit le triptyque « synthèse-cristallochimie-propriétés physiques » à l'origine de la découverte de matériaux à fort impact sociétal. À l'international, des notes sont régulièrement publiées dans les journaux scientifiques, tel le « Report from the third workshop on future directions of solid-state chemistry: the status of solid-state chemistry and its impact in the physical sciences » dans *Progress in Solid State Chemistry* [2]. Soutenir ce pan de recherche crucial pour l'avenir est un enjeu majeur. En effet, l'émergence régulière de nouvelles phases assurera « une matière » de travail pour la recherche de phénomènes inédits en rupture avec l'état de l'art, ainsi que de grandes avancées technologiques.

Des méthodes exploratoires raisonnées pour soutenir cet effort

En chimie inorganique, après l'exploration systématique de diagrammes de phases, des démarches prédictives et

outils adaptés se sont développés. Par exemple, l'approche modulaire qui consiste à considérer une structure comme un assemblage de blocs/briques est incontournable (supramolécules [3], MOF (« metal organic frameworks ») [4-5], séries d'homologues inorganiques [6-7] etc.). Même pour les solides hybrides MOF, l'existence de blocs élémentaires a été identifiée durant leur formation, ce qui a permis le développement d'outils de simulation pour la prédiction de structures cristallines de ce type [8]. En ce qui concerne les composés purement inorganiques, cette démarche a été rationalisée au niveau de matériaux à caractère 2D [9], mais est valable pour d'autres types d'édifices inorganiques [10]. Ainsi, disposant d'entités élémentaires prédéfinies, il est possible de prédire de nouveaux édifices et de guider la synthèse de nouvelles phases pré-formulées. De nombreux outils de calcul tels que les algorithmes génétiques, ou plus récemment des approches « data-driven » [11], sont également disponibles ; l'ambition est d'accélérer la découverte de nouveaux matériaux dans des domaines variés en proposant des structurations et compositions hypothétiques adaptées. Aux expérimentalistes de les réaliser... Les méthodes « high-throughput » [12] permettent quant à elles de passer au crible parfois des dizaines de milliers de composés connus afin d'identifier les meilleurs candidats pour une propriété donnée.

Calculs DFT pour assister la recherche de nouveaux matériaux au laboratoire

L'utilisation de la DFT (hors des techniques « high-throughput »), une théorie qui a permis par ses fondements de simplifier l'accès à l'état fondamental et à l'énergie de systèmes complexes avec une précision grandissante, est une aide précieuse à la recherche de nouvelles phases. Par exemple, des modèles structuraux hypothétiques bâtis par une approche modulaire peuvent être ajustés par optimisation de la structure cristalline et validés. Il est également possible d'anticiper les propriétés de ces phases par le calcul

de leur structure électronique et de cibler celles qui présentent le plus d'intérêt. En outre, dans l'étude des relations structure-propriétés, la DFT apporte des points clés qui peuvent permettre de mieux cibler les structures/compositions en fonction des propriétés recherchées. Par exemple, il a été démontré par DFT que dans certaines phases inorganiques à caractère 2D, les modules 2D à la base de l'empilement ont leur identité électronique propre et portent une propriété spécifique indépendamment de l'édifice final [13]. Ainsi, il est possible d'imaginer de nouveaux composés multifonctionnels par des associations originales de blocs 2D judicieusement choisis [14]. La synergie expérience-simulation est donc une démarche très pertinente dans l'élaboration de nouveaux matériaux que nous tachons d'appliquer à notre recherche en amont.

C'est donc suivant cette démarche que se déroule une partie de nos travaux, visant entre autres l'élaboration de phases inédites inorganiques de basse dimension. En effet, les nouveaux matériaux présentant un magnétisme confiné (basse dimensionnalité, topologie 1D ou 2D) sont d'un grand intérêt du fait de la versatilité de l'interaction entre entités magnétiques et champ externe. Des états fondamentaux exotiques et autres phénomènes telles des transitions induites par un champ en découlent, conséquences d'une forte anisotropie magnéto-cristalline. Pour les métaux de transition, cette dernière est favorisée par certains ions (Fe^{2+} , Co^{2+} , Co^{3+}) à fort couplage spin-orbite à la base de nos travaux. Les phénomènes recherchés, outre leur rareté, montrent des similitudes avec les propriétés recherchées dans l'électronique de spin, d'où des applications potentielles pour le stockage de données haute densité.

Par exemple, des composés comme $\text{SrCo}_6\text{O}_{11}$ [15] et $\text{Ca}_3\text{Ru}_2\text{O}_7$ dopé au chrome [16] sont bâtis à partir de sous-unités magnétiques déconnectées et montrent une aimantation en plateaux associés à différents états résistifs nécessaire dans des systèmes de jonctions magnétiques à effet tunnel. Plus particulièrement, $\text{Ca}_3\text{Ru}_2\text{O}_7$ dopé au chrome montre intrinsèquement un comportement de type vanne de spin habituellement réalisé dans des hétéro-systèmes de type multicouche. On comprendra donc notre motivation quant à la recherche de nouveaux composés ferromagnétiques basse dimension ou métamagnétiques d'un point de vue fondamental, mais également en anticipant des développements futurs.

Ainsi, nous proposons dans cette courte revue non exhaustive quelques résultats marquants obtenus dans le cadre de ces travaux. Les types structuraux sélectionnés sont divers mais valident les notions de blocs, d'empilements entre eux, de découpage virtuel ou non et des propriétés qui peuvent en résulter. Nous avons également introduit une partie importante des méthodes de calcul qui nous permettent parfois de comprendre ou d'anticiper les composés en question *via* cette cristallographie modulaire.

Des oxydes et des blocs

Le découpage de structures inorganiques complexes en blocs élémentaires, modifiables et interchangeable, est un des principes de base de la cristallographie, science qui consiste à la lecture, au décodage et à la compréhension d'une structure cristallographique. La notion de motif/bloc élémentaire s'appuie souvent sur des liaisons chimiques « intra » et « inter » blocs de natures différentes, à la base du pré-découpage. Cependant, sur la base d'un examen de la structure essentiellement empirique, cette cristallographie

modulaire peut suggérer des liaisons chimiques inter-blocs relativement faibles, loin de la réalité. Dans tous les cas, ce jeu de construction permet de comprendre des relations structurales au sein de séries parfois complexes et d'anticiper des membres non répertoriés. Un exemple célèbre et ancien concerne les phases de Magnéli $\text{Ti}_n\text{O}_{2n-1}$ [17] dont les blocs bidimensionnels réguliers sont associés périodiquement par cisaillement de la structure parente de TiO_2 . Il n'est nullement notion ici de hiérarchie dans les liaisons, mais cette approche descriptive permet clairement une vision globale de l'ensemble de la famille. C'est dans ce contexte que nous avons étudié une vaste série dérivée des phases pérovskites.

Pérovskites hexagonales oxy-halogénées

Contrairement aux pérovskites « classiques » ABO_3 formées d'un empilement de couches $[\text{AO}_3]$ de type cubique (*c*) qui conduit de part et d'autre à une connexion par les sommets d'octaèdres BO_6 , les pérovskites hexagonales se distinguent par l'intervention d'empilements hexagonaux (*h*) ou mixtes (*c* et *h*) dans la structure. La structure hexagonale extrême est dite 2H car la maille élémentaire contient deux couches *h* (voir *figure 1*), ce qui mène à des chaînes infinies d'octaèdres partageant des faces suivant un caractère 1D prononcé. De nombreux types structuraux se déclinent ensuite par l'insertion de couches *c* dans l'empilement qui brise les chaînes infinies pour laisser place à des oligomères de *n* octaèdres (trimère, tétramère etc.) séparés par des fragments d'octaèdres connectés. Dans le cas du système type $\text{BaCo}^{3/4+}\text{O}_{3-x}$, la mise en ordre de différents degrés d'oxydation du cobalt avec des affinités spécifiques en termes de coordination conduit à la ségrégation de lacunes oxygénées dans des couches *c*- $[\text{BaO}_2]$ formant des tétraèdres terminaux. Dès lors, la notion de blocs 2D prend tout son sens de part et d'autre de ces polyèdres non connectés. Il est bien évident que ce découpage est virtuel car il néglige les interactions avec les ions Ba^{2+} de l'inter-bloc, mais au moins au niveau des propriétés magnétiques au centre de cet article, les ions magnétiques $\text{Co}^{3/4+}$ semblent non connectés au premier abord. Alors que les polymorphes oxydes avec des couches *c*- $[\text{BaO}_2]$ sont déconnectés, la substitution d'un oxygène par un halogène *X* (*X* = F, Cl) conduit à des couches *h*- $[\text{BaOX}]$ aux bornes desquelles les tétraèdres terminaux partagent un sommet. Les tétraèdres forment ainsi un dimère selon une structure dans laquelle les blocs sont maintenant « connectés ». En augmentant la taille de l'ion *X*, on crée pour des raisons stériques une couche double $[\text{Ba}_2\text{O}_2\text{Br}]$ qui accentuera cette déconnexion. Les conditions de synthèse permettent l'accès à des oligomères de trois ou quatre octaèdres selon la valence totale du cobalt dans le solide. L'ensemble des polytypes induit donc une chimie de blocs et d'inter-blocs dont les principes cristallographiques sont présentés sur la *figure 1*.

À l'origine, les travaux de P. Lacorre et J. Pannetier [18] ont permis une approche prédictive *via* le développement d'outils de simulation (type Monte-Carlo) pour la prédiction de structures magnétiques de solides 3D. En ce qui concerne notre approche, sur la base des mesures magnétiques expérimentales, une description rationnelle des propriétés magnétiques de ces phases à partir de ce découpage modulaire a été développée dans notre équipe. Il apparaît que les interactions intra-blocs ferromagnétiques sont conservées tandis que les couplages magnétiques inter-blocs dépendent fortement du type d'interface et donc de la connectivité entre

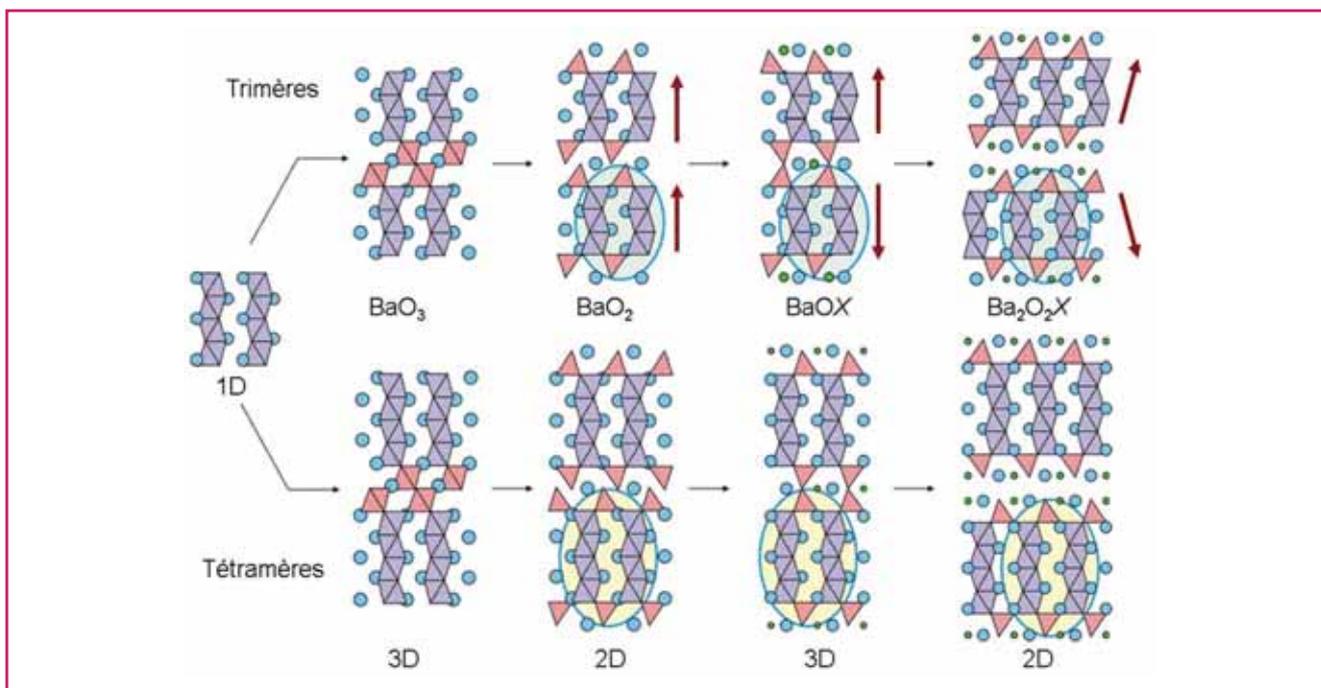


Figure 1 - Illustration de pérovskites hexagonales à unités trimères ou tétramères avec des connectivités variées en fonction de la nature des couches séparatrices (BaO₃/BaO₂/BaOX ou Ba₂O₂X). La dimensionnalité globale (1, 2 ou 3D) résultante est notée en dessous des structures. Les interactions magnétiques intra-blocs sont similaires (flèches rouges, ferromagnétique au sein des oligomères), tandis que les interactions inter-blocs dépendent de la connectivité entre ces blocs.

les blocs [19]. Typiquement, à basse température, les blocs gardent systématiquement un caractère ferromagnétique, mais se couplent entre eux le long de l'empilement de manière ferromagnétique dans le cas des phases déconnectées (interface [BaO₂]) ou antiferromagnétique pour les phases connectées (interface [BaOX]). Quand la déconnection est exagérée (interface [Ba₂O₂X]), les couplages entre les blocs sont plus faibles et leurs moments s'alignent suivant un champ magnétique appliqué. On a alors une transition métamagnétique d'un état globalement antiferromagnétique entre les blocs à champ nul, vers un état ferromagnétique. Les propriétés électriques dépendent également de la connexion entre les blocs, avec une augmentation progressive de la résistivité au fur et à mesure de la déconnection, qui atteste d'un transport intra-bloc plus favorable.

Ségrégation cationique, solution par le calcul

Dans cette famille de pérovskites hexagonales, la topologie des blocs peut être modifiée en jouant sur la composition chimique. Typiquement, dans le système mixte Co/Mn, des cristaux du composé Ba₈Co₂Mn₆ClO₂₂ ont été isolés, présentant un nouveau bloc 1D de type 8H avec des oligomères de six octaèdres partageant des faces. Les monocristaux étant préparés en petite quantité dans des mélanges inhomogènes, les propriétés physiques ne peuvent pas facilement être étudiées. Typiquement sur ce type d'échantillon, l'analyse structurale par DRX peut être complétée par une analyse élémentaire (EDS par exemple), confirmant un rapport Co:Mn ~ 2:6 mais ne rendant pas compte de la distribution des cations dans les différents sites cristallins.

Étant donné l'impossibilité de distinguer le cobalt et le manganèse par diffraction des rayons X, leur distribution le long de la chaîne 8H a été étudiée par DFT avec le code de calcul VASP [20]. Nous souhaitons *via* cette étude simple

mettre en avant les possibilités offertes par ces calculs dans une problématique d'ordre purement cristallographique.

Pour ce faire, des modèles selon plusieurs distributions Co/Mn ont été bâtis tels que présentés sur la figure 2. Afin de limiter la quantité de modèles, une certaine symétrie est introduite dans la distribution. Il est à noter que les couches d'interface entre les blocs [BaOCl_{1-x}] qui sont légèrement désordonnées et sous-stœchiométriques sont idéalisées dans les modèles calculés. Finalement, les deux atomes de cobalt sont placés dans : 1) les deux *Td*, 2) les deux *Oh* centraux, 3) les deux *Oh* intermédiaires, ou 4) les deux *Oh* en bout de chaîne, tandis que les manganèses occupent les six polyèdres

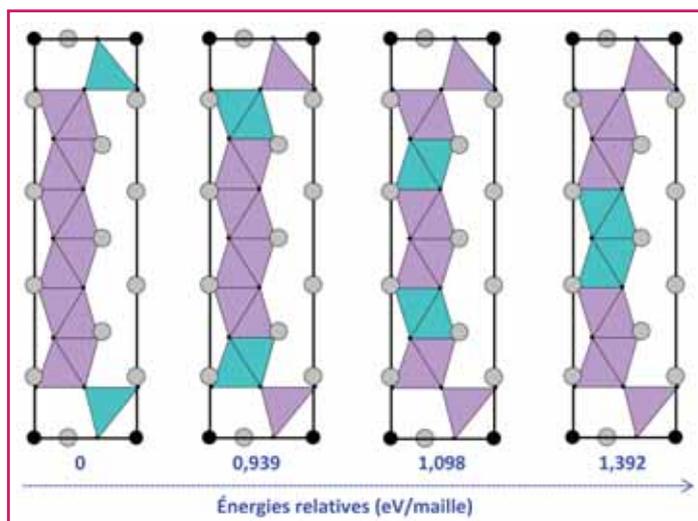


Figure 2 - Modèles de distribution calculés par DFT du plus stable au moins stable. Les énergies relatives sont indiquées sous chaque modèle pour l'approximation GGA en configuration de spin AFM. Les polyèdres de Co (Mn) sont représentés en bleu (violet).

restants. Pour plus de précision, la polarisation de spin a été introduite en considérant une configuration ferromagnétique (FM) ou une configuration tout antiferromagnétique (AFM) le long des chaînes. Les énergies des quatre modèles sont ainsi calculées avec une grande précision et montrent que la structure la plus stable est celle avec les atomes de cobalt placés dans les Td quelle que soit la configuration magnétique testée. Une étude plus poussée de la distribution la plus stable montre que les interactions AFM sont stabilisantes, ce qui est attendu à partir du comportement magnétique de composés voisins riches en manganèse $BaMnO_{3-x}$ [21]. Ces calculs permettent également d'en savoir plus sur les états de spin et les valences probables dans chacun des sites par analyses des densités d'états projetées sur les niveaux électroniques d des métaux de transition. Le détail serait fastidieux mais a conduit dans ce cas à la proposition de la distribution $Co^{3+}(Td)$ et $Mn^{4+}(Oh)$ qui semble raisonnable. Cet exemple montre comment les calculs sont adaptés à des topologies en blocs, qui présentent donc des caractères très distincts en bord et au cœur des modules. Ils permettent une bonne compréhension des matériaux, dans un contexte où les mesures expérimentales restent limitées par la nature même de l'échantillon.

Des blocs et des propriétés magnétiques atypiques

Un exemple d'anisotropie magnétique à l'inter-bloc

Nous avons vu succinctement dans les composés précédents des ordres magnétiques contrôlés par l'interface entre

les blocs. Il s'agissait d'une approche « avec les mains » : typiquement, les couplages entre les blocs dépendent de chemins magnétiques géométriques, ils changent selon l'interfaçage et diminuent lorsque ces blocs sont progressivement déconnectés. Nous allons dans cette seconde partie énoncer quelques exemples de propriétés magnétiques plus complexes liées à ce type de topologie et dont la compréhension nécessite une analyse plus en détail des calculs *ab initio*. Tout d'abord, dans la même série de composés, nous allons maintenant aller dans le détail des composés oxyfluorures (interface $[BaOF]$) trimères et tétramères déjà représentés sur la *figure 1*. Dans ce cas, l'insertion de fluor se fait donc dans un site spécifique dédié, contrairement à la plupart des oxyfluorures de métaux de transition dans lesquels les anions F^- et O^{2-} cohabitent sur des sites cristallins mixtes, tout en initiant des changements de propriétés drastiques. Par exemple, $Sr_2Mn_2O_5$ initialement AFM devient ferromagnétique en formant $Sr_2Mn_2(O,F)_6$ [22]. Revenons dans le détail des structures cristallines des composés à blocs connectés trimères (*figure 3a*) et tétramères (*figure 3b*) déjà présentées dans la première partie.

Les résolutions structurales conjuguant la diffraction des rayons X et la diffraction des neutrons ont mis en évidence des nuances subtiles, notamment au niveau des couches d'interface non stœchiométriques $[BaOF_{1-x}]$ conduisant aux formules $Ba_6Co_6F_{0,93}O_{16}$ (i.e. $Ba_6Co_6F_{1-x}O_{16}$) et $Ba_5Co_5F_{0,77}O_{12,88}$ (i.e. $Ba_5Co_5F_{1-x}O_{13-\delta}$) si on tient également compte d'une sous-stœchiométrie δ en oxygène sur certains sites. À l'interface, nous avons pu montrer que le composé $Ba_5Co_5F_{0,77}O_{12,88}$ présente des dimères Co_2O_7 beaucoup plus distordus que dans $Ba_6Co_6F_{0,93}O_{16}$,

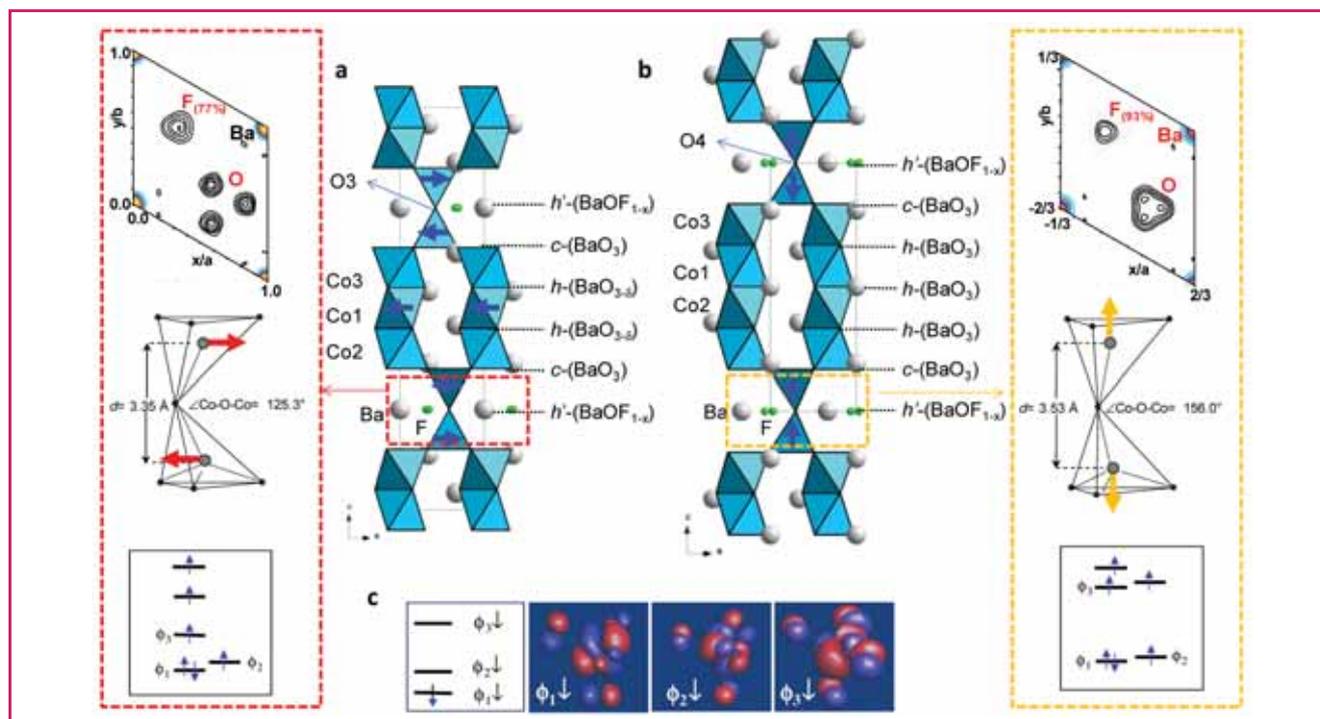


Figure 3 - Structures cristallines et magnétiques de a) $Ba_5Co_5F_{1-x}O_{13-\delta}$ et b) $Ba_6Co_6F_{1-x}O_{16-\delta}$ issues de l'affinement à partir de données de diffraction des neutrons. La nature et le type d'empilement des couches sont indiqués. Les flèches sur les polyèdres indiquent la direction des moments magnétiques sur les atomes de cobalt. Le Co3 est magnétique dans les deux structures tandis que Co2 est magnétique dans a) avec un moment plus faible. Pour chaque composé, la carte de Fourier au niveau de la couche $[BaOF_{1-x}]$ et le dimère de Td Co_2O_7 correspondant sont donnés. De même, le schéma d'éclatement orbitalaire (calculs EHTB) des niveaux du bloc d pour un Td CoO_4 issu des Co_2O_7 est donné avec l'occupation des électrons déduite en corrélation avec la DFT, i.e. pour un Co^{3+} (d^6) haut spin. c) Formes des orbitales moléculaires (OM) bas spin les plus hautes occupées et les deux plus basses occupées pour un Td CoO_4 dans $Ba_5Co_5F_{1-x}O_{13-\delta}$.

en raison du caractère plus lacunaire du site fluoré. De fait, la distorsion des dimères Co_2O_7 provient de l'excentrage de l'oxygène vers les sites F^- vides (cf. *figure 3*).

De manière surprenante, les propriétés magnétiques de ces deux composés diffèrent notablement, comme illustré sur la *figure 3*. Dans le cas du composé $\text{Ba}_5\text{Co}_5\text{F}_{0,77}\text{O}_{12,88}$, les spins s'alignent parallèlement au plan ab , contrairement à $\text{Ba}_6\text{Co}_6\text{F}_{0,93}\text{O}_{16}$ (spins parallèles à l'axe c). Il s'agit donc ici d'une problématique d'anisotropie magnétique qui relève dans tous les cas de l'interaction spin-orbite, ou SOC pour « spin-orbit coupling », dont nous souhaitons comprendre l'origine. Nous focalisons notre attention sur les Td puisque les cobalts en site octaédrique (Oh) portent un moment quasi nul (configuration bas spin). Bien sûr, ces Td étant situés à l'interface des blocs, ils jouent un rôle déterminant sur les couplages inter-blocs et donc sur les propriétés magnétiques globales discutées plus haut. Les calculs DFT nous permettent de déduire que chaque site $\text{Co}(Td)$ est occupé par des ions Co^{3+} dans l'état haut spin, et chaque site $\text{Co}(Oh)$ partageant ses faces est occupé par des ions $\text{Co}^{3+}/\text{Co}^{4+}$ dans l'état bas spin. Cette distribution type peut, en fait, être étendue à des oxy-halogénures similaires et aux polymorphes $\text{BaCoO}_{3-\delta}$.

Notre hypothèse pour justifier l'anisotropie de spin observée concerne la plus forte distorsion des Td dans $\text{Ba}_5\text{Co}_5\text{F}_{0,77}\text{O}_{12,88}$ (plus lacunaire), illustrée aussi par un schéma d'orbitale moléculaire (OM) plus éclaté (obtenue par la méthode EHTB, pour « extended Huckël tight binding »), en particulier *via* l'état $\Phi 3$ représenté sur la *figure 3c*. Ceci conduit à des couplages spin-orbite de nature variable qui vont définir l'orientation préférentielle des moments magnétiques. Pour ce faire, une analyse théorique basée sur l'hamiltonien SOC H_{SOC} a été menée en considérant son effet sur le site Co^{3+} (d^6) haut spin. Sans rentrer dans les détails du calcul qui sont rapportés dans la référence [23], nous avons pu montrer que pour $\text{Ba}_5\text{Co}_5\text{F}_{0,77}\text{O}_{12,88}$, la contribution de $\Phi 3$ stabilise l'énergie du système dans le cas où les moments sont alignés dans le plan ab , alors que sa haute position en énergie la rend inaccessible pour $\text{Ba}_6\text{Co}_6\text{F}_{0,93}\text{O}_{16}$. Dans ce cas, le système est stabilisé par l'intervention unique de $\Phi 2$ plus stable pour des moments alignés selon l'axe c . Même si cette approche est une approximation par rapport à un calcul rendant compte de l'ensemble du solide et incluant le couplage spin-orbite (DFT + U + SOC), cette méthode vise des sous-unités pertinentes (ici les dimères Co_2O_7) et a l'avantage de sa simplicité *via* une approche locale, à l'interface entre les blocs.

Ferromagnétisme bidimensionnel insolite

Dans l'exemple suivant, nous allons montrer des propriétés magnétiques rares dérivant de couches fortement déconnectées les unes des autres. Ici, la quête de nouvelles phases présentant un magnétisme de basse dimension nous a guidés vers l'examen des systèmes chimiques $\text{AO-XO}_y\text{-MO}_x$ ($A = \text{Ba}$, $X = \text{P}$, As et $M = \text{Co}$, Fe) propices à la formation de topologies structurales de basse dimension. L'élément A a particulièrement son importance puisqu'un alcalin peut favoriser des structures 3D [24]. En effet, l'association des ions Ba^{2+} volumineux ($r = 1,35 \text{ \AA}$) et des polyanions XO_4 est favorable à la ségrégation du métal de transition dans des unités 0D, 1D ou 2D, comme l'attestent un certain nombre de composés inorganiques que nous avons mis en évidence [25-27]. On retrouve ces caractéristiques dans la famille de composés $\text{BaM}^{2+}(\text{X}^{5+}\text{O}_4)_2$ constitués de couches à base de cations M^{2+}

occupant des octaèdres connectés par les arêtes de sorte à former un réseau en « nid d'abeille » (« honeycomb »). Ces couches sont largement séparées ($\sim 8 \text{ \AA}$), préférant ainsi un caractère structural et magnétique 2D prononcé. Ainsi, le composé $\text{BaCo}_2\text{As}_2\text{O}_8$ ($M = \text{Co}$, $X = \text{As}$) est un exemple de système magnétique XY quasi 2D [28-29] (ici les moments sont par nature confinés dans les plans ab), tandis que $\text{BaNi}_2\text{V}_2\text{O}_8$ est un composé au magnétisme de type Heisenberg (les spins sont isotropes et n'ont pas *a priori* d'orientations spatiales prédominantes) quasi 2D [30].

L'occasion d'étendre cette famille de manière rationnelle semble possible. En effet, l'intérêt des composés à entités FM de basse dimension a été évoqué dans l'introduction. Dans les cas de $M = \text{Ni}^{2+}$ ou Co^{2+} , même si la topologie nid d'abeille offre des couplages magnétiques entre premiers voisins prévus et effectivement ferromagnétiques, les couplages entre seconds voisins sont eux fortement négatifs (*i.e.* AFM), ce qui conduit à une compétition forte et des ordres magnétiques du type hélicoïdal. Nous avons envisagé la possibilité d'incorporer des ions Fe^{2+} dans la structure type pour renforcer les couplages FM entre premiers voisins. Par analogie, on se réfère par exemple à la phase double-hydroxyde lamellaire, elle aussi bâtie sur un réseau d'ions Fe^{2+} de type triangulaire, et dans lequel les feuillettes sont FM, mais couplés AFM entre eux ($T_N = 34 \text{ K}$) [31]. En outre, comme nous le verrons, l'ion Fe^{2+} offre des potentialités de spin uniaxial de par son remplissage électronique en d^6 . Il s'agit dans ce cas de magnétisme de type Ising (le spin admet deux orientations up ou down par rapport à l'axe magnétique z).

Après de nombreux essais par réaction à l'état solide et autres, $\text{BaFe}_2(\text{PO}_4)_2$ [25] a pu être stabilisé par voie hydrothermale en milieu réducteur par ajout d'hydrazine et par chauffage micro-onde. En ajustant les conditions de synthèse, il a pu être produit en quantité avec une grande pureté. Dans les faits, comme attendu, $\text{BaFe}_2(\text{PO}_4)_2$ s'est avéré être le premier oxyde FM de type 2D Ising, comme vérifié par notre étude combinant expérience et simulations. Sa structure est représentée sur la *figure 4* où les blocs en nid d'abeille sont espacés de $\sim 8 \text{ \AA}$. Pour l'estimation des couplages magnétiques évoqués plus haut, nous avons défini trois chemins d'échange principaux, J_1 , J_2 , J_3 , dans le réseau nid d'abeille. J_1 est le terme « premiers voisins » *via* des recouvrements Fe-O-Fe ; J_2 et J_3 sont de type seconds voisins *via* des recouvrements de type Fe-O---O-Fe . Les points remarquables qui découlent de notre étude sont listés ci-dessous :

- Le composé ferromagnétique ($T_c \sim 70 \text{ K}$) avec une forte anisotropie magnétique et l'axe d'aimantation facile selon l'axe c . Les cycles d'aimantation indiquent un champ coercitif anormalement faible (50 Oe) qui suggère un comportement 2D.
- Le caractère FM Ising 2D est confirmé par l'extraction par mesure magnétique sous champ alternatif des exposants critiques γ , α et β en excellent accord avec les valeurs tabulées pour cette classe magnétique.
- Cette classe magnétique est extrêmement rare, et même si formalisée par Ernst Ising en 1925, elle implique une mise en ordre magnétique « indépendante » au sein des feuillettes qui ne se voient pas les uns les autres et est une exception au théorème de Mermin-Wagner qui prévoit dans les systèmes 2D réels de la fluctuation magnétique à basse température.
- En ce qui concerne les couplages définis plus haut, ils ont été calculés dans l'approximation $\text{GGA} + U$ avec $U = 4-6 \text{ eV}$. Pour $U = 6 \text{ eV}$, $J_1 = 16,84 \text{ K}$, $J_2 = 1,43 \text{ eV}$ et $J_3 = 3,76 \text{ K}$. Les couplages sont FM avec J_1 prédominant comme attendu. La solution exacte pour un comportement de type 2D Ising FM

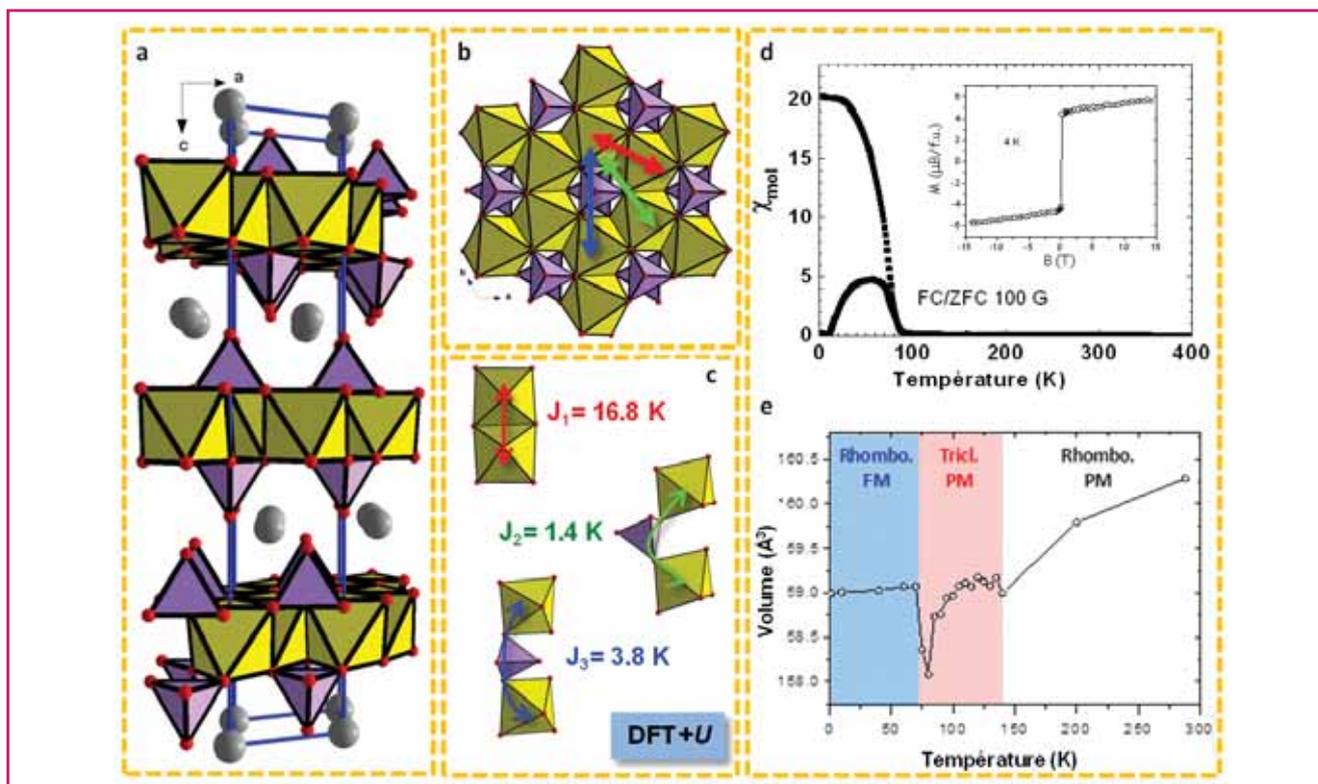


Figure 4 - a) Structure cristalline de $\text{BaFe}_2\text{P}_2\text{O}_8$; les polyèdres centrés sur Fe/P sont en jaune/violet. b) Projection du feuillet $(\text{Fe}_2\text{P}_2\text{O}_8)$ avec le réseau en nid d'abeille et les trois types de couplages (J_1 , J_2 et J_3). c) Détails des couplages et valeurs calculées pour $U_{\text{eff}} = 6$ eV. d) Susceptibilité magnétique et aimantation à 4 K en encadré. e) Variation de volume (et variation de symétrie : transition réentrante) et diagramme de phase magnétique (PM : paramagnétique ; FM : ferromagnétique) en fonction de la température.

d'un réseau nid d'abeille de cations $S = 2$, $T_c = 4,55 \text{ J/k}_B$, est bien respectée par nos calculs DFT dans l'approximation GGA + U pour $U = 6$ eV. D'autre part, des calculs incluant du SOC ont également été reportés plus récemment [32].

- Finalement, nos calculs suggèrent que ce magnétisme uniaxial (Ising) provient du champ cristallin particulier des octaèdres FeO_6 ($t_{2g}^4 e_g^2$) dans lesquels le triplet t_{2g} est « accidentellement » quasiment dégénéré, condition sine qua non à l'apparition de cette anisotropie spécifique [33-34].

Un autre phénomène remarquable qui apparaît dans notre phase est une transition structurale *réentrante*. $\text{BaFe}_2(\text{PO}_4)_2$ est de symétrie $R-3$ à température ambiante puis adopte une structure triclinique en $P-1$ en dessous de 140 K, due à une instabilité de Jahn-Teller liée à la configuration électronique $(t_{2g}^4 e_g^2)$. La structure triclinique correspond à une distorsion significative des octaèdres Fe^{2+}O_6 au sein des couches de géométrie nid d'abeille. Des calculs DFT ont permis par ailleurs d'estimer l'énergie de stabilisation de Jahn-Teller à environ 7 meV par unité formulaire. En dessous d'environ 70 K, lors de la transition ferromagnétique, une nouvelle transition structurale de $\text{BaFe}_2(\text{PO}_4)_2$, correspondant à un retour à la symétrie initiale $R-3$, s'opère. Nous expliquons ce comportement par la compétition qui existe entre une instabilité de Jahn-Teller et le magnétisme uni-axial au sein des octaèdres FeO_6 . L'ensemble de ces propriétés est la conséquence directe de la topologie 2D dans $\text{BaFe}_2(\text{PO}_4)_2$. Il est à noter qu'un tel composé s'approche fortement des systèmes multicouches utilisés en électronique de spin, mais où l'information couche magnétique/couche séparatrice/couche magnétique est incluse à grande échelle dans la structure cristalline.

Dans le système chimique très similaire Ba/Co/As/O , le même type de synthèses par voie hydrothermale et en milieu réducteur (hydrazine) a conduit à de nombreuses phases inédites, hors du cadre de cette revue. Cependant l'une d'elles présente des spécificités chimiques très originales, qui justifient les quelques lignes qui suivent.

Il s'agit du composé $\text{BaCo}^{2+}\text{As}^{3+}_2\text{O}_5$ dans lequel les groupements arsénites $(\text{As}^{3+}\text{O}_3)^{3-}$ proviennent de l'effet réducteur de l'hydrazine sur le précurseur arséniate introduit en début de réaction. De manière quasi inédite, les ions Co^{2+} sont localisés dans des pyramides à base carrée formant des unités CoO_4As avec des distances axiales courtes $\text{Co}^{2+}-\text{As}^{3+}$ ($\text{Co}-\text{As} = 2,51 \text{ \AA}$) et des CoO_4 quasi plan-carré (figure 5). La distance $\text{Co}-\text{As}$ est bien entendu exagérément courte s'agissant d'une liaison cation-cation. Encore une fois, seuls les calculs théoriques permettent de comprendre ce scénario. Cette liaison courte est stabilisée par l'interaction entre l'orbitale pleine d_{z^2} du Co^{2+} avec l'orbitale pleine s^2 de la paire libre de l'ion As^{3+} . L'interaction conduit à une liaison stabilisante, car majoritairement liante après redistribution des électrons au sein de la liaison chimique. Elle correspond à un type de liaison deux orbitales-trois électrons [26].

Blocs et séries de composés virtuels

Nous avons montré quelques exemples pour lesquels les outils de calculs s'avèrent particulièrement bien adaptés à des matériaux en blocs, permettant de déconvoluer des effets de blocs et des effets d'interface. Dans cette troisième partie, nous allons pousser un peu plus loin ces méthodes *via* l'établissement de composés virtuels, pour la compréhension des composés réels.

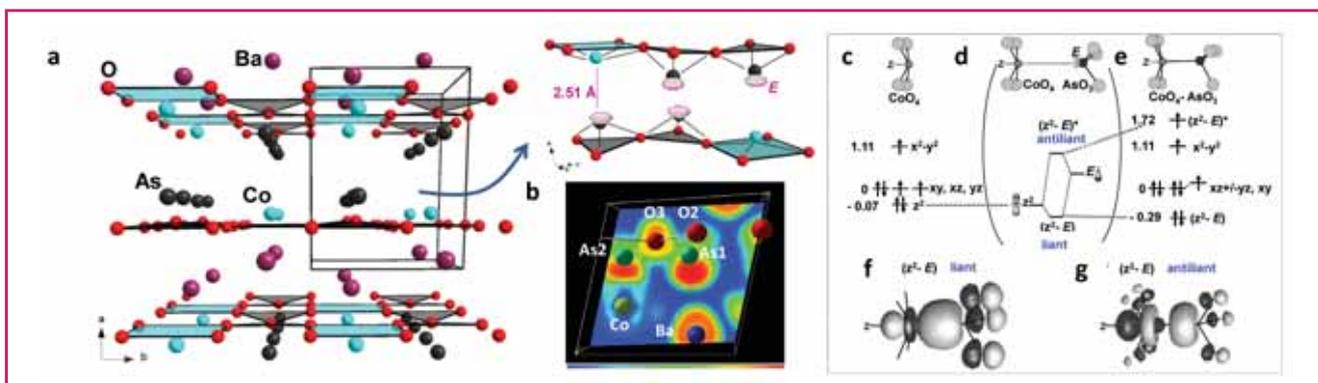


Figure 5 - a) Structure de $\text{BaCoAs}_2\text{O}_5$ avec le détail de la géométrie autour des entités CoO_4 --- AsO_3 ; les paires libres sont représentées par E . b) ELF (« electron localization function ») calculée par DFT + U ($U = 3$ eV). Orbitales moléculaires (OM) EHTB pour c) CoO_4 et e) CoO_4 - AsO_3 . d) Création de $(z^2 - E)$ et $(z^2 - E)^*$ par interaction σ de deux orbitales. Les énergies des niveaux sont données en eV. f-g) Formes des OM.

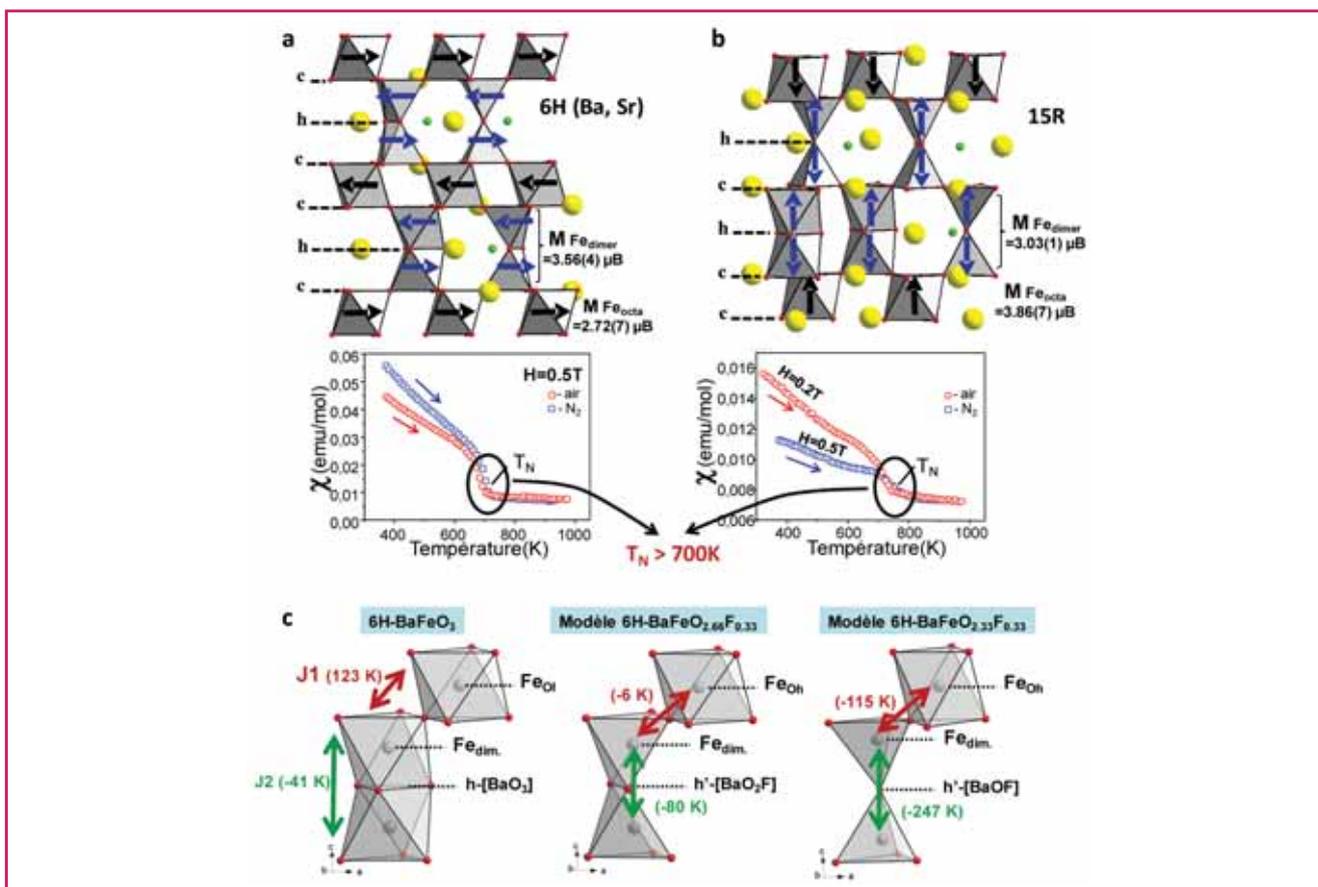


Figure 6 - Structures cristalline et magnétique (flèches) des composés a) $6\text{H-Ba}_{0,8}\text{Sr}_{0,2}\text{FeF}_{0,2}\text{O}_{2,48}$ et b) $15\text{R-BaFeF}_{0,2}\text{O}_{2,42}$, avec la susceptibilité magnétique en dessous de chaque composé. La nature des couches empilées (h/c) est indiquée. Les couches h désordonnées sont ici ordonnées (BaO_3 , intermédiaire $\text{BaO}_{3-x}\text{F}_{1-y}$ ou BaOF) de façon à former les différentes configurations possibles des dimères de part et d'autre (dimères Oh partageant une face, de pyramide partageant une arête ou de Td partageant un sommet, respectivement). c) Dimères provenant de modèles déclinés à partir de l'oxyde 6H-BaFeO_3 , deux niveaux de lacunes de fluor ont été modélisés et optimisés par DFT. Les paramètres d'échanges magnétiques J_1/J_2 ont été calculés par DFT + U . J_2 est le plus élevé dans le cas des interfaces fluorées et se renforce en passant des dimères de pyramides aux dimères de Td .

Pour le premier exemple, nous retournons aux séries de phases de type pérovskite hexagonale évoquées dans des parties précédentes de cet article. Nous avons signalé des mises en ordre relativement contrôlées entre anions F^- et O^{2-} au sein des couches $[\text{BaOF}_{1-x}]$, jouant le rôle d'inter-blocs entre des tétraèdres CoO_4 assemblés en dimères. Dans le cas du fer, nous avons préparé plusieurs échantillons qui montrent un caractère légèrement plus désordonné [35-36]. En

effet, si les ions F^- incorporent encore des couches hexagonales que l'on considérera comme les couches d'inter-blocs, le fer admettra plusieurs configurations octaédriques, pyramidales et tétraédriques de part et d'autre de couches désordonnées $[\text{BaO}_{1+x}\text{F}_{1-y}]$. Ce désordre au niveau des couches h est représenté sur les figures 6a-b pour des polytypes hexagonaux $6\text{H-Ba}_{0,8}\text{Sr}_{0,2}\text{FeF}_{0,2}\text{O}_{2,48}$ et $15\text{R-BaFeF}_{0,2}\text{O}_{2,42}$ respectivement. Le taux de lacune sur le site fluor ($F_{\text{max}} = 0,33$

et 0,4 pour les composés 6H et 15R idéaux, *i.e.* avec fluoration maximale des couches *h*-[BaOF]) est ici responsable de la sur-stœchiométrie en oxygène qui occupe les espaces vacants.

Ce désordre entre différents dimères de polyèdres entre les blocs pérovskites a des conséquences remarquables sur les propriétés magnétiques. Ainsi, les températures d'ordre magnétique T_N sont déplacées vers des valeurs beaucoup plus élevées (~ 700 K) comparativement aux oxydes de la même famille (entre 100 et 200 K) pour lesquels l'interface est constituée de dimères octaédriques uniquement (*figure 6c*). Dans ce cas, l'hypothèse la plus plausible implique l'effet combiné de la réduction $Fe^{4+} \rightarrow Fe^{3+}$ par le fluor et les modifications des connectivités Fe-O-Fe (apparition de dimères de bipyramides et de tétraèdres) à la base de la modification des interactions magnétiques.

Pour résoudre ce problème, nous avons créé des séries de composés virtuels idéaux stœchiométriques octaédriques, pyramidaux et tétraédriques (*figure 6*). Des calculs DFT sur ces phases ont permis de mettre en évidence le rôle déterminant des échanges magnétiques Fe-O-Fe du feuillet hexagonal (*cf. figure 6*) qui se renforcent avec les transformations géométriques et électroniques qui s'opèrent en augmentant le ratio de fluor incorporé, *i.e.* $F_0 \rightarrow Fe_2O_9$, $F_x \rightarrow Fe_2O_8$, $F_1 \rightarrow Fe_2O_7$, F_1 . L'évolution géométrique des échanges vers des chemins Fe-O-Fe à 180° rencontrée dans nos phases est donc responsable des interactions AFM sans précédent dans la famille des pérovskites hexagonales [34].

La série virtuelle d'homologues du type $[Ba_nCo_{2+n}O_{3n+2}][BaCo_6O_9]$

Dans ce deuxième exemple [37], nous nous intéressons aux composés $Ba_2Co_9O_{14}$ et $Ba_3Co_{10}O_{17}$ dont la filiation *via* une découpe en deux modules distincts permet de les regrouper dans la série générique $[Ba_nCo_{2+n}O_{3n+2}][BaCo_6O_9]$. Le module $[Ba_nCo_{2+n}O_{3n+2}]$ correspond à une séquence de type pérovskite d'octaèdres reliés par les sommets ou les faces selon le type d'empilement (*h/c*) des couches et dont l'épaisseur dépend de *n*. Le bloc $[BaCo_6O_9]$ est inédit et sépare les blocs pérovskites. Sur le terme $n = 1$, $Ba_2Co^{2.66}_9O_{14}$, une

distribution Co^{2+}/Co^{3+} parfaite a pu être mise en évidence, avec une valence Co^{3+} sur tous les sites du module 1 et une valence mixte ordonnée $Co^{2+/3+}$ sur le module 2.

Une première problématique se dégage : en négligeant les problèmes de non-stœchiométrie en oxygène, l'augmentation de *n* aux valeurs supérieures oxyde progressivement le cobalt ($n = 1$, $Ba_2Co^{2.66}_9O_{14} \rightarrow n = 2$, $Ba_3Co^{2.8}_{10}O_{17} \rightarrow n = 3$, $Ba_4Co^{2.9}_{11}O_{20}$). Cependant, après examen des structures des deux termes isolés expérimentalement, la cristallographie du module 2 $[BaCo_6O_9]$ reste inchangée, ce qui atteste que l'ordre Co^{2+}/Co^{3+} en son sein reste identique. Dans ce cas, la valence dans le module 1 $[Ba_nCo_{2+n}O_{3n+2}]$ prend assez rapidement des valeurs irréalistes très riches en Co^{4+} , ce qui expliquerait l'impossibilité de préparer les échantillons avec $n > 2$. Nous avons réussi à répondre à la question complexe de la distribution des charges dans les phases connues et des composés virtuels créés sur mesure représentés sur la *figure 7*. Nos calculs montrent que le bloc « fixe » $[BaCo_6O_9]$ conserve, sur les deux termes expérimentaux et les trois termes virtuels, ses caractéristiques magnétiques et électroniques en termes de distribution Co^{2+} vs. Co^{3+} et haut spin vs. bas spin. À partir de $n = 2$, le bloc complémentaire variable $[Ba_nCo_{2+n}O_{3n+2}]$ admet une valence mixte $Co^{3/4+}$. Ce résultat est remarquable car il nous a permis de suggérer pour le composé réel $n = 2$ ($Ba_3Co^{2.8}_{10}O_{17}$) une valence triple répartie entre les deux modules comme suit : $[Ba_2Co^{2.5+}_4O_8][BaCo^{3.25+}_6O_9]$. L'ordre de charge est parfait dans le module 1 et se met expérimentalement en place dans le module 2 en dessous de 160 K, se traduisant par une transition abrupte magnétique et électrique. Ce scénario a pu être validé expérimentalement par l'étude en DRX sur monocristal du composé $Ba_3Co_{10}O_{17}$ à 4,9 K [36]. La structure basse température présente une distorsion accompagnée d'un ordre de charge. Les calculs de valences de liaisons BVS (« bond valence sum ») ont confirmé un ordre de charge total, apportant ainsi une preuve expérimentale d'une valence triple qui revêt un aspect relativement exceptionnel de cette phase, et de notre méthode d'analyse.

La deuxième problématique posée par cette série concerne, au sein du bloc variable $[Ba_nCo_{2+n}O_{3n+2}]$, la mise

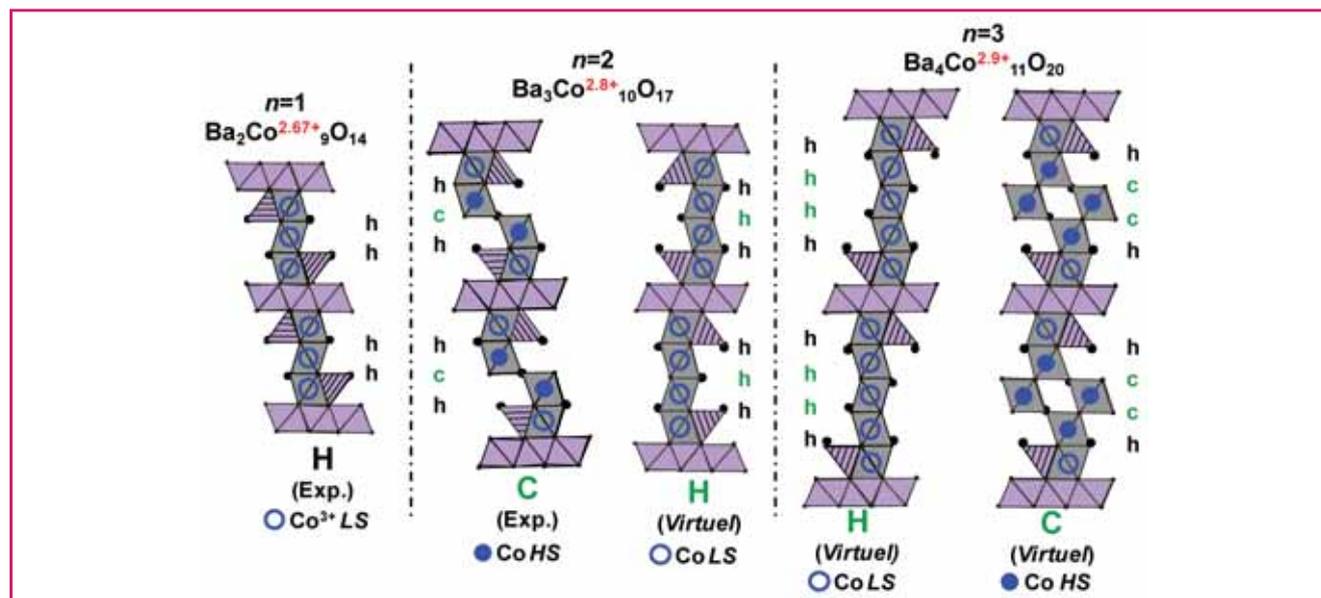


Figure 7 - Structures des termes expérimentaux et hypothétiques ($n = 1$ à 3) avec un empilement soit hexagonal (H) soit cubique (C) au sein du bloc pérovskite. La séquence d'empilement pour ce dernier est indiquée ainsi que l'état de spin des atomes de cobalt (cercles vides bleus pour bas spin et cercles pleins bleus pour haut spin). Le degré d'oxydation moyen du cobalt est reporté sur la formule des composés.

en évidence par diffraction des neutrons de moments magnétiques du cobalt i) nuls dans les octaédres partageant leurs faces, qui impliquent une configuration Co^{3+} bas spin, ii) de l'ordre de $4 \mu_B$ quand les octaédres partagent les sommets, qui impliquent une configuration Co^{3+} haut spin. Nous avons pu valider ces résultats expérimentaux sur les termes réels $n = 1$ et $n = 2$. En étendant les calculs de moments locaux sur chacun des cinq termes, nous avons pu valider la distribution des états haut spin vs. bas spin, ainsi que la répartition des charges déduites dès les premiers termes.

Conclusion

Par une approche combinatoire « chimie des blocs-expérience-simulations », il a été possible d'une part de proposer des phases inédites, d'autre part de mieux comprendre les relations structure-propriétés des composés les plus remarquables. Dans cette revue, nous avons choisi quelques exemples développés dans notre équipe pour illustrer la variété structurale de phases basse dimension et les phénomènes originaux associés, le but étant de continuer de proposer à la communauté de la chimie et de la physique du solide de nouveaux composés et des phénomènes originaux. Nous avons montré comment un découpage pertinent en blocs structuraux permet de rationaliser des propriétés magnétiques. Ainsi, la topologie des blocs peut être modifiée en jouant sur la composition chimique, une approche locale à l'interface des blocs identifiés permet de comprendre les relations structure-propriétés, etc. Des composés uniques de par leur comportement ou les entités structurales inédites qu'ils contiennent ont été élaborés. Nous avons montré comment des jeux de construction peuvent permettre de comprendre des relations structurales au sein de séries parfois complexes, d'élaborer des composés avec des couplages magnétiques sans précédent ou encore d'anticiper des membres non répertoriés. Ces travaux ouvrent autant de nouvelles perspectives et montrent tout l'intérêt d'une recherche exploratoire de nouvelles phases.

Références

- [1] Voir le « plaidoyer pour une recherche exploratoire » de Jean-Claude Bernier qui faisait écho aux journées bordelaises, *L'Act. Chim.*, **2011**, 358, p. 3.
- [2] Kanatzidis M.G., Poeppelmeier K.R., *Prog. Solid State Chem.*, **2007**, 36, p. 1-133.
- [3] Lehn J.-M., *Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives*, Wiley, **1995**.
- [4] Rowsell J.L.C., Yaghi O.M., *Microporous Mesoporous Mater.*, **2004**, 73, p. 3.
- [5] Férey G. et al., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, 43, p. 2.
- [6] Hsu K., Lal S., Hogan T., Kanatzidis M.G., *Chem. Commun.*, **2002**, p. 1380.
- [7] Mrotzek A., Kanatzidis M.G., *Acc. Chem. Res.*, **2003**, 36, p. 111.
- [8] Férey G. et al., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, 43, p. 6296 ; Mellot-Draznicks et al., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, 43, p. 6290.

- [9] Cario L., Kabbour H., Meerschaut A., *Chem. Mater.*, **2005**, 17, p. 234.
- [10] Endara D., Colmont M., Huvé M., Capet F., Lejay J., Aschehoug P., Mentré O., *Inorg. Chem.*, **2012**, 51, p. 9557.
- [11] Fischer C.C. et al., *Natur. Mater.*, **2006**, 5, p. 641 ; Hautier G. et al., *Inorg. Chem.*, **2011**, 50, p. 656.
- [12] Anubhav J. et al., *APL Materials*, **2013**, 1, p. 011002.
- [13] Kabbour H., Cario L., Boucher F., *J. Mater. Chem.*, **2005**, 15, p. 3525 ; Kabbour H., Cario L., Jobic S., Corraze B., *J. Mater. Chem.*, **2006**, 16, p. 4165.
- [14] Kabbour H., Janod E., Corraze B., Danot M., Lee C., Whangbo M.-H., Cario L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, p. 8261.
- [15] Ishiwata S. et al., *Phys. Rev. Lett.*, **2007**, 98, p. 217201.
- [16] Bao W., Mao Z.Q., Qu Z., Lynn J.W., *Phys. Rev. Lett.*, **2008**, 100, p. 247203.
- [17] Le Page Y., Strobel P., *J. Solid State Chem.*, **1983**, 47, p. 6.
- [18] Lacorre P., Pannetier J., *J. Magn. Magn. Mater.*, **1987**, 71, p. 63.
- [19] Mentré O. et al., *Solid State Sciences*, **2008**, 10, p. 471 ; Kauffmann M. et al., *Chem. Mater.*, **2008**, 20, p. 1741 ; Ehora G. et al., *Chem. Mater.*, **2007**, 19, p. 2180.
- [20] Kresse G., Hafner J., *Phys. Rev. B*, **1993**, 47, p. 558 ; Kresse G., Furthmüller J., *Comput. Mater. Sci.*, **1996**, 6, p. 15.
- [21] Adkin J.J., Hayward M.A., *Chem. Mater.*, **2007**, 19, p. 755.
- [22] Lobanov M.V. et al., *Solid State Sci.*, **2002**, 4, p. 19.
- [23] Mentré O., Kabbour H., Ehora G., Tricot G., Daviero-Minaud S., Whangbo M.H., *J. Amer. Chem. Soc.*, **2010**, 132, p. 4865.
- [24] Kabbour H., Coillot D., Colmont M., Masquelier C., Mentré O., *J. Amer. Chem. Soc.*, **2011**, 133, p. 11900.
- [25] David R., Kabbour H., Colis S. et al., *Inorg. Chem.*, **2013**, 52, p. 13742.
- [26] Kabbour H., David R., Pautrat A., Koo H.-J., Whangbo M.-H., André G., Mentré O., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, 51, p. 11745.
- [27] David R., Kabbour H., Pautrat A., Whangbo M.-H., Mentré O., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, 53, p. 3111.
- [28] Regnault L.P., Burlet P., Rossat-Mignod J., *Physica*, **1977**, 86-88B, p. 660.
- [29] Regnault L.P., Rossat-Mignod J., *Magnetic Properties of Layered Transition Metal Compounds*, L.J. de Jongh (ed.), Kluwer Academic Publishers, **1990**.
- [30] Heinrich M. et al., *J. Phys. Rev. Lett.*, **2003**, 91, p. 137601.
- [31] Miyamoto H., *Mater. Res. Bull.*, **1976**, 11, p. 329.
- [32] Song Y.-J., Lee K.-W., Pickett W.E., *Phys. Rev. B: Condens. Matter*, **2015**, 92, p. 125109.
- [33] Dai D., Whangbo M.-H., *Inorg. Chem.*, **2005**, 44, p. 4407.
- [34] Zhang X.-M. et al., *Chem. Commun.*, **2011**, 47, p. 1815.
- [35] Sturza M., Kabbour H., Daviero-Minaud S., Filimonov D., Pokholok K., Tiercelin N., Porcher F., Aldon L., Mentré O., *J. Amer. Chem. Soc.*, **2011**, 133, p. 10901.
- [36] Sturza M., Daviero-Minaud S., Kabbour H., Gardoll O., Mentré O., *Chem. Mater.*, **2010**, 22, p. 6726.
- [37] David R., Kabbour H., Bordet P., Pelloquin D., Leynaud O., Trentesaux M., Mentré O., *J. Mater. Chem.*, **2014**, 2, p. 9457.



H. Kabbour

Houria Kabbour (auteur correspondant) est chargée de recherche au CNRS et **Olivier Mentré**, directeur de recherche au CNRS, à l'Unité de Catalyse et de Chimie du Solide, Université Lille Nord de France, Villeneuve d'Ascq*.



O. Mentré

Houria Kabbour a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2015.

* Unité de Catalyse et de Chimie du Solide, UMR 8181, Bât. C3, Université Lille 1, F-59655 Villeneuve d'Ascq Cedex.
Courriel : houria.kabbour@univ-lille1.fr

La SCF et L'Actualité Chimique sur Facebook, vous aimez ?

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

https://www.facebook.com/SocieteChimiquedeFrance

Calculs et chimie verte

Vers de meilleures simulations pour de meilleurs catalyseurs

Stephan Steinmann et Carine Michel

Résumé Les développements actuels de procédés verts passent par le développement efficace de nouveaux catalyseurs capables de travailler à l'interface avec un liquide, que ce soit avec l'eau pour la valorisation de la biomasse cellulosique ou un électrolyte en électrocatalyse. Les simulations peuvent aujourd'hui intégrer le solvant dans les modèles étudiés avec des approches simples. Elles deviennent ainsi un outil puissant de compréhension du fonctionnement de ces catalyseurs, étape nécessaire à leur amélioration. Deux cas sont illustrés dans cet article : l'utilisation d'acide formique comme combustible pour des piles et la transformation de l'acide lévulinique en γ -valérolactone.

Mots-clés Catalyse hétérogène, acide formique, γ -valérolactone, DFT, chemin réactionnel, solvant.

Abstract **Simulations and green chemistry: towards best models for best catalysts**

Developing novel green processes require a fast and efficient development of a new generation of catalysts, able to work in a liquid phase, either in water for the valorisation of cellulosic biomass or in an electrolyte in electro-catalysis conditions. Today, simulations can include the solvent into the models under consideration with simple approaches. Doing so, they are becoming a powerful tool to understand the catalytic events, a necessary step towards their improvement, as it will be illustrated on two cases: the formic acid fuel cell and the conversion of levulinic acid into γ -valerolactone.

Keywords Heterogeneous catalysis, formic acid, γ -valerolactone, DFT, reaction path, solvent.

La chimie théorique apporte un autre regard permettant d'affiner la compréhension des phénomènes physico-chimiques gouvernant la réactivité [1]. Cette compréhension est une étape clé vers une découverte guidée et donc efficace de meilleurs catalyseurs hétérogènes [2]. La chimie théorique doit également repousser ses limites pour apporter des réponses adaptées aux problématiques actuelles, en particulier en prenant en compte les effets de solvant de manière adéquate dans les modèles utilisés. Nous illustrons cela dans deux cas : l'utilisation de l'acide formique comme combustible pour des piles et la transformation de l'acide lévulinique en γ -valérolactone.

Modéliser l'activité de catalyseurs métalliques

Les procédés catalytiques peuvent se modéliser à différentes échelles [3]. Nous nous intéresserons ici à une « vision » atomique des réactions mises en jeu. Grâce à des outils comme la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, pour « density functional theory »), nous pouvons aujourd'hui modéliser des catalyseurs métalliques et déterminer les chemins réactionnels correspondants à la réaction d'intérêt et aux éventuelles réactions secondaires. La connaissance de ces chemins permet de prédire comment l'activité est affectée par un changement de métal par exemple.

Quel modèle ?

Comment décrire les différents partenaires de la réaction : le catalyseur, la molécule qui se transforme à son contact et le solvant ?

Le catalyseur

Les catalyseurs métalliques utilisés sont le plus souvent des nanoparticules de quelques nanomètres de diamètre, supportées sur un solide de grande surface spécifique permettant d'éviter leur agrégation. Ici, nous ne prenons pas en compte le support et nous nous focalisons sur le métal. Pour les nanoparticules métalliques de taille supérieure à 3 nm, le meilleur modèle est le plan cristallin mimant les facettes les plus exposées.

Le plan cristallin est par nature périodique dans deux dimensions. L'outil de calcul que nous avons choisi ne peut décrire que des systèmes périodiques dans les trois dimensions de l'espace. Nous utilisons donc une maille définie de la manière suivante :

- dans les deux dimensions du plan cristallin, une maille de surface suffisamment grande de la surface pour contenir les molécules d'intérêt, dans la *figure 1* un intermédiaire de l'hydrogénation de l'acétone, l'isopropoxyde, et une molécule d'eau ;
- dans la troisième dimension, perpendiculaire au plan cristallin, la maille contient quelques plans atomiques constituant une couche finie représentant la surface (quatre plans dans la *figure 1*), surmontés d'un espace vide pour modéliser un système quasi bidimensionnel.

La molécule

Pour limiter la taille de la maille utilisée et le nombre de possibilités à prendre en compte, la molécule étudiée peut aussi être modélisée par une molécule comportant moins d'atomes tout en préservant les fonctions chimiques d'intérêt. C'est ainsi que l'acide lévulinique ($\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{COOH}$) est modélisé par l'acétone ($\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$) si la réaction étudiée est l'hydrogénation de la fonction cétone en alcool.

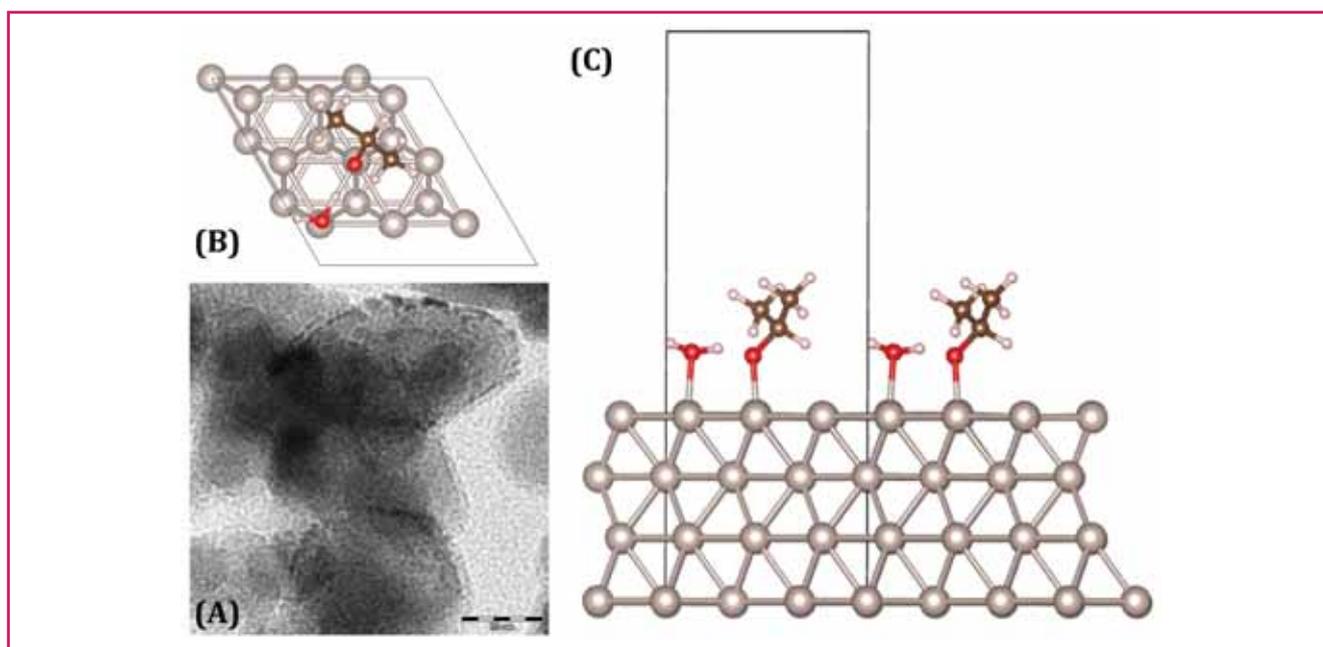


Figure 1 - A) Image par microscopie électronique d'un catalyseur Ru supporté sur TiO_2 [17]. Modèle périodique de la surface Ru(0001) avec une espèce de surface (isopropoxyde) et une molécule d'eau adsorbées, la maille considérée pour le calcul est indiquée en traits fins. B) Vue de dessus de la maille $p(3 \times 3)$. C) Vue de côté, montrant les quatre couches de métal et le vide séparant les couches finies métalliques.

Le solvant

Un dernier aspect à modéliser est le solvant. Sa prise en compte avec une description atomique détaillée est coûteuse car elle nécessite la considération d'un grand nombre d'atomes, donc de beaucoup de calculs, pour refléter la nature liquide du solvant. Différentes stratégies ont été développées pour dépasser cette difficulté. Une première utilise un modèle continu [4] qui prend en compte les propriétés électrostatiques du solvant, comme sa capacité à dissocier une paire d'ions. Nous verrons que cette approche est puissante pour étudier des processus à l'interface électrochimique, mais limitée dans le cas d'une participation directe du solvant, si celui-ci s'implique dans des liaisons hydrogène ou des transferts de protons. Une seconde stratégie inclut explicitement au moins une molécule de solvant.

Déterminer les intermédiaires et états de transition

Pour prédire l'activité d'un catalyseur à partir de données de modélisation au niveau atomique, il faut déterminer l'énergie potentielle des réactifs, produits, intermédiaires et états de transition le long du chemin réactionnel [5]. Pour une configuration donnée, l'énergie du système est évaluée au niveau DFT, ce qui donne accès à la position des atomes qui minimisent cette énergie potentielle. Les états de transition sont plus difficiles à obtenir et nécessitent de combiner plusieurs stratégies [6-7].

Interpréter les chemins réactionnels

L'ensemble des étapes élémentaires permettant de convertir le réactif en produits est un chemin réactionnel. Le mécanisme inclut l'ensemble des chemins possibles, y compris les voies secondaires qui ne conduisent pas au produit attendu. L'exploitation des profils énergétiques obtenus résulte d'une simulation de cinétique. Chaque étape est alors représentée par sa constante de vitesse et sa constante d'équilibre. Une façon plus rapide est d'analyser le profil en

termes d'état de transition limitant et d'intermédiaire limitant via le modèle de l'écart énergétique (« energetic span ») [8]. Idéalement, cette analyse doit se mener sur la variation en enthalpie libre ΔG . Il est typiquement considéré dans la littérature que les réactions de surface ont une énergie de réaction proche de l'enthalpie libre de réaction. Cette approximation est beaucoup plus délicate dans le cas de processus d'adsorption qui entraînent la perte de degrés de liberté de translation et de rotation, et donc d'entropie. L'évaluation de cette perte d'entropie lors du passage d'un solvant liquide à l'interface est l'un des défis actuels en modélisation. Ici, l'impact de cette perte d'entropie sera estimée comme négligeable sur l'ensemble du processus catalytique pour les deux exemples présentés ci-après, l'un concernant les piles à combustible et l'autre les catalyseurs.

Modéliser le couple électrochimique HCOOH/CO_2

L'acide formique, un combustible pour les piles

En quête d'une source d'énergie propre, l'acide formique apparaît comme un combustible potentiel des piles à combustible direct. Il présente de nombreux avantages par rapport au dihydrogène : liquide, son stockage est simple, et il peut être produit de manière renouvelable à partir de la biomasse ou de la réduction électrochimique du CO_2 . Le développement de procédés efficaces pour la conversion électrochimique de l'acide formique en CO_2 et vice versa est ainsi l'un des défis actuels en recherche [9].

Modéliser une réaction à l'interface électrochimique

Une interface électrochimique est un système complexe, difficile à modéliser, incluant une surface métallique polarisée, *i.e.* l'électrode, l'électrolyte structuré en double couche à l'interface avec l'électrode et les substrats réagissant à cette

interface. Il y a une dizaine d'années, Norskov et ses collaborateurs ont proposé une manière simplifiée de prendre en compte l'influence du potentiel de l'électrode dans le cas de réactions électrochimiques où le transfert d'électrons est strictement couplé à un transfert de proton [10]. Bien que séduisante et efficace dans de nombreuses situations, cette méthode est une correction *a posteriori* des énergies *ab initio* et elle ne prend pas en compte l'influence du potentiel et de l'électrolyte sur des étapes chimiques ayant lieu à l'interface. Ce potentiel électrochimique crée un champ électrique qui polarise l'interface et interagit avec les espèces au contact de l'électrode. En couplant un modèle continu de solvant [4] avec le modèle de la double couche proposée par J.-S. Filhol de Montpellier [11-13], ces aspects ont pu être inclus dans le modèle proposé ici. La surface de l'électrode est modélisée, quant à elle, par une couche métallique périodique de Ni(111).

Déshydrogénation de l'acide formique

L'acide formique s'oxyde en CO₂ en générant deux protons et deux électrons :



Deux voies sont possibles, suivant l'ordre de rupture des liaisons O-H et C-H. Nous avons montré récemment que, quel que soit le potentiel, la plus favorable sur nickel est la voie formiate, commençant par la rupture O-H [14]. Cette voie est représentée *figure 2* : le profil d'énergie orange n'inclut pas le solvant, le profil bleu inclut les effets de solvant. Après adsorption sur la surface, l'acide formique se convertit rapidement en formiate HCOO qui est adsorbé en bidentate, ses deux atomes d'oxygène interagissant avec la surface. L'atome d'hydrogène issu de l'acide formique est alors adsorbé sur la surface. Il peut ensuite transférer un électron à l'électrode et être libéré en solution sous forme de proton. Ces étapes ne dépendent pas de la méthode de modélisation considérée. Pour pouvoir ensuite rompre la liaison C-H, il est nécessaire de casser une liaison Ni-O et de tourner le formiate pour qu'il présente cette liaison C-H pointant vers la surface métallique. Ces étapes sont préliminaires au second transfert de (H⁺,e⁻). Bien que chimiques, elles présentent une forte dépendance à la méthode utilisée, montrant ainsi que le potentiel électrochimique et le solvant impactent ces étapes en stabilisant les intermédiaires monodentates et les états de transition les reliant. La dissociation C-H qui suit est également sensible au solvant, sa barrière d'énergie d'activation étant réduite d'environ 35 kJ·mol⁻¹ par la solvatation et la prise en compte du potentiel électrochimique *ab initio*. Cette

influence se rationalise en constatant que cette rotation et cette dissociation induisent une variation de l'orientation du dipôle du formiate par rapport à l'interface qui est polarisée par le champ électrique. Finalement, la dernière étape est la désorption du CO₂ généré, étape exothermique et activée, contrairement à la majorité des désorptions.

Obtenir efficacement la γ -valérolactone

Pour pouvoir remplacer les matières premières fossiles par des matières premières biosourcées, il faut réinventer les procédés de purification et de transformation pour obtenir les intermédiaires de base de l'industrie chimique future. Ce changement de ressources est également l'occasion de développer l'utilisation de nouveaux composés intermédiaires, plus facilement accessibles depuis la biomasse. Nous décrivons ci-après une réaction permettant de convertir un composé intermédiaire en un autre en analysant l'effet de solvant sur cette réaction, tant du point de vue expérimental que théorique.

Stratégie

La transformation de l'acide lévulinique (AL), issu de la cellulose, en γ -valérolactone (GVL) est une réaction clé de la valorisation de la biomasse cellulosique, la GVL pouvant être directement utilisée comme additif dans les carburants ou être transformée en d'autres molécules valorisables [15].

La transformation de l'AL dans des conditions douces passe par l'hydrogénation de la fonction cétone en alcool, puis par une lactonisation rapide (voir *figure 3*). La première étape a lieu sous pression d'hydrogène et requiert un catalyseur métallique supporté. Un des défis est de remplacer la pression d'hydrogène par l'acide formique [16]. En effet, cet acide est cogénéré mole à mole avec l'AL à partir de la cellulose. Cette stratégie permettrait de limiter l'utilisation d'hydrogène issu de la pétrochimie, ce qui en ferait une synthèse plus durable. Cependant, optimiser le rendement pour deux réactions différentes ayant lieu dans le même réacteur est difficile. Ce qui marche bien pour l'une ne marche pas nécessairement pour l'autre et les intermédiaires des deux réactions peuvent interagir pour affecter les produits obtenus [16]. Pour faciliter la mise au point d'une telle stratégie, il est indispensable de comprendre pourquoi un catalyseur est efficace pour une réaction donnée dans des conditions données. En alliant des tests catalytiques et la modélisation, l'efficacité du ruthénium pour la transformation de l'AL en GVL a pu être rationalisée [17].

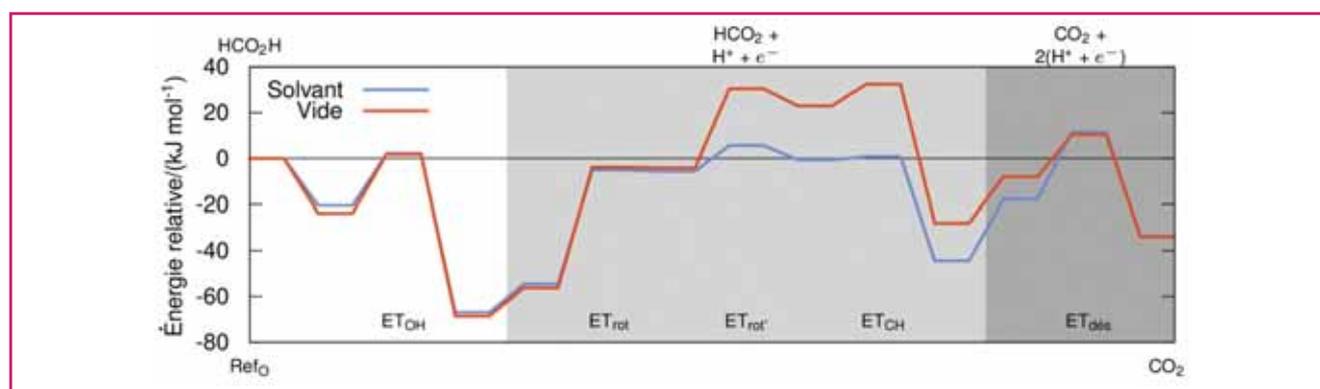


Figure 2 - Profils d'énergie pour l'oxydation de l'acide formique en CO₂ libérant deux électrons et deux protons. En orange : le chemin déterminé dans le vide ; en bleu : le chemin déterminé en présence de solvant [14]. ET : états de transition.

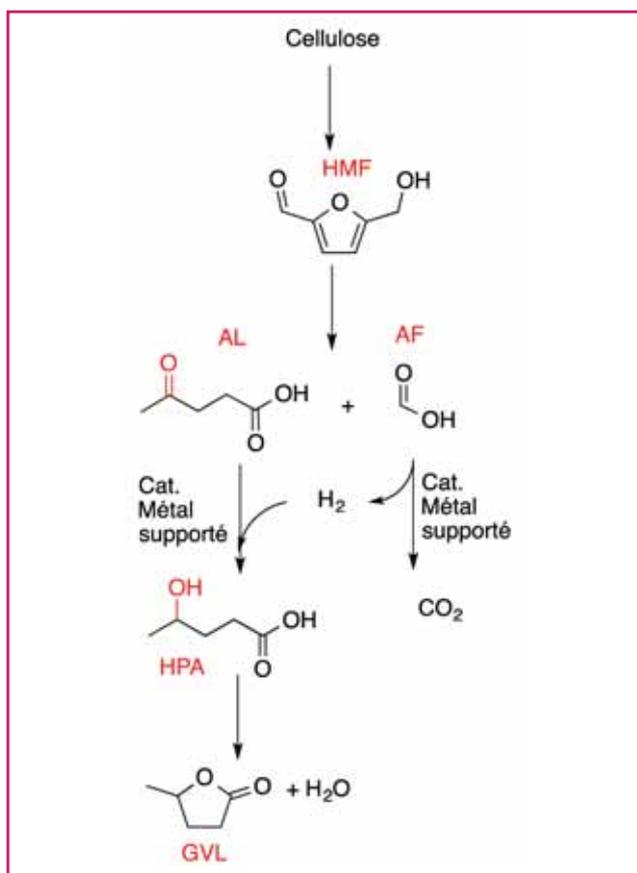


Figure 3 - Schéma de principe de production de la γ -valérolactone (GVL) à partir de la cellulose. La cellulose peut être transformée en 5-hydroxyméthylfurfural (HMF), qui peut ensuite être converti en acide lévulinique (AL) et acide formique (AF). Pour éviter tout ajout d'hydrogène externe, le procédé idéal serait de déshydrogéner l'AF et transférer l'hydrogène obtenu à l'AL pour générer l'acide 4-hydroxypentanoïque (HPA). Ce dernier cyclise rapidement en GVL par estérification intramoléculaire.

Un effet de solvant fort

Sur une série de trois catalyseurs métalliques supportés sur TiO_2 , nous avons pu mettre en évidence le fort impact du choix du solvant sur l'activité du ruthénium (figure 4). Dans l'eau, le catalyseur de Ru/TiO_2 est très actif : l'AL est converti au bout d'une heure, avec un rendement de 95 % en GVL. Cependant, ce catalyseur n'est pas actif dans le tétrahydrofurane (THF). Ce comportement est particulier puisque l'activité plus modérée du catalyseur Pt/TiO_2 n'est pas modifiée par le changement de solvant et le catalyseur Pd/TiO_2 est inactif, quel que soit le catalyseur.

Un modèle simple d'interface métal/eau

Pour rationaliser l'influence du solvant, nous avons déterminé les chemins réactionnels pour l'hydrogénation de l'acétone, utilisée comme modèle de la fonction cétone de l'AL. Simplifier la molécule cible en la modélisant par une molécule plus simple contenant la fonction chimique d'intérêt permet de réduire la complexité pour mieux améliorer le modèle sur l'aspect de l'influence du solvant. En effet, dans ce cas, le modèle de solvant continu n'est pas suffisant et ne permet pas de comprendre l'effet de solvant quand l'eau est remplacée par le THF. Il est nécessaire d'adopter un modèle de microsolvatation qui considère que la surface du catalyseur

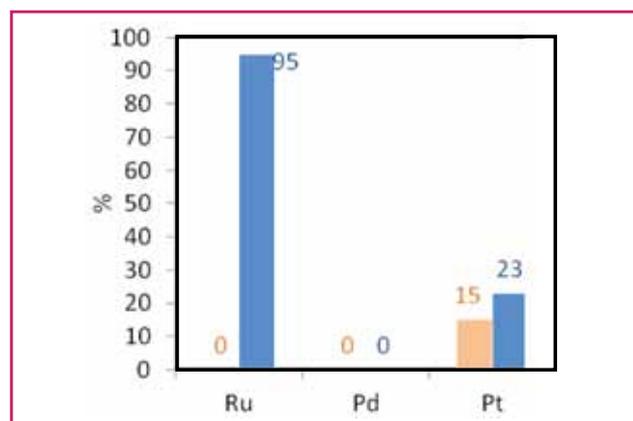


Figure 4 - Rendement (en %) pour la transformation de la γ -valérolactone en acide lévulinique catalysée par trois métaux supportés sur TiO_2 (Ru, Pd, Pt) dans deux solvants : le tétrahydrofurane (THF, en orange) et l'eau (en bleu). La réaction est conduite en autoclave à 70 °C dans 30 mL de solvant sous une pression de 50 bar de H_2 pendant une heure [17].

est au moins partiellement hydratée à l'interface métal-eau. L'ajout d'une molécule d'eau adsorbée sur la surface métallique permet de modéliser la présence de l'eau au voisinage de la molécule cible et d'analyser son impact sur la réactivité prédictive du catalyseur. Autrement dit, pour comprendre l'impact de la présence ou de l'absence de l'eau sur l'hydrogénation d'une fonction cétone sur Ru/TiO_2 , nous avons comparé l'hydrogénation de l'acétone sur une surface modèle de $\text{Ru}(0001)$ d'une part, et sur une surface modèle hydratée, $\text{H}_2\text{O}-\text{Ru}(0001)$, d'autre part. Dans les deux cas, la réaction commence par l'hydrogénation du carbone, conduisant à l'intermédiaire alcoyle, particulièrement stabilisé sur une surface de ruthénium. Les profils correspondants et les structures des espèces de surfaces sont représentés dans la figure 5.

Le modèle $\text{Ru}(0001)$ (en orange sur la figure 5)

L'adsorption de H_2 sur Ru est dissociative et énergétiquement stabilisante ($114 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) ; elle conduit à la formation d'hydrogène atomique chimisorbé. L'adsorption de l'acétone, de son côté, conduit à une stabilisation de $48 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. L'hydrogénation du carbone génère un intermédiaire alcoyle noté ici IntO , qui forme trois liaisons Ru-O comme représenté figure 5. C'est l'intermédiaire le plus stable du mécanisme réactionnel, et à ce titre, c'est l'intermédiaire limitant. L'hydrogénation de cet intermédiaire nécessite de former une liaison O-H et de rompre deux liaisons Ru-O, comme illustré par la structure de l'état de transition correspondant représentée figure 5 ($\text{ET}_{\text{CH-OH}}$). La barrière de cette étape élémentaire ($140 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) correspond à la barrière effective du mécanisme. Toute modification susceptible de déstabiliser cet intermédiaire alcoyle et/ou de stabiliser cet état de transition $\text{ET}_{\text{CH-OH}}$ rendra le catalyseur plus actif. Une piste pourrait être de déstabiliser l'intermédiaire alcoyle IntO en réduisant le nombre de liaisons Ru-O que cet intermédiaire peut former en s'adsorbant. Pour cela, il faudrait par exemple remplacer une partie des atomes de ruthénium de la surface du catalyseur par un atome moins oxophile en créant un alliage de surface.

Le modèle $\text{H}_2\text{O}-\text{Ru}(0001)$ (en bleu sur la figure 5)

Voyons maintenant comment l'eau modifie ce profil réactionnel et conduit à une solution plus simple que de créer un

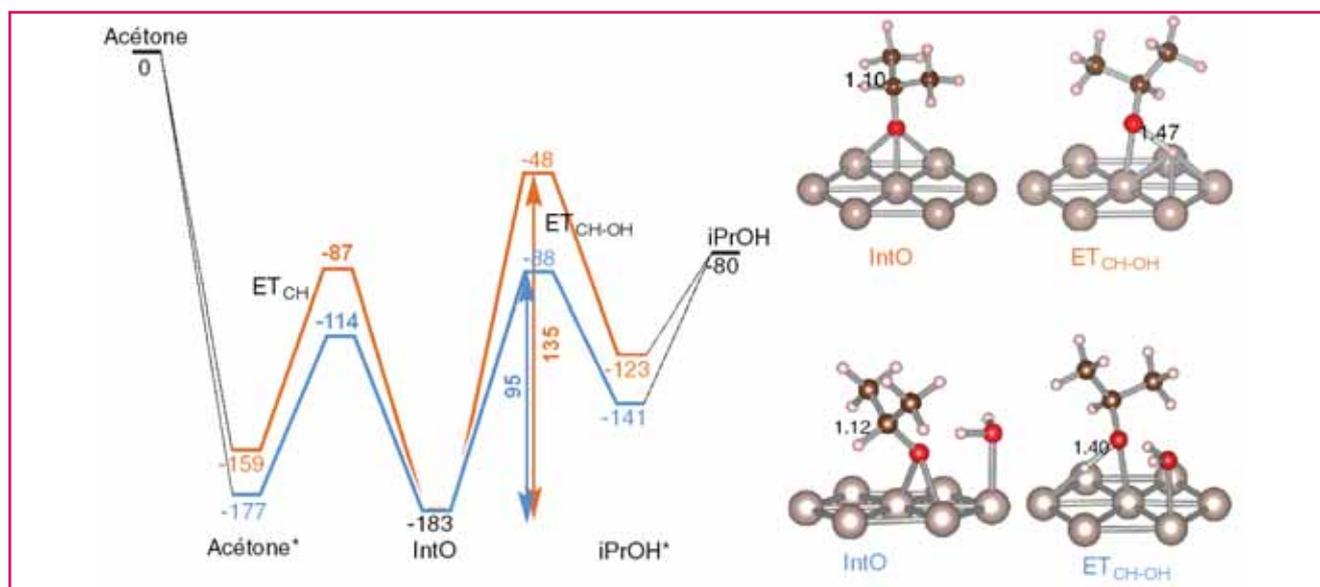


Figure 5 - Profils d'énergie ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) obtenus avec un modèle de DFT périodique pour l'hydrogénation de l'acétone [17]. L'étoile indique les espèces adsorbées, iPrOH représente l'isopropanol et IntO, l'intermédiaire alcoyle. Les états de transition sont notés ET. Pour le profil orange, la référence d'énergie est le catalyseur nu Ru(0001) et le réactif acétone en phase gaz et la barrière effective est de $135 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Pour le profil bleu, la référence d'énergie est le catalyseur hydraté $\text{H}_2\text{O}\text{-Ru}(0001)$ et le réactif acétone en phase gaz et la barrière effective est de $95 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Les structures clés des espèces de surface obtenues sont représentées en omettant une partie des atomes métalliques. Les distances caractéristiques indiquées sont données en Å.

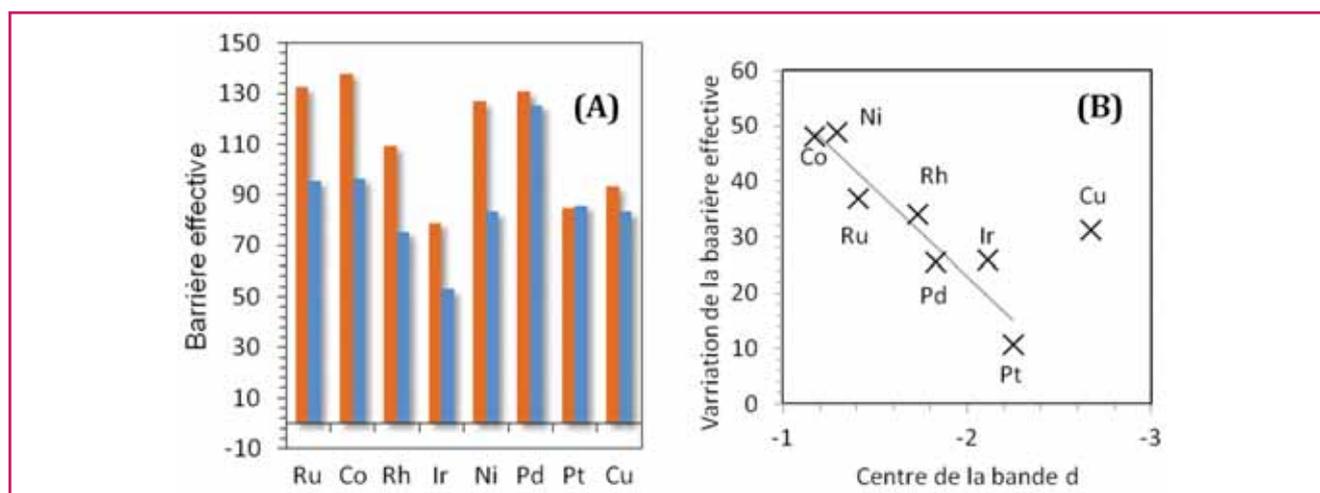


Figure 6 - A) Barrières effectives calculées (en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) de la voie la plus favorable pour l'hydrogénation de l'acétone sur des modèles de surfaces métalliques nues (orange) et hydratées (bleu) [17]. B) Variation de la barrière effective pour le chemin alcoyle entre le modèle hydraté et le modèle nu (en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) en fonction du centre de la bande d du métal (en eV). Le cuivre ayant une bande d pleine, il n'est pas inclus dans la tendance linéaire. La bande d est l'ensemble continu de niveaux électroniques issus des orbitales d dans un solide métallique.

alliage de surface. En présence d'eau à la surface du catalyseur, l'intermédiaire alcoyle IntO est toujours le plus stable, mais de manière moins marquée. Sa stabilisation par la liaison hydrogène diminue le nombre de liaison Ru-O de trois à deux. L'étape limitant la réaction est toujours l'hydrogénation de l'oxygène de cet intermédiaire, mais cette fois avec une barrière nettement plus faible à $95 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Nous retrouvons alors bien le résultat expérimental indiquant que le ruthénium est plus actif pour hydrogéner une cétone en présence d'eau. Cela rationalise également l'utilisation de ce métal pour cette réaction dans le contexte de la valorisation de la biomasse, domaine où la majorité des réactions ont lieu en présence d'eau, alors qu'il est réputé ne pas être efficace en pétrochimie, domaine où la majorité des réactions ont lieu en l'absence d'eau [18].

Un modèle prédictif

Cette approche a ensuite été répétée pour montrer l'influence de l'eau en fonction du métal sur la barrière effective. Pour l'ensemble des métaux de transition considérés, nous avons rapporté la barrière effective avec et sans eau dans la figure 6A. Comme vu précédemment, cette barrière décroît fortement avec le ruthénium en présence d'eau, alors qu'elle n'est quasiment pas affectée dans le cas du platine ; ceci est en accord avec les résultats expérimentaux de nos collaborateurs. De plus, notre étude prédit que l'eau aura un effet important pour des métaux comme le nickel ou le cobalt, alors qu'il sera plus négligeable sur l'iridium ou le cuivre. Nous pouvons rapporter cette différence en fonction de l'énergie moyenne de la bande d, qui est un descripteur classique de la structure électronique d'une surface métallique [19].

La bande d représente le continuum de niveaux électroniques du catalyseur métallique issu des orbitales atomiques de type d. L'énergie moyenne de cette bande est un descripteur analogue à l'énergie de l'orbitale la plus haute occupée utilisée pour décrire par exemple la réactivité de molécules organiques. Plus l'énergie de la bande d est haute en énergie, plus le métal est oxophile, et d'après les résultats rapportés dans la figure 6B, plus la présence d'eau promet son activité vis-à-vis de l'hydrogénation de l'acétone.

Conclusion

La modélisation permet d'accélérer le développement de nouveaux catalyseurs hétérogènes par l'apport d'une compréhension plus fine des phénomènes physico-chimiques gouvernant leur activité. Son apport est reconnu dans des domaines en pleine expansion comme la valorisation de la biomasse et l'électrocatalyse. Cependant, elle doit relever de nombreux défis, en particulier pour des catalyseurs travaillant en milieu aqueux. Nous en avons montré ici deux stratégies possibles d'amélioration : le modèle continu et l'inclusion d'une molécule d'eau.

En électrochimie, l'utilisation d'un modèle continu de solvant permet de mieux évaluer les surpotentiels et leur origine. En catalyse hétérogène, l'inclusion d'une molécule d'eau rationalise l'impact du solvant sur des réactions d'hydrogénation des cétones. Il apparaît important aujourd'hui de prendre en compte plus explicitement encore les phénomènes de solvatation. Cela pourra être réalisé via des méthodes basées sur un échantillonnage de l'eau liquide solvatant des espèces adsorbées sur une surface métallique. Ces nouvelles méthodes en cours de développement auront un impact sur tout phénomène à l'interface solide/liquide.

Les auteurs remercient le PSMN et le GENCI pour les moyens de calculs, l'Agence Nationale de la Recherche, le Partenariat Hubert Curien Polonium et Solvay pour les financements ainsi que leurs collaborateurs. Ils remercient également Jean-François Le Maréchal pour sa relecture attentive.

Références

- [1] Chambaud G. (coord.), N° spécial - Modéliser et simuler la chimie : le défi de la chimie théorique, *L'Act. Chim.*, **2014**, 382-383.
- [2] Norskov J.K., Bligaard T., Rossmeisl J., Christensen C.H., Towards the computational design of solid catalysts, *Nat. Chem.*, **2009**, 1, p. 37.
- [3] Raimondeau S., Vlachos D.G., Recent developments on multiscale, hierarchical modeling of chemical reactors, *Chem. Eng. J.*, **2002**, 90, p. 3.

- [4] Mathew K., Sundaraman R., Letchworth-Weaver K., Arias T.A., Hennig R.G., Implicit solvation model for density-functional study of nanocrystal surfaces and reaction pathways, *J. Chem. Phys.*, **2014**, 140, p. 84106.
- [5] Chéron N., Le Maréchal J.-F., Fleurat-Lessard P., La recherche de mécanismes en chimie théorique, *L'Act. Chim.*, **2013**, 375-376, p. 91.
- [6] Henkelman G., Uberuaga B.P., Jonsson H., A climbing image nudged elastic band method for finding saddle points and minimum energy paths, *J. Chem. Phys.*, **2000**, 113, p. 9901.
- [7] Henkelman G., Jonsson H., A dimer method for finding saddle points on high dimensional potential surfaces using only first derivatives, *J. Chem. Phys.*, **1999**, 111, p. 7010.
- [8] Kozuch S., Martin J.M.L., The rate-determining step is dead: long live the rate-determining state!, *ChemPhysChem*, **2011**, 12, p. 1413.
- [9] Rice C. *et al.*, Direct formic acid fuel cells, *J. Power Sources*, **2002**, 111, p. 83.
- [10] Norskov J.K. *et al.*, Origin of the overpotential for oxygen reduction at a fuel-cell cathode, *J. Phys. Chem. B*, **2004**, 108, p. 17886.
- [11] Taylor C.D., Wasileski S.A., Filhol J.-S., Neurock M., First principles reaction modeling of the electrochemical interface: consideration and calculation of a tunable surface potential from atomic and electronic structure, *Phys. Rev. B*, **2006**, 73, p. 165402.
- [12] Filhol J.-S., Neurock M., Elucidation of the electrochemical activation of water over Pd by first principles, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, p. 402.
- [13] Mamatkulov M., Filhol J.-S., An ab initio study of electrochemical vs. electromechanical properties: the case of CO adsorbed on a Pt(111) surface, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2011**, 13, p. 7675.
- [14] Steinmann S.N., Michel C., Schwiedernoch R., Filhol J.-S., Sautet P., Modeling the HCOOH/CO₂ electrocatalytic reaction: when details are key, *ChemPhysChem*, **2015**, 16, p. 2307.
- [15] Wright W.R.H., Palkovits R., Development of heterogeneous catalysts for the conversion of levulinic acid to γ -valerolactone, *ChemSusChem*, **2012**, 5, p. 1657.
- [16] Ruppert A.M. *et al.*, Ru catalysts for levulinic acid hydrogenation with formic acid as a hydrogen source, *Green Chem.*, **2016**, 18, p. 2014.
- [17] Michel C. *et al.*, Role of water on metal catalyst performance for ketone hydrogenation: a joint experimental and theoretical study on levulinic acid conversion into gamma-valerolactone, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, p. 12450.
- [18] Michel C., Gallezot P., Why is ruthenium an efficient catalyst for the aqueous-phase hydrogenation of biosourced carbonyl compounds?, *ACS Catal.*, **2015**, 5, p. 4130.
- [19] Hammer B., Norskov J.K., Theoretical surface science and catalysis: calculations and concepts, *Adv. Catal.*, **2000**, 45, p. 71.



S. Steinmann

Stephan Steinmann et Carine Michel (auteur correspondant) sont chargés de recherche CNRS au Laboratoire de Chimie de l'ENS Lyon*. **Carine Michel a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2015.**



C. Michel

* Laboratoire de Chimie, UMR 5182 CNRS/ENS Lyon, École Normale Supérieure de Lyon, 46 allée d'Italie, F-69364 Lyon Cedex 07.
Courriels : Stephan.steinmann@ens-lyon.fr ; Carine.michel@ens-lyon.fr

Culture
sciencesChimie

Site de ressources en Chimie pour les enseignants

Thèmes en lien avec les
**PROGRAMMES
D'ENSEIGNEMENT**
Contenu validé par des
CHERCHEURS

Articles, Vidéos, Diaporamas
AGENDA, ACTUALITÉS
événements, conférences, parutions
scientifiques...

<http://culturesciences.chimie.ens.fr>

Protéines intrinsèquement désordonnées

Une clé pour de multiples serrures

Élise Delaforge, Martin Blackledge et Malene Ringkjøbing Jensen

Résumé Au cours de la dernière décennie, il est devenu clair qu'une large fraction (jusqu'à 40 %) des protéines codées par le génome humain sont intrinsèquement désordonnées ou contiennent une région désordonnée de longueur significative (> 50 acides aminés). Ce constat impose une perspective entièrement nouvelle sur la relation entre structure et fonction des protéines. Cet article décrit les caractéristiques de séquence des protéines intrinsèquement désordonnées, leurs modes d'interaction et la façon dont ces protéines peuvent être étudiées à résolution atomique grâce à la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) combinée à des approches informatiques. Pour illustrer ces méthodes, deux exemples de systèmes biologiques dans lesquels une large proportion de désordre des protéines est essentielle à leur fonction sont décrits : chez les paramyxovirus et dans les réseaux de signalisation des cellules humaines.

Mots-clés **Protéines intrinsèquement désordonnées, RMN, interactions protéine-protéine, virus de la rougeole, signalisation cellulaire.**

Abstract **Intrinsically disordered proteins: a single key for multiple locks**
Over the last decade it has become increasingly clear that a large fraction (up to 40%) of the proteins encoded by the human genome are intrinsically disordered or contain disordered regions of significant length (> 50 amino acids). This imposes an entirely new perspective on the relationship between amino acid sequence and protein function. This paper describes the sequence characteristics of intrinsically disordered proteins, their interaction modes and how these proteins can be studied at atomic resolution using nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy combined with computational approaches. To illustrate these methods, two examples of biological systems where large amounts of protein disorder are essential for function are provided, namely in paramyxoviruses and in the human cell signalling networks.

Keywords **Intrinsically disordered proteins, NMR, protein-protein interactions, measles virus, cell signalling.**

En 1894, Emil Fischer, qui étudie les réactions enzymatiques, propose que la liaison du substrat dans le site actif d'une protéine nécessite deux structures tridimensionnelles parfaitement complémentaires. Il introduit alors le concept de « clé-serrure » pour expliquer ses observations (figure 1A). C'est à partir de ce moment que la structure des protéines va être considérée comme un prérequis à leur fonction : le paradigme structure-fonction est établi.

Quelques décennies plus tard, en 1950, Fred Karush est le premier à découvrir que le modèle « clé-serrure » n'est pas généralisable à toutes les protéines et propose l'hypothèse d'« adaptation conformationnelle » (figure 1B) [1]. Il découvre qu'une protéine, l'albumine, peut se lier avec une grande affinité à de nombreux ligands différents. Il postule alors que la structure tridimensionnelle d'une protéine n'est pas rigide et propose qu'un échange entre plusieurs conformations du site actif de l'albumine ait lieu. L'ajout d'un ligand permettrait la sélection de la meilleure structure pour l'accueillir. Un mécanisme alternatif, expliquant également les résultats de Karush, est présenté en 1958 par Daniel Koshland. Ce dernier propose qu'un changement de conformation du site actif de la protéine induit par le ligand ait lieu lors de l'interaction : c'est le modèle dit d'« ajustement induit » (figure 1C) [2]. Les résultats de Karush et Koshland constituent les premières preuves de l'importance de la dynamique conformationnelle dans la fonction des protéines.

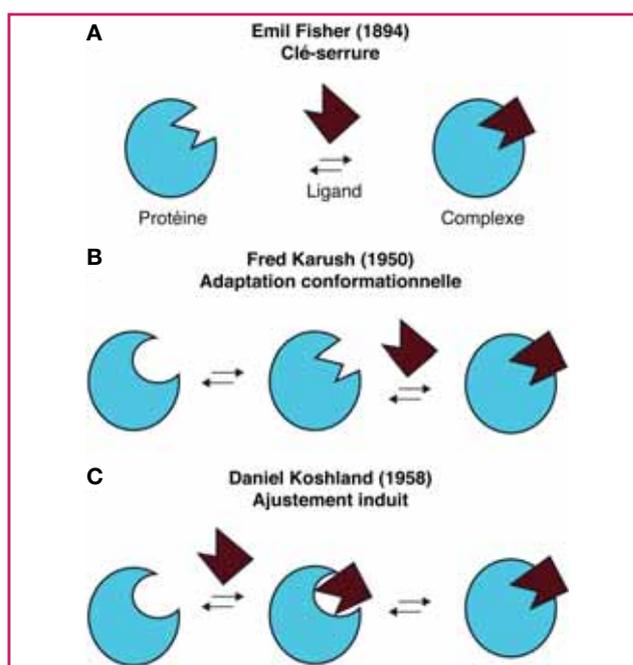


Figure 1 - Illustration des différents modèles d'interaction entre protéine et ligand : (A) clé-serrure, (B) adaptation conformationnelle et (C) ajustement induit.

L'année 1958 est également celle de la première détermination de la structure tridimensionnelle à résolution atomique par diffraction des rayons X d'une protéine, la myoglobine [3], marquant ainsi la naissance d'un nouveau champ de recherche : la biologie structurale. Cette dernière est basée sur le postulat que la connaissance de la structure d'une protéine permet de comprendre sa fonction. Cependant, les structures résolues par diffraction des rayons X montrent que certaines régions, importantes fonctionnellement, sont invisibles dans la densité électronique du fait de leur flexibilité importante. Dans les années 1970, pour la première fois, l'existence de protéines fonctionnelles en conditions physiologiques mais dépourvues de structures secondaires et tertiaires est démontrée [4]. L'existence de ces protéines contredit le paradigme structure-fonction classique établi par Fisher, et une réévaluation de ce paradigme a été nécessaire pour appréhender la façon dont de telles protéines, appelées « protéines intrinsèquement désordonnées », peuvent être fonctionnelles sans posséder de structure tridimensionnelle bien définie.

Quelles sont les caractéristiques des protéines intrinsèquement désordonnées ?

Les protéines intrinsèquement désordonnées (PID) sont dépourvues de structure tridimensionnelle et sont fonctionnelles dans leur état désordonné [5]. Deux caractéristiques distinctes sont responsables de l'incapacité de certaines protéines à se replier selon une structure stable : la distribution de charge des acides aminés qui la composent et leur hydrophobicité. La *Database of Protein Disorder* (DisProt) est une base de données qui répertorie les protéines et fragments de protéines qui n'ont pas de structure tridimensionnelle dans leur état natif [6]. En comparant la composition de la séquence en acides aminés des protéines de DisProt et celles des protéines de la *Protein Data Bank* (PDB, recueil des structures tridimensionnelles de protéines) [7], on voit immédiatement que les PID sont significativement plus chargées et moins hydrophobes que les protéines repliées (figure 2A). En effet, les conformations désordonnées sont favorisées par des répulsions locales ou longues distances et par le manque de résidus hydrophobes, nécessaires pour la stabilisation d'un cœur hydrophobe présent dans les protéines repliées (figure 2B). De plus, la séquence primaire des PID est aussi fortement enrichie en prolines, un résidu qui promeut le désordre et est souvent présent aux points de cassure des éléments de structure secondaire.

Ce biais dans la composition en acides aminés des PID a permis le développement de logiciels effectuant une prédiction de désordre directement à partir de la séquence primaire d'une protéine. L'automatisation de l'évaluation du niveau de désordre des protéines a permis d'effectuer des analyses détaillées à grande échelle. Celle du génome humain, par exemple, a montré qu'une fraction impressionnante – 40 % – des protéines qu'il code sont désordonnées ou contiennent des régions désordonnées de longueur significative (> 50 acides aminés) [8]. De façon intéressante, une telle analyse effectuée sur des classes spécifiques de protéines permet de mettre en évidence que les PID, du fait de leur présence dans de nombreux processus de régulation et de signalisation, sont fortement impliquées dans les maladies humaines, telles que les maladies neurodégénératives et cardiovasculaires, les diabètes et les cancers, soulignant l'importance de

la compréhension de leur comportement conformationnel et de leurs interactions fonctionnelles au niveau moléculaire [9].

La plasticité conformationnelle des PID et l'absence intrinsèque de structure rigide leur confère la capacité unique d'agir selon des modes fonctionnels inaccessibles à leurs contreparties repliées, les protéines globulaires [10]. Leur grande flexibilité leur permet de s'adapter facilement à la surface de leurs partenaires – protéiques ou non – et leur large surface moléculaire leur permet d'interagir avec de multiples partenaires simultanément. Les PID sont également capables de se replier lors d'une interaction : alors que leur forme libre peut être complètement ou partiellement désordonnée, leur forme liée à un partenaire peut adopter localement une structure tridimensionnelle spécifique. Dans certains cas, elles peuvent même former un complexe « flou », dans lequel la PID n'adopte pas une seule conformation définie sur la surface du partenaire, mais continue à échantillonner un grand nombre de conformations [11].

Malgré leur nom, les PID sont rarement complètement désordonnées (structure aléatoire), mais possèdent souvent des régions échantillonnant de façon transitoire des structures secondaires. Ces régions de structures « préformées » sont souvent la cible de partenaires et facilitent efficacement la cinétique de l'interaction. L'existence de ces phénomènes souligne l'importance du développement de méthodes expérimentales permettant l'identification de telles régions pour comprendre les mécanismes d'interactions variés des PID. On peut aisément imaginer qu'en composant une PID avec différents motifs linéaires (éléments de reconnaissance moléculaires), de multiples interactions fonctionnelles pourraient être encodées par une seule protéine [12] – une

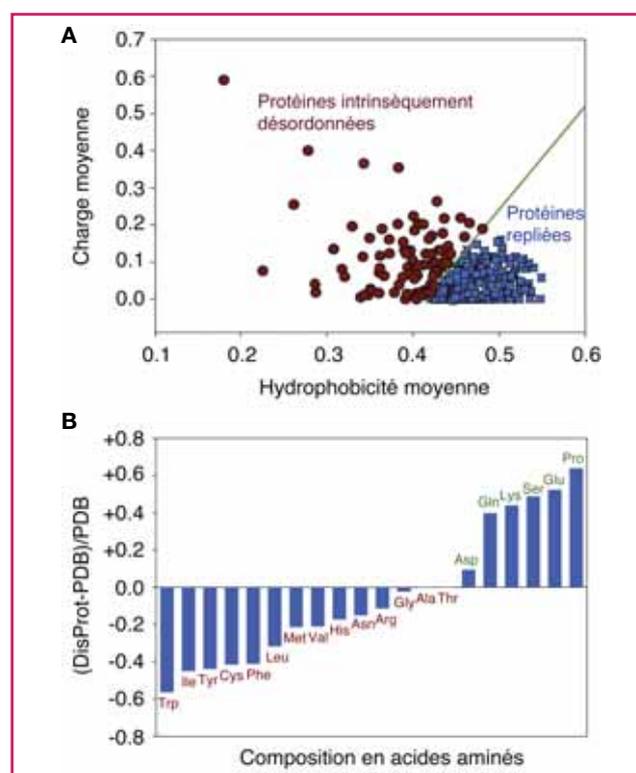


Figure 2 - Caractéristiques de séquence des PID. (A) Représentation de l'hydrophobicité moyenne en fonction de la charge moyenne des PID (rouge) comparées aux protéines repliées globulaires (bleu). (B) Différence de la composition en acides aminés des protéines de la base de données DisProt (intrinsèquement désordonnées) par rapport aux protéines de la base de données PDB (repliées).

caractéristique presque impossible à atteindre pour une protéine globulaire, repliée.

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) est la technique de choix pour caractériser les protéines désordonnées et leurs interactions à résolution atomique [13]. Classiquement, la RMN détecte les protons qui, grâce à leur rapport gyromagnétique élevé, sont les noyaux les plus sensibles. Lors de l'étude des macromolécules biologiques par RMN, les spectres obtenus sont très complexes car les échantillons contiennent un très grand nombre de protons, et il est pratiquement impossible de résoudre les signaux individuels observés sur un spectre à une seule dimension (^1H) (figure 3B). Pour pallier ce problème, des spectres de plus hautes dimensions sont souvent enregistrés (figure 3C-D), en détectant par exemple en plus le déplacement chimique d'autres spins $\frac{1}{2}$, comme ^{15}N ou ^{13}C , mais ces isotopes sont naturellement peu abondants (0,4 % et 1 % respectivement). La protéine d'intérêt peut être enrichie en isotopes sensibles à la RMN grâce à sa production en bactérie, dans des milieux de croissance spécifiques contenant les isotopes voulus.

Le spectre à deux dimensions HSQC ^1H - ^{15}N (de l'anglais « heteronuclear single quantum coherence ») permet d'obtenir l'empreinte d'une protéine et est le spectre basique utilisé dans la plupart des études par RMN (figure 3C). Il corrèle les fréquences des noyaux ^1H et ^{15}N , donnant naissance à un signal pour chaque paire ^1H - ^{15}N de la protéine. Il existe un couple ^1H - ^{15}N par acide aminé dans la liaison peptidique, et ce couple est aussi présent dans certaines chaînes latérales d'acides aminés (figure 3A). Il est possible d'attribuer chaque signal du spectre RMN à une paire particulière ^1H - ^{15}N de la protéine grâce à l'utilisation d'une série de spectres tridimensionnels utilisant en plus la dimension ^{13}C (figure 3D). Chaque signal du spectre RMN peut alors servir de sonde locale pour la structure, la dynamique et les interactions des protéines.

Pour les PID, différents paramètres peuvent être mesurés et nous informent sur différents aspects de la chaîne d'acides aminés. Les déplacements chimiques (la position de la résonance dans le spectre RMN) sont sensibles aux propensions conformationnelles locales et peuvent être utilisés pour identifier des régions possédant une structure secondaire [14]. En pratique, les déplacements chimiques expérimentaux sont comparés aux déplacements chimiques attendus pour la même protéine sans structure (modèle « pelote aléatoire »). Cette comparaison permet d'obtenir un score pour chaque acide aminé, où 0 correspond à une région dépourvue de structure secondaire, et un score positif ou négatif indique une région ayant une propension à former des hélices α ou des feuillettes β , respectivement.

La perspective peut-être la plus exaltante de l'étude par RMN des PID est la caractérisation d'interactions moléculaires avec d'autres protéines à résolution atomique. Comme décrit plus haut, ces interactions sont souvent extrêmement dynamiques et peuvent impliquer un repliement lors de l'interaction, représentant ainsi un réel défi en termes de caractérisation expérimentale. L'étude d'interactions moléculaires par RMN est typiquement réalisée grâce à une protéine marquée (^{15}N ou $^{15}\text{N}/^{13}\text{C}$), suivie par l'expérience RMN, à laquelle est ajoutée une protéine non marquée (invisible en RMN), en quantités de plus en plus grandes (titrage). Grâce à l'effet observé sur le spectre RMN, il est possible

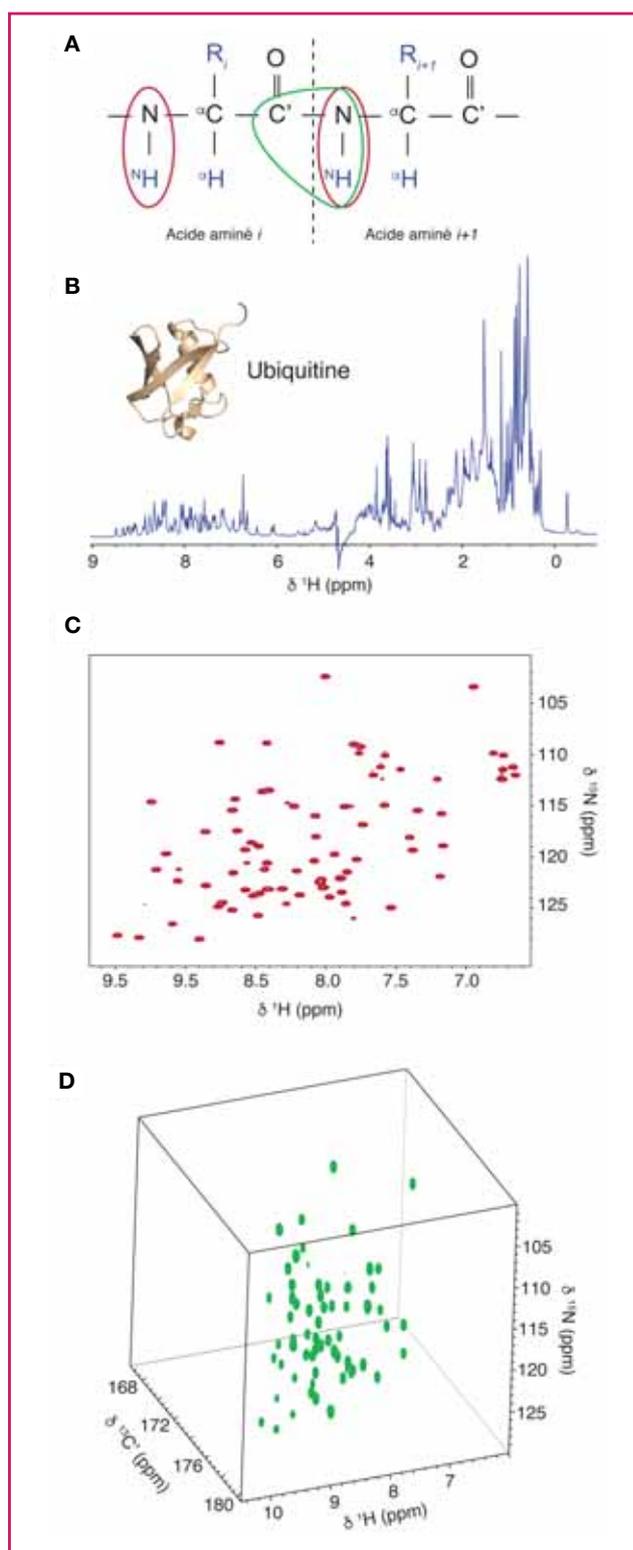


Figure 3 - Étude des protéines grâce à la RMN multidimensionnelle. (A) Partie de la chaîne peptidique d'une protéine montrant deux acides aminés avec différentes chaînes latérales (R_i et R_{i+1}). Les couleurs indiquent les corrélations RMN visibles dans les différents spectres montrés en B, C et D. (B) Spectre RMN à une dimension ^1H de l'ubiquitine, montrant tous les protons de la protéine. (C) Spectre RMN à deux dimensions « empreinte » de l'ubiquitine (HSQC ^1H - ^{15}N) montrant les corrélations entre toutes les paires ^1H - ^{15}N de la protéine. (D) Spectre RMN à trois dimensions (HNCO) de l'ubiquitine montrant les corrélations entre les paires ^1H - ^{15}N d'un acide aminé (i) avec le ^{13}C de l'acide aminé le précédant dans la chaîne peptidique ($i-1$).

d'identifier les régions d'interaction. L'analyse quantitative de la variation des paramètres RMN – tels que le déplacement chimique – permet le suivi des modifications structurales des PID ayant lieu en simultané avec le processus d'interaction.

Comment représenter des protéines intrinsèquement désordonnées ?

Dans le paysage énergétique d'une protéine repliée, il existe un minimum bien défini où se situe sa structure tridimensionnelle déterminée par exemple par RMN ou cristallographie aux rayons X. Par contre, pour une PID, le paysage énergétique est relativement plat avec plusieurs minima caractérisés par des énergies comparables, et la protéine en solution échantillonne plusieurs conformations, en échange rapide (figure 4A). Ainsi, il faut utiliser un ensemble de structures pour capturer à la fois les propriétés conformationnelles et la dynamique de ces protéines. Les paramètres expérimentaux de RMN nous donnent des informations à l'échelle atomique sur la moyenne de toutes les conformations échantillonnées en solution. Par conséquent, nous n'obtenons pas de mesures directes sur chaque conformation de la protéine mais seulement une moyenne.

Une façon de représenter l'hétérogénéité structurale des PID est d'utiliser le modèle « pelote aléatoire ». Ce modèle repose sur les propensions conformationnelles spécifiques de chaque acide aminé, déterminées à partir des régions en boucle – dépourvues de structures secondaires – des structures résolues par cristallographie. On peut alors, en première approximation, partir du principe que les conformations de ces boucles sont un modèle de départ approprié pour la description des propensions structurales des PID [15]. Le logiciel Flexible-Meccano génère des conformations possibles des PID en échantillonnant aléatoirement la base de données « pelote aléatoire » selon la composition en acides aminés de la protéine [16].

Il est possible d'affiner ce modèle de départ directement contre des données expérimentales de RMN. Cet affinement repose sur la sélection de sous-ensembles (typiquement 200 conformations chacun) à partir d'un grand nombre de conformations « pelote aléatoire » (typiquement 10 000) générées par Flexible-Meccano (figure 4B) [17-18]. La sélection suit le schéma d'évolution d'un algorithme génétique où les générations sont obtenues par sélection aléatoire, par mutations et par échanges de conformations entre les différents sous-ensembles. Les sélections sont effectuées sur la base d'une fonction χ^2 qui maximise l'accord avec les données expérimentales de RMN. Comme les paramètres mesurés en RMN sont moyennés sur toutes les conformations échantillonnées en solution, la sélection des sous-ensembles a lieu par comparaison des données expérimentales avec les paramètres calculés et moyennés sur les sous-ensembles à chaque étape de l'algorithme. Il est important de réaliser que la sélection des ensembles de PID est un problème inverse, c'est-à-dire un problème pour lequel nous ne pouvons pas trouver une solution unique. Pour cette raison, les sélections sont effectuées plusieurs fois et tous les sous-ensembles sont analysés en parallèle (figure 4B). Cette analyse apporte une information directe sur la propension conformationnelle locale, à la résolution de l'acide aminé. Ces méthodes ont été appliquées à de nombreux systèmes biologiques et ont permis de mieux comprendre certains mécanismes physiologiques importants. Ci-après, nous avons choisi de présenter deux exemples pour illustrer

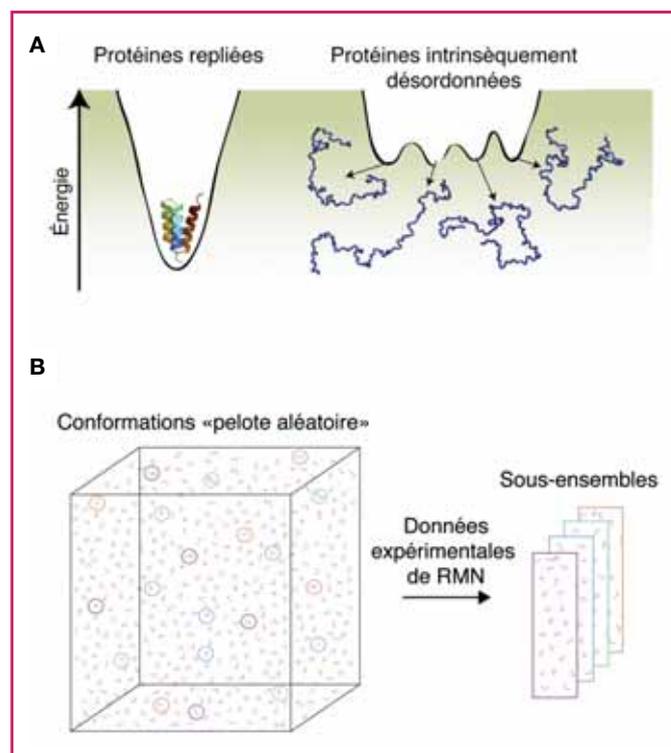


Figure 4 - Description des PID par des ensembles structuraux. (A) Paysage énergétique hypothétique pour une protéine globulaire, repliée (à gauche) et pour une PID (à droite). (B) Sélection d'ensembles structuraux basée sur des données expérimentales de RMN. Au départ, un grand nombre de conformations « pelote aléatoire » sont générées à partir de la séquence primaire de la protéine. Les paramètres RMN correspondant à chacune de ces conformations sont calculés et un algorithme génétique est utilisé pour sélectionner un sous-ensemble qui, en moyenne, reproduit les données expérimentales de RMN. Cette procédure est répétée plusieurs fois pour obtenir de multiples sous-ensembles équivalents qui seront utilisés pour poursuivre l'analyse de la propension conformationnelle de la protéine étudiée.

l'utilisation de ces méthodes : le virus de la rougeole et les voies de signalisation cellulaire MAPK.

Rôle du désordre intrinsèque dans le virus de la rougeole

Le virus de la rougeole fait partie de la famille des paramyxovirus et regroupe un nombre grandissant de pathogènes humains. Malgré les campagnes de vaccination menées contre ce virus, environ 150 000 personnes dans le monde meurent chaque année de cette maladie du fait de l'absence de traitements antiviraux efficaces. Le génome de la rougeole est composé d'ARN négatif simple brin et code pour un petit nombre de protéines. Parmi celles-ci, la nucléoprotéine N et la phosphoprotéine P sont fortement impliquées dans la réplication du virus. La nucléoprotéine N se fixe sur l'ARN viral et protège le génome en formant une longue nucléocapside hélicale. La phosphoprotéine P est quant à elle un cofacteur de la polymérase virale. Elle se lie à N, et de ce fait recrute la polymérase sur la nucléocapside pour l'initiation de la réplication du génome viral. De grandes parties des protéines N et P ne forment pas de structure tridimensionnelle stable [19] – une caractéristique partagée par tous les membres de la famille des paramyxovirus, suggérant que ce niveau de désordre intrinsèque est très probablement essentiel pour le cycle de réplication du virus.

La nucléoprotéine N contient deux domaines : N_{CORE} , un domaine structuré de 400 acides aminés, responsable de l'interaction avec l'ARN viral, et N_{TAIL} , un domaine intrinsèquement désordonné de 125 acides aminés qui sert d'ancrage à la phosphoprotéine P (figure 5A). Le calcul des propensions de structure secondaire de chaque résidu à partir des déplacements chimiques ^{13}C a montré que N_{TAIL} se comporte comme une « pelote aléatoire », sauf pour la région allant de l'acide aminé 485 à 503 qui a jusqu'à 60 % de propension à former une hélice (figure 5B) [20]. N_{TAIL} se lie à XD, le domaine C-terminal de la phosphoprotéine P formé de trois hélices, pour initier la réplication du virus de la rougeole. Un titrage des deux protéines, avec N_{TAIL} marquée ^{15}N (détectable en RMN) et XD non marquée (invisible en RMN), a permis de déterminer les différences de déplacements chimiques entre la forme libre et liée de N_{TAIL} (figure 5C). Cette expérience montre que XD se lie à N_{TAIL} dans la région possédant une propension à former une hélice, montrant donc que cette région est l'élément de reconnaissance moléculaire de N_{TAIL} pour XD. Grâce aux déplacements chimiques ^{13}C expérimentaux obtenus lors de l'expérience de titrage, la propension de structure secondaire de la forme liée de N_{TAIL} a pu être calculée, montrant que l'élément de reconnaissance moléculaire de N_{TAIL} se replie en hélice lors de l'interaction avec XD (figure 5B et D) [21].

La nucléoprotéine s'assemble en nucléocapsides hélicales avec environ 13 nucléoprotéines (N_{CORE}) dans chaque tour de nucléocapside (figure 6A) [22]. Pour élucider le comportement et la dynamique de N_{TAIL} dans les nucléocapsides, des spectres RMN des nucléocapsides marquées ^{15}N ont été enregistrés. La taille des objets dans l'échantillon RMN a été estimée par microscopie électronique entre 2 et 50 mégadaltons, ce qui normalement empêche la détection des signaux RMN en solution. Cependant, une comparaison des spectres HSQC 1H - ^{15}N de N_{TAIL} isolée et dans les nucléocapsides intactes montre que les résonances se superposent bien et que N_{TAIL} reste partiellement visible, et donc flexible, *in situ* [20]. En effet, la flexibilité intrinsèque des parties désordonnées d'une protéine leur confère une largeur de raie étroite en RMN, et donc une grande intensité. Lors d'une interaction avec un objet de grande taille, cette flexibilité est amoindrie, la largeur de raie du signal augmente

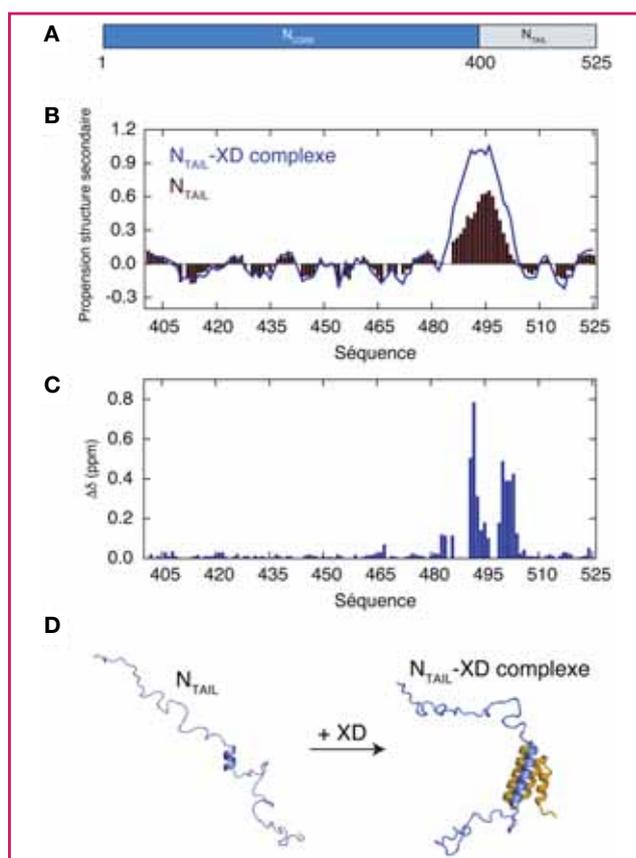


Figure 5 - Caractérisation du domaine N_{TAIL} de la nucléoprotéine du virus de la rougeole. (A) Organisation des domaines de la nucléoprotéine du virus de la rougeole. (B) Propensions structurales de N_{TAIL} seule (rouge) et en complexe avec le domaine C-terminal de la protéine P, XD (bleu), calculées à partir des déplacements chimiques RMN expérimentaux. Des valeurs positives indiquent une tendance à peupler des conformations en hélice α tandis que des valeurs négatives indiquent une tendance à peupler des conformations en feuillet β . (C) Perturbation des déplacements chimiques de N_{TAIL} marquée ^{15}N lors de l'ajout de XD non marquée. (D) Modèle de l'interaction de N_{TAIL} avec XD. L'élément de reconnaissance moléculaire de N_{TAIL} se replie localement en une hélice complète lors de la liaison avec XD.

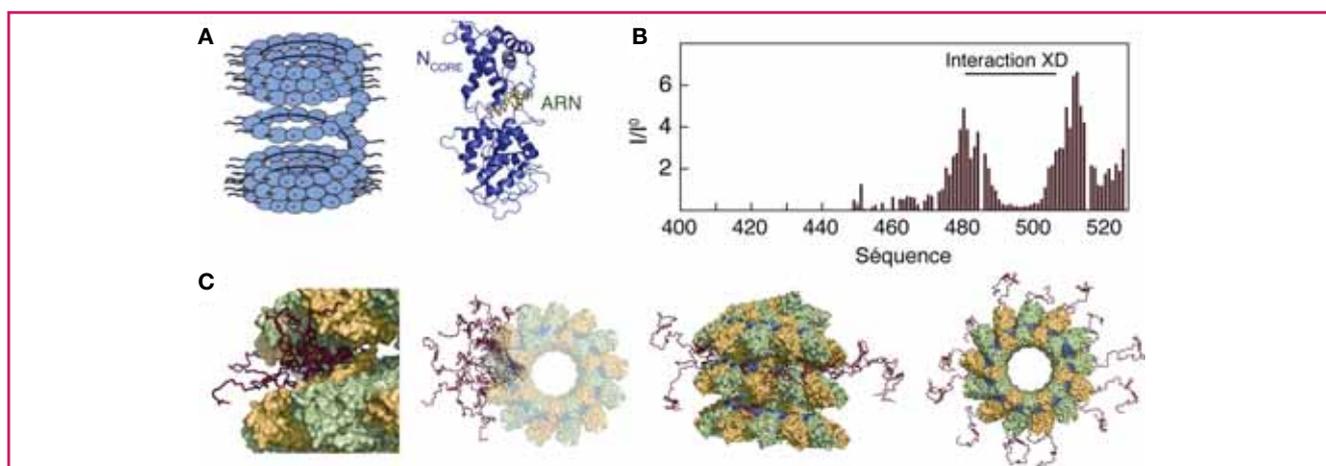


Figure 6 - Localisation de N_{TAIL} dans la nucléocapside du virus de la rougeole par RMN. (A) Modèle de la nucléocapside du virus de la rougeole (à gauche) et structure tridimensionnelle de N_{CORE} en complexe avec de l'ARN obtenue en cryo-microscopie électronique (à droite). (B) Profil d'intensité des résonances dans le spectre HSQC 1H - ^{15}N des nucléocapsides intactes normalisées par l'intensité des résonances du spectre du domaine N_{TAIL} seul. (C) Modèle de l'emplacement de N_{TAIL} au sein de la nucléocapside du virus de la rougeole. Le domaine N_{TAIL} (rouge) échantillonne plusieurs conformations en allant de l'intérieur vers l'extérieur de la nucléocapside. Environ 50 acides aminés sont nécessaires pour sortir de la nucléocapside, ce qui explique l'absence de signal pour ces résidus dans le spectre RMN (voir B). Les domaines N_{CORE} sont représentés en surfaces vertes et jaunes, l'ARN est représenté en bleu.

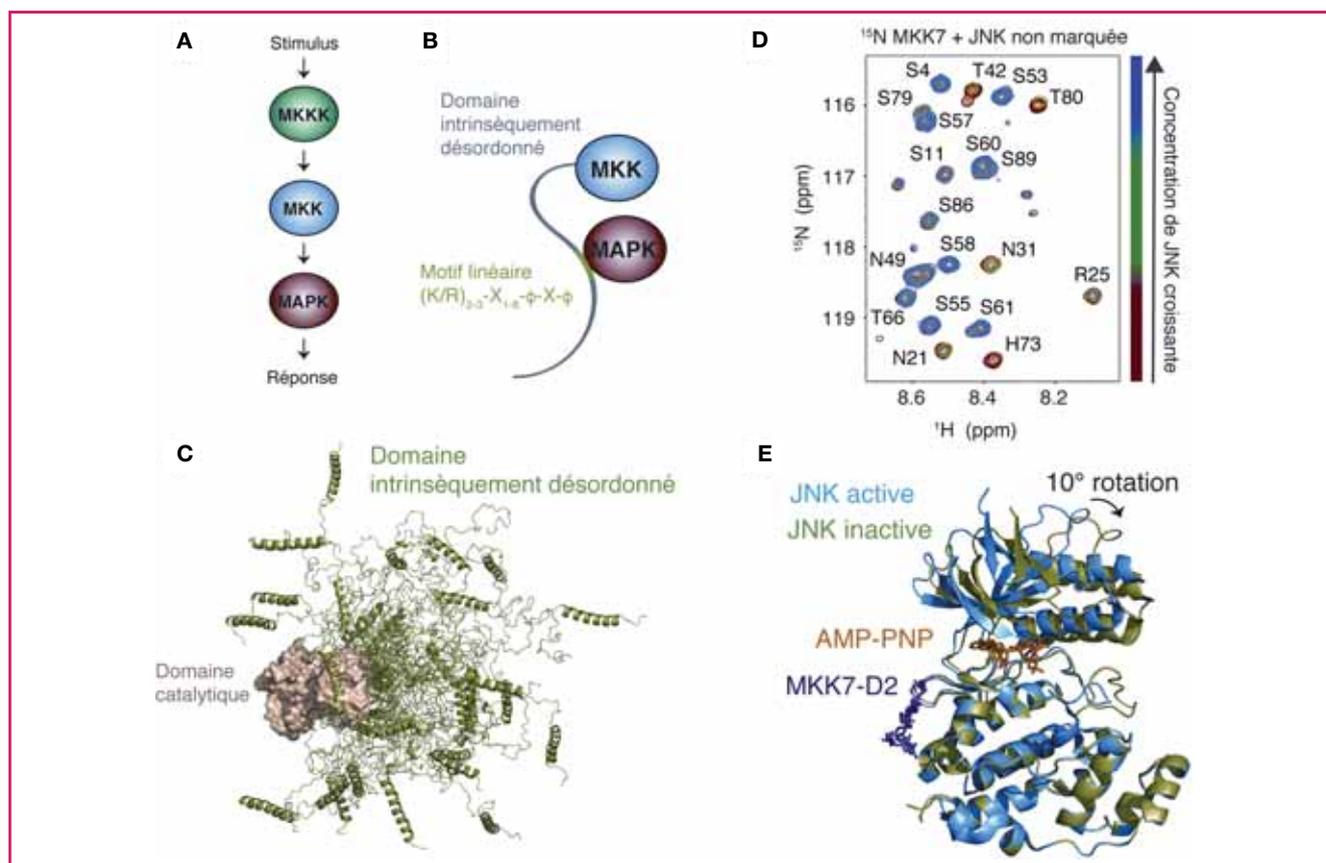


Figure 7 - Désordre intrinsèque dans la signalisation cellulaire MAPK. (A) Les voies de signalisation MAPK sont activées par la phosphorylation séquentielle de MKKK, MKK et MAPK, déclenchée par un stimulus extracellulaire. (B) Les domaines régulateurs N-terminaux intrinsèquement désordonnés des MKK déterminent la spécificité du signal en se liant spécifiquement aux kinases correspondantes en aval de la cascade de signalisation grâce à des motifs linéaires. (C) Modèle de MKK7 entière, incluant son domaine désordonné de 100 acides aminés (vert), obtenu grâce à la sélection d'ensemble basée sur les données expérimentales RMN. (D) Interaction du domaine régulateur de MKK7 avec la kinase JNK. Superposition de spectres HSQC ^1H - ^{15}N de MKK7 obtenus en présence de quantités croissantes de JNK non marquée. (E) Structure cristallographique de JNK (bleu et vert) en complexe avec le deuxième motif linéaire de MKK7 (magenta) et un analogue de l'ATP, l'AMP-PNP (orange). Deux modes de liaison différents du peptide de MKK7 sont observés dans le cristal, corrélant avec un mouvement de serrage d'une amplitude de 10 degrés des lobes N- et C-terminaux de JNK.

et son intensité diminue. Un profil d'intensité du spectre des nucléocapsides relève que les 50 premiers acides aminés de N_{TAIL} (résidus 401-450 de N) ne sont pas visibles dans le spectre HSQC (figure 6B). Les grandes variations dans les intensités indiquent que la flexibilité de N_{TAIL} varie le long de sa séquence. En utilisant cette information en combinaison avec les données de microscopie électronique, il est possible de proposer un modèle dans lequel N_{TAIL} sort de l'intérieur de la nucléocapside en utilisant l'espace interstitiel entre les domaines N_{CORE} de la nucléocapside (figure 6C). Ce modèle explique notamment comment la morphologie de la nucléocapside peut être modulée par la présence de N_{TAIL} et suggère que la dynamique de la nucléocapside est essentielle pour la fonction du virus.

Rôle du désordre intrinsèque dans la signalisation cellulaire

Les protéines MAPK (« mitogen-activated protein kinase ») sont des composantes essentielles du réseau de transduction du signal permettant aux cellules de répondre aux stimuli extracellulaires [23]. La signalisation est réalisée par des modules contenant trois protéines kinases agissant de manière séquentielle : une MAPK kinase kinase (MKKK), qui phosphoryle et active une MAPK kinase (MKK), qui active

ensuite la MAPK par phosphorylation (figure 7A). La MAPK activée peut ensuite phosphoryler des substrats comme des régulateurs de la transcription. Chez les mammifères, quatre voies de signalisation MAPK principales ont été identifiées : les kinases régulées par des signaux extracellulaires ERK1/2, ERK5, p38 et la kinase c-Jun N-terminale (JNK). Ces réseaux de protéines kinases doivent être finement régulés pour permettre une réponse efficace et adaptée aux signaux extracellulaires, et de nombreuses maladies, dont le cancer, ont été associées à la dérégulation d'une de ces voies de signalisation.

La spécificité de signalisation au niveau MKK/MAPK est contrôlée par les domaines N-terminaux intrinsèquement désordonnés des MKK, domaines régulateurs, qui se lient spécifiquement à la MAPK qui leur correspond (figure 7B). La reconnaissance moléculaire a lieu grâce à des motifs linéaires présents dans les domaines régulateurs, composés de deux ou trois arginines ou lysines suivies d'un court espaceur d'un à six résidus, et finalement un sous-motif hydrophobe-X-hydrophobe [24]. MKK7 contient le domaine régulateur le plus long (100 acides aminés) de toutes les MKK et est la seule à présenter trois motifs linéaires potentiels de liaison à la kinase qui lui est associée, JNK.

En combinant les données expérimentales de RMN avec l'algorithme de sélection d'ensembles structuraux décrit plus

haut, un modèle de MKK7 entière a pu être obtenu, à résolution atomique, et incluant le domaine désordonné de 100 acides aminés (figure 7C) [25]. Pour explorer la capacité de JNK à se lier à chaque motif linéaire présent dans MKK7, un titrage de MKK7 marquée ^{15}N par JNK non marquée a été réalisé et permet d'observer un très important élargissement de raie des signaux RMN correspondant aux résidus des trois sites d'interaction possibles (figure 7D). Ces données révèlent que JNK interagit avec tous les motifs linéaires présents dans MKK7, suivant un mécanisme d'interaction multi-site.

La structure cristallographique de JNK en complexe avec le second motif linéaire de MKK7 montre deux modes différents d'interaction du peptide (figure 7E). Ces derniers correspondent à un mouvement de serrage d'une amplitude de 10 degrés des lobes N- et C-terminaux de JNK, pouvant potentiellement être attribués à deux états fonctionnels différents de la kinase JNK (active et inactive). Ces résultats démontrent comment les motifs linéaires localisés dans les régions désordonnées des MKK peuvent non seulement réguler la spécificité de signalisation, mais potentiellement également l'activité des kinases en aval dans la voie de signalisation correspondante.

Conclusion

Les PID représentent une part significative de notre génome et sont impliquées dans de nombreuses maladies. Ces protéines sans structure, longtemps écartées des études scientifiques parce qu'elles ne satisfaisaient pas le célèbre paradigme structure-fonction, jouent pourtant un rôle essentiel dans de nombreux processus biologiques. Les techniques classiques de biologie structurale, comme la cristallographie des protéines, ne sont pas adaptées à l'étude des PID qui échantillonnent une multitude de conformations en solution. La résonance magnétique nucléaire permet d'obtenir une information à résolution atomique sur la moyenne de toutes les conformations présentes, ce qui en fait une technique de choix pour étudier les PID. Dans les deux études discutées ici, la RMN a été utilisée en combinaison avec d'autres techniques biophysiques, complémentaires, et a permis de caractériser les modes d'interactions et la fonction de deux PID. N_{TAIL} est impliquée dans la régulation de la réplication du virus de la rougeole, tandis que MKK7 participe à la régulation des voies de signalisation des MAP kinases, démontrant encore une fois la diversité et l'importance fonctionnelle de ces protéines sans structure tridimensionnelle stable que sont les PID.

Références

- [1] Karush F., Heterogeneity of the binding sites of bovine serum albumin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, p. 2705.
- [2] Koshland D.E., Application of a theory of enzyme specificity to protein synthesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1958**, *44*, p. 98.
- [3] Kendrew J.C., Bodo G., Dintzis H.M., Parrish R.G., Wyckoff H., Phillips D.C., A three-dimensional model of the myoglobin molecule obtained by X-ray analysis, *Nature*, **1958**, *181*, p. 662.
- [4] Aviles F.J., Chapman G.E., Kneale G.G., Crane-Robinson C., Bradbury E.M., The conformation of histone H5: isolation and characterisation of the globular segment, *Eur. J. Biochem.*, **1978**, *88*, p. 363.
- [5] Tompa P., Intrinsically unstructured proteins, *Trends Biochem. Sci.*, **2002**, *27*, p. 527.
- [6] Sickmeier M., Hamilton J.A., LeGall T., Vacic V., Cortese M.S., Tantos A., Szabo B., Tompa P., Chen J., Uversky V.N., Obradovic Z., Dunker A.K., DisProt: the database of disordered proteins, *Nucleic Acids Res.*, **2007**, *35*, p. D786.
- [7] Uversky V.N., Gillespie J.R., Fink A.L., Why are 'natively unfolded' proteins unstructured under physiologic conditions?, *Proteins*, **2000**, *41*, p. 415.
- [8] Ward J.J., Sodhi J.S., McGuffin L.J., Buxton B.F., Jones D.T., Prediction and functional analysis of native disorder in proteins from the three kingdoms of life, *J. Mol. Biol.*, **2004**, *337*, p. 635.
- [9] Uversky V.N., Oldfield C.J., Dunker A.K., Intrinsically disordered proteins in human diseases: introducing the D2 concept, *Annu. Rev. Biophys.*, **2008**, *37*, p. 215.
- [10] Uversky V.N., Multitude of binding modes attainable by intrinsically disordered proteins: a portrait gallery of disorder-based complexes, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, p. 1623.
- [11] Tompa P., Fuxreiter M., Fuzzy complexes: polymorphism and structural disorder in protein-protein interactions, *Trends Biochem. Sci.*, **2008**, *33*, p. 2.
- [12] Tompa P., Davey N.E., Gibson T.J., Babu M.M., A million peptide motifs for the molecular biologist, *Mol. Cell.*, **2014**, *55*, p. 161.
- [13] Jensen M.R., Zweckstetter M., Huang J.-R., Blackledge M., Exploring free-energy landscapes of intrinsically disordered proteins at atomic resolution using NMR spectroscopy, *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, p. 6632.
- [14] Kragelj J., Ozenne V., Blackledge M., Jensen M.R., Conformational propensities of intrinsically disordered proteins from NMR chemical shifts, *ChemPhysChem*, **2013**, *14*, p. 3034.
- [15] Bernadó P., Blanchard L., Timmins P., Marion D., Ruigrok R.W.H., Blackledge M., A structural model for unfolded proteins from residual dipolar couplings and small-angle x-ray scattering, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2005**, *102*, p. 17002.
- [16] Ozenne V., Bauer F., Salmon L., Huang J.-R., Jensen M.R., Segard S., Bernadó P., Charavay C., Blackledge M., Flexible-meccano: a tool for the generation of explicit ensemble descriptions of intrinsically disordered proteins and their associated experimental observables, *Bioinformatics*, **2012**, *28*, p. 1463.
- [17] Nodet G., Salmon L., Ozenne V., Meier S., Jensen M.R., Blackledge M., Quantitative description of backbone conformational sampling of unfolded proteins at amino acid resolution from NMR residual dipolar couplings, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 17908.
- [18] Jensen M.R., Salmon L., Nodet G., Blackledge M., Defining conformational ensembles of intrinsically disordered and partially folded proteins directly from chemical shifts, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, p. 1270.
- [19] Communie G., Ruigrok R.W.H., Jensen M.R., Blackledge M., Intrinsically disordered proteins implicated in paramyxoviral replication machinery, *Curr. Opin. Virol.*, **2014**, *5*, p. 72.
- [20] Jensen M.R., Communie G., Ribeiro Jr E.A., Martinez N., Desfosses A., Salmon L., Mollica L., Gabel F., Jamin M., Longhi S., Ruigrok R.W.H., Blackledge M., Intrinsic disorder in measles virus nucleocapsids, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2011**, *108*, p. 9839.
- [21] Schneider R., Maurin D., Communie G., Kragelj J., Hansen D.F., Ruigrok R.W.H., Jensen M.R., Blackledge M., Visualizing the molecular recognition trajectory of an intrinsically disordered protein using multinuclear relaxation dispersion NMR, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, p. 1220.
- [22] Gutsche I., Desfosses A., Effantin G., Ling W.L., Haupt M., Ruigrok R.W.H., Sachse C., Schoehn G., Near-atomic cryo-EM structure of the helical measles virus nucleocapsid, *Science*, **2015**, *348*, p. 704.
- [23] Chang L., Karin M., Mammalian MAP kinase signalling cascades, *Nature*, **2001**, *410*, p. 37.
- [24] Bardwell L., Mechanisms of MAPK signalling specificity, *Biochem. Soc. Trans.*, **2006**, *34*, p. 837.
- [25] Kragelj J., Palencia A., Nanao M.H., Maurin D., Bouvignies G., Blackledge M., Jensen M.R., Structure and dynamics of the MKK7-JNK signaling complex, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2015**, *112*, p. 3409.



E. Delaforge



M. Blackledge



M. Ringkjøbing Jensen

Élise Delaforge est post-doctorante au CNRS, **Martin Blackledge**, directeur de recherche et chef de service au CEA (Département de Recherche Fondamentale), et **Malene Ringkjøbing Jensen** (auteure correspondante), chargée de recherche au CNRS, à l'Institut de Biologie Structurale, CNRS, CEA, Université Grenoble Alpes*.

Malene Ringkjøbing Jensen a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2015.

* Institut de Biologie Structurale, CNRS, CEA, Université Grenoble Alpes, 71 avenue des Martyrs, CS 10090, F-38044 Grenoble Cedex 9.
Courriels : elise.delaforge@gmail.com ; martin.blackledge@ibs.fr ; malene.ringkjobing-jensen@ibs.fr

Vers des supercondensateurs plus performants

Quand expériences et simulations permettent d'élucider les mécanismes à l'échelle nanométrique

Benjamin Rotenberg, Mathieu Salanne et Patrice Simon

Résumé Les supercondensateurs sont des dispositifs de stockage de l'énergie électrique capables notamment de délivrer une forte puissance. Ils sont constitués d'électrodes de carbone poreux plongées dans un électrolyte concentré. La charge est stockée par adsorption des ions sur la surface des électrodes. Les carbones nanoporeux permettent de stocker une plus grande quantité d'électricité grâce à un mécanisme de charge différent des carbones possédant des pores de plus grande taille, mécanisme qui a été récemment caractérisé en combinant des expériences *in situ* (résonance magnétique nucléaire, microbalance à quartz) et des simulations moléculaires.

Mots-clés Supercondensateur, simulation moléculaire, expériences *in situ*, carbone nanoporeux.

Abstract **Towards more efficient supercapacitors: when experiments and simulations uncover the mechanisms on the nanometer scale**

Supercapacitors are energy storage devices able to deliver electricity with a high power. They consist of porous carbon electrodes in a concentrated electrolyte. Charged is stored by the adsorption of ions at the electrode surface. Nanoporous carbons allow to store more electricity thanks to a charging mechanism that differs from carbons with larger pores. This mechanism has recently been uncovered by combining *in situ* experiments (nuclear magnetic resonance, electrochemical quartz microbalance) and molecular simulations.

Keywords Supercapacitors, molecular simulation, *in situ* experiments, nanoporous carbon.

Le réchauffement de la planète, les réserves limitées en combustibles fossiles et la pollution des villes (les transports sont responsables de 30 % des émissions de CO₂) montrent, entre autres, combien il est important de se tourner vers une utilisation intensive et efficace des énergies renouvelables et de trouver des solutions innovantes pour faciliter le passage progressif du véhicule thermique aux véhicules électriques. L'intermittence des énergies renouvelables ainsi que la nécessité d'embarquer une quantité suffisante d'électricité dans les véhicules électriques afin d'assurer une grande autonomie font du développement de nouvelles technologies pour le stockage de l'énergie l'un des défis majeurs des vingt prochaines années : il s'agit d'une étape indispensable pour mieux gérer les ressources en énergie de notre planète.

S'il existe une grande variété de solutions de stockage à grande échelle (stockage hydraulique, air comprimé, volants d'inertie...), la technologie la plus largement utilisée reste incontestablement le stockage électrochimique avec les batteries et les supercondensateurs [1]. Ce succès s'explique par l'avantage considérable qu'ils apportent par rapport à d'autres solutions : la mobilité. La mise au point de générateurs électrochimiques performants revêt donc une importance toute particulière [2-3].

Comme le montre la *figure 1a*, les batteries permettent de stocker ou délivrer de grandes quantités d'énergie (200 Wh/kg) pendant des temps longs, typiquement de plusieurs heures ou dizaines d'heures. Cependant, de par

le mécanisme de stockage des charges impliquant la rupture/création de liaisons chimiques par des réactions d'oxydoréduction, elles restent limitées en termes de puissance. À l'inverse, les condensateurs diélectriques classiques ne stockent que peu d'énergie mais sont capables de la restituer en quelques millisecondes, permettant ainsi de délivrer de grandes puissances.

Les supercondensateurs sont des systèmes intermédiaires entre les condensateurs classiques et les batteries. Ils peuvent fournir des densités de puissance très élevées (> 10 kW/kg) avec une densité d'énergie modeste (6 Wh/kg), ce qui définit une constante de temps allant de quelques secondes à quelques dizaines de secondes. Ces performances sont liées au mode de stockage de la charge : il n'y a en effet aucune réaction redox dans les supercondensateurs car le stockage est réalisé de façon électrostatique, par adsorption des ions d'un électrolyte à la surface de carbones poreux de surface très développée. Ce mécanisme peut être décrit en première approche en utilisant la notion de capacité de double couche électrochimique (*figure 1b*), suivant le modèle proposé par Helmholtz en 1853 :

$$C = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r A}{d} \quad (1)$$

où ϵ_0 est la permittivité du vide, ϵ_r la constante diélectrique de l'électrolyte, d l'épaisseur de la double couche électrochimique (distance de séparation des charges), et A l'aire de l'électrode. On notera qu'excepté ϵ_0 , ces grandeurs sont

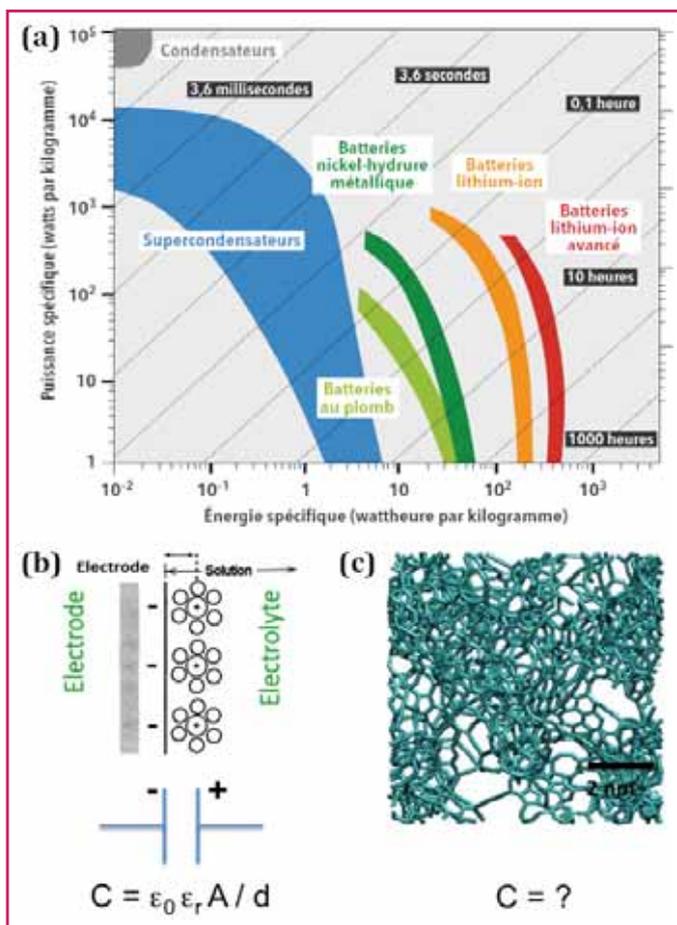
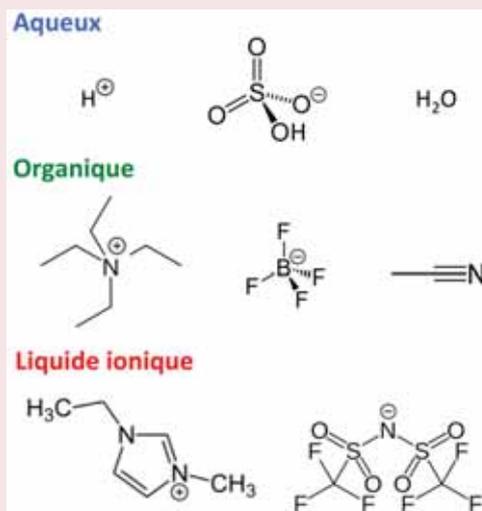


Figure 1 - (a) Le diagramme de Ragone représente les différents dispositifs de stockage de l'électricité en fonction de leur puissance spécifique (puissance par unité de masse) et de leur énergie spécifique (énergie par unité de masse). Les lignes diagonales indiquent le temps caractéristique de charge/décharge. (b) Représentation de la double couche électrochimique à la surface d'une électrode plane chargée négativement. Le modèle de condensateur plan prédit une capacité C proportionnelle à l'aire A de l'électrode et inversement proportionnelle à la distance d de séparation des charges. (c) Dans le cas d'un carbone poreux de grande surface spécifique (ici supérieure à $1\,000\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$), la prédiction de la capacité est plus délicate.

difficiles à définir à l'échelle locale des interfaces. La capacité de cette double couche électrochimique est de l'ordre de 10 à $20\ \mu\text{F}/\text{cm}^2$.

En remplaçant une électrode plane par un matériau poreux de grande surface spécifique comme le carbone activé ($1\,000$ à $2\,000\text{ m}^2/\text{g}$, figure 1c), on atteint des capacités de plus de 100 F/g de carbone. La tension maximum de ces cellules est limitée par la décomposition de l'électrolyte : $2,7$ à 3 V en électrolyte non aqueux. Le stockage des charges en surface explique la grande puissance de ces systèmes par rapport aux batteries. L'absence de variation de volume dans les électrodes au cours des cycles de charge/décharge (la charge restant en surface) permet aux supercondensateurs d'atteindre des cyclabilités de plusieurs millions de cycles à température ambiante, soit bien plus que pour les batteries (typiquement quelques centaines). Enfin, l'utilisation de solvants comme l'acétonitrile permet un fonctionnement entre $-40\text{ }^\circ\text{C}$ et $+70\text{ }^\circ\text{C}$. Rappelons toutefois que la densité d'énergie est environ trente fois plus faible que celle des batteries.

Électrolytes pour les supercondensateurs



Trois types d'électrolytes liquides sont utilisés dans les supercondensateurs actuels. Les électrolytes aqueux sont avantageux du point de vue environnemental et de la sécurité, mais ils possèdent une fenêtre électrochimique limitée. Cette dernière peut être fortement élargie en utilisant des solvants organiques avec des ions dissous, voire des liquides ioniques à température ambiante. Ces derniers possèdent cependant des conductivités ioniques relativement faibles.

Les supercondensateurs sont utilisés pour deux applications principales, qui sont la fourniture de pics de puissance et la récupération de l'énergie ; pour cette dernière, c'est la vitesse de recharge qui est exploitée [2]. On les retrouve en petit format (cellule de capacité de moins de 100 F) en électronique de puissance. Les formats plus importants (capacité de plus de 100 F par cellule) sont utilisés par exemple dans l'aéronautique (A380), l'automobile, les tramways et les bus (fonction « stop & start » et récupération de l'énergie de freinage), ou encore les grues portuaires (récupération de l'énergie potentielle)... Des applications récentes utilisent les supercondensateurs pour la traction électrique dans les bus qui font des arrêts réguliers. L'autonomie limitée (quelques minutes) reste suffisante pour rouler en mode tout électrique entre deux arrêts, et la recharge se fait en moins d'une minute pendant l'échange de passagers. Ils permettent également, en association avec les batteries, d'augmenter la durée de vie de ces dernières en fournissant les pics de puissance qui sont les plus contraignants pour la batterie.

Jusqu'en 2005, le modèle classique utilisé pour décrire l'adsorption des ions dans les pores des carbones prévoyait que seuls les pores de taille comprise entre 2 et 10 nm (les mésopores) permettaient un stockage efficace des ions ; la plupart des travaux étaient donc orientés vers la synthèse de carbones mésoporeux pour maximiser la capacitance.

La découverte de l'augmentation de la capacité dans les nanopores (de taille inférieure à 1 nm , c'est-à-dire inférieure à la taille des ions solvatés) a conduit à complètement repenser l'adsorption des ions dans les pores confinés, et donc la charge de la double couche à l'échelle nanométrique [4]. Du point de vue pratique, la première conséquence a été l'utilisation, dans les systèmes commerciaux, de carbones microporeux dont tout le volume poreux provient de pores de taille inférieure à 2 nm [5]. Du point de vue scientifique, il a fallu développer de nouvelles techniques, expérimentales

et théoriques, pour essayer de comprendre l'organisation des ions de l'électrolyte dans les pores nanométriques et subnanométriques des carbones afin d'expliquer ces capacités élevées dans ces pores confinés [6].

Ces cinq à dix dernières années, les techniques de caractérisation *in situ* par diffusion aux petits angles des rayons X (SAXS) et des neutrons (SANS), ainsi que les approches théoriques par dynamique moléculaire classique ou *ab initio* [7] ont permis de faire des avancées importantes dans le domaine. Le développement de techniques électrochimiques avancées, telles que la microbalance à quartz électrochimique couplée à des techniques spectroscopiques comme la résonance magnétique nucléaire (RMN), ont également été à l'origine de progrès notables, en contribuant à comprendre le transport et l'adsorption des ions dans les pores. Nous développons ici le sujet abordé succinctement dans un récent numéro de *L'Actualité Chimique* consacré à la transition énergétique [8].

Modèles structuraux des carbones nanoporeux

Les carbones nanoporeux sont généralement constitués d'unités graphitiques nanométriques présentant des défauts, avec des pores de tailles couvrant les micropores (taille < 2 nm) jusqu'aux mésopores (taille entre 2 et 50 nm). Contrairement aux pores en fentes ou aux nanotubes, ils ne présentent aucun ordre tridimensionnel à longue portée (figure 2). Puisque les performances électrochimiques des carbones sont déterminées par l'interface entre le carbone poreux et l'électrolyte, il est nécessaire de pouvoir caractériser de façon fiable et précise le réseau poreux. Les surfaces spécifiques (surface par unité de volume ou de masse de matériau) ou les distributions de tailles de pores sont généralement obtenues à partir de mesures d'adsorption de gaz, *via* des modèles théoriques. Cependant, ces méthodes présentent des limitations importantes lorsqu'on cherche à les appliquer aux carbones microporeux.

Le choix de la sonde moléculaire est essentiel, car certains pores peuvent être inaccessibles aux molécules de gaz et l'être quand même pour les ions de l'électrolyte, selon les conditions thermodynamiques. Ceci est particulièrement vrai pour l'adsorption de N₂ à 77 K, qui ne donne pas des mesures précises pour les ultra-micropores (< 0,7 nm) dans les carbones. L'utilisation de l'argon, plus petit et sans quadrupôle, et ce à plus haute température (87 K), combinée à une analyse théorique plus simple des données expérimentales, est plus adaptée dans ce cas. L'adsorption de fluides super- ou sous-critiques (CO₂) à température ambiante offre une approche complémentaire pour caractériser la surface accessible dans des conditions plus proches de celle d'utilisation.

Outre la sonde moléculaire et les conditions thermodynamiques, un autre défi doit être surmonté, car les propriétés microscopiques doivent être déduites des isothermes d'adsorption à travers un modèle approprié. L'analyse BET (Brunauer-Emmett-Teller) n'est pas recommandée pour les carbones microporeux, comme l'a confirmé récemment l'IUPAC [9], car elle sous-estime les ultra-micropores et surestime les micropores de plus grande taille. Il est nécessaire d'avoir recours à des techniques plus élaborées telles que la méthode SPE (« subtracting pore effect ») [10]. Si l'on souhaite accéder, au-delà de la surface spécifique, à une mesure des tailles de pores et de leur distribution, on peut avoir recours à une analyse de type théorie de la fonctionnelle de la densité (« quenched solid density functional theory ») [11].

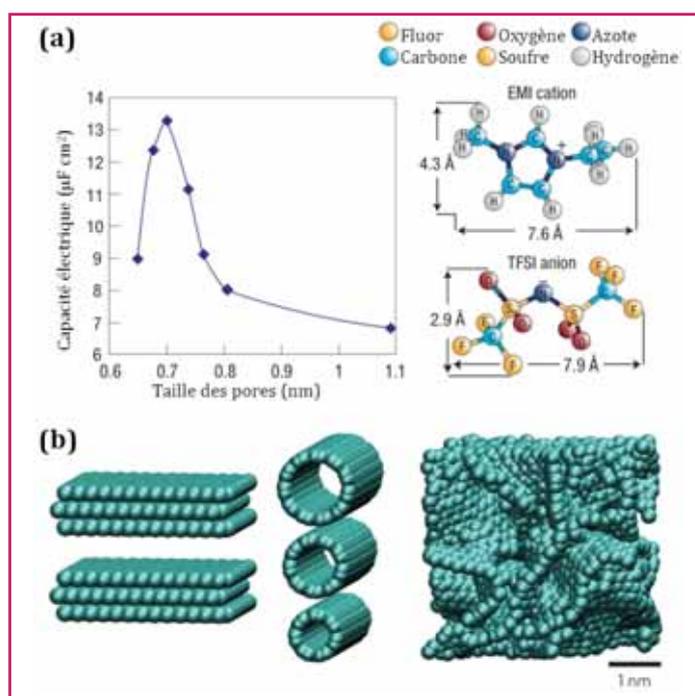


Figure 2 - (a) Capacité électrique par unité de surface obtenue pour le liquide ionique EMI-TFSI à 60 °C avec des électrodes en carbones dérivés de carbures (CDC), en fonction de la taille moyenne des pores de l'électrode. Reproduit de [5] avec la permission de Nature Publishing Group. (b) Exemples de structures de carbones : pores réguliers (fentes ou nanotubes) ou désordonnés (CDC). Reproduit de [6] avec la permission de Nature Publishing Group.

Tout ceci illustre la difficulté de mesurer la surface des carbones nanoporeux. En réalité, le concept même de surface est à manier avec précaution, car il dépend de l'approche (notamment la sonde choisie) pour la mesurer. Il est donc pour cela nécessaire de compléter ces techniques d'adsorption par une caractérisation directe de la structure telle que la diffusion de rayons X aux petits angles (SAXS) ou la RMN, et avoir ainsi accès au rapport surface sur volume accessible aux ions, c'est-à-dire dans des conditions pertinentes pour les applications électrochimiques. Malgré toutes les limitations évoquées ci-dessus, il reste possible de discuter l'évolution de la capacité par unité de surface en fonction de la taille de pore à partir des mesures d'adsorption d'argon, pour comparer différents carbones. On préférera toutefois les capacités gravimétriques ($F \cdot g^{-1}$ d'électrode) ou volumétriques ($F \cdot cm^{-3}$ d'électrode) qui sont mesurables directement, sans avoir recours à des considérations théoriques ou structurales.

Il est beaucoup plus délicat de caractériser la « vraie » structure des carbones nanoporeux, car il n'est à ce jour pas possible de le faire à partir d'approches purement expérimentales. On a ainsi recours à des combinaisons modélisation/expérience. Par exemple, la diffraction des rayons X et le SAXS permettent d'obtenir des informations structurales à courte et longue distances. Mais l'on obtient en général des informations structurales à une dimension, et le passage à la structure 3D se fait souvent en recourant à des simulations de Monte Carlo hybride inverse [12]. Une approche combinant RMN, rayons X, spectroscopie Raman et simulation sur réseau a ainsi récemment permis d'estimer la taille des domaines graphitiques dans les carbones poreux, tandis que des simulations de trempe de dynamique moléculaire ont permis d'obtenir des structures de carbone réalistes sans partir de données expérimentales [13].

Enfin, notons que la plupart des études ont pour l'instant porté sur la structure du carbone nanoporeux, alors que la capacité à prédire les paramètres structuraux cruciaux pour l'optimisation du stockage de charge nécessite également de comprendre la structure et la dynamique de l'électrolyte confiné.

Mouillage des pores sans différence de potentiel

Jusqu'à récemment, on croyait que la charge des supercondensateurs venait d'un mécanisme simple, à savoir l'entrée des ions dans le réseau de pores du carbone sous l'effet du champ électrique lors de l'application d'une différence de potentiel entre les électrodes. Les premières mesures de RMN *in situ* ont montré que ce n'est pas le cas. Même à faible concentration en électrolyte, on observe un décalage vers les basses fréquences du signal RMN, induit par les courants de cycle aromatique des domaines graphitiques et la susceptibilité magnétique du carbone [14]. Les résultats indiquent que les ions ainsi que le solvant sont bien présents dans les pores. La situation à 0 V est donc mieux décrite par l'interpénétration de deux structures hétérogènes : le carbone solide d'une part, et l'électrolyte d'autre part. Par des simulations de dynamique moléculaire, nous avons pu confirmer cette image en montrant qu'un liquide ionique en contact avec une électrode de carbone nanoporeux entre spontanément dans les nanopores, y compris en l'absence de différence de potentiel.

La spectroscopie RMN permet de plus de quantifier la concentration des ions adsorbés au sein de l'électrode [15]. Celle-ci est proportionnelle à la concentration dans le volume de l'électrolyte, ce qui confirme l'affinité des ions pour le carbone. Cependant, à l'échelle de temps de la mesure RMN, les ions diffusent dans la structure poreuse et sondent différents environnements, ce qui conduit à des spectres larges. Il n'est donc pas aisé de préciser les populations des différents sites d'adsorption par cette technique. On peut alors recourir à la diffusion aux petits angles des rayons X ou de neutrons, en exploitant le contraste entre le carbone et l'électrolyte, pour préciser par exemple l'entrée ou non dans les pores de plus petite taille.

En combinant diffusion de neutrons et simulations moléculaires, Bañuelos *et coll.* ont conclu qu'un liquide ionique à température ambiante (RTIL) couvrirait la surface des pores d'un carbone à porosité hiérarchisée de manière uniforme, plutôt que de remplir certains pores complètement avant de passer à d'autres. Différentes observations ont été faites dans le cas des électrolytes aqueux, suggérant que la chimie de surface du carbone et la nature de l'électrolyte jouent un rôle important sur les propriétés de mouillage. Récemment, Kondrat et Kornyshev ont proposé d'utiliser des pores « ionophobes » pour la conception particulière d'une nouvelle génération de supercondensateurs [16]. Cette idée, dont la faisabilité expérimentale reste à démontrer, repose sur le fait que de tels pores se rempliraient seulement à haut potentiel, ce qui ouvre des perspectives intéressantes en termes de densité d'énergie et de vitesse de charge/décharge.

Désolvatation dans les nanopores

La découverte que les ions d'un électrolyte pouvaient accéder et s'adsorber dans des pores de dimensions inférieures à la taille des ions solvatés a été le point de départ d'un grand nombre de travaux sur l'étude du confinement

des ions dans les nanopores de carbone. Du point de vue expérimental tout d'abord, les résultats des caractérisations électrochimiques classiques (voltammétrie, chrono-potentiométrie ou encore spectroscopie d'impédance électrochimique) ont conduit à proposer que l'accès à ces nanopores se faisait en perdant une partie de leur cortège de solvation. De plus, la capacité était fortement augmentée lorsque la taille des pores était du même ordre de grandeur que celle des ions nus [4-5]. Cependant, bien que ces résultats aient été obtenus avec des carbones à porosité contrôlée dans le domaine des micropores (< 1,5 nm), ces techniques électrochimiques classiques ne donnent pas accès à des informations quantitatives sur, par exemple, le nombre de molécules de solvant perdues lors de l'adsorption dans les nanopores.

Le développement de techniques *in situ* comme la microbalance à quartz électrochimique (EQCM) s'est révélé être particulièrement important pour réaliser ce type de mesures [17]. La *figure 3a* présente le schéma de principe d'une microbalance EQCM, dans laquelle un mélange de carbone poreux à étudier est placé sur un quartz piézoélectrique utilisé comme électrode de travail dans une cellule électrochimique. La variation de la fréquence de résonance du quartz est proportionnelle au changement de masse de l'électrode durant la polarisation. La *figure 3b* montre la variation de masse (exprimée en nombre de moles d'anions et cations en divisant par la masse molaire des ions nus) en fonction de la charge lors de la polarisation d'une électrode de carbone. Les traits pointillés symbolisent la variation théorique de masse Δm d'après la loi de Faraday :

$$\Delta m = \frac{QM}{Fz} \quad (2)$$

avec Q la charge de l'électrode, F la constante de Faraday, M la masse molaire et z la valence de l'espèce échangée.

En première approche, on peut considérer que les contre-ions seuls s'adsorbent : les anions sont adsorbés pour des charges positives ($Q > 0$), et les cations pour des charges négatives ($Q < 0$). La *figure 3b*, qui correspond à un électrolyte organique avec des carbones de taille de pores contrôlée de 1 nm, montre trois zones de pentes différentes, correspondant à des mécanismes différents. À faible charge, il y a un échange entre anions et cations : les contre-ions s'adsorbent tandis que les co-ions (charge de même signe que celle de l'électrode) sont expulsés. À charge plus importante, seuls les contre-ions s'adsorbent.

De ces courbes, on peut déduire le nombre de molécules de solvant accompagnant les ions lors de leur adsorption dans les pores. En plus de mettre en évidence deux mécanismes de stockage des charges différents pour des polarisations positives et négatives (voir plus loin), la différence entre la variation de masse théorique et expérimentale de l'électrode pour les charges négatives a permis de calculer un nombre de solvation de 3 pour les cations 1-éthyl-3-méthylimidazolium confinés dans les pores, alors que ce cation est normalement entouré de huit molécules de solvant dans le même électrolyte non confiné [15]. Ces résultats sont la preuve expérimentale de la désolvatation partielle des ions dans les nanopores et viennent confirmer les simulations par dynamique moléculaire qui ont également montré ce phénomène [18].

Mécanisme de stockage de charge

Si le principe de base du stockage de charge dans les supercondensateurs, à savoir l'adsorption d'ions à la surface

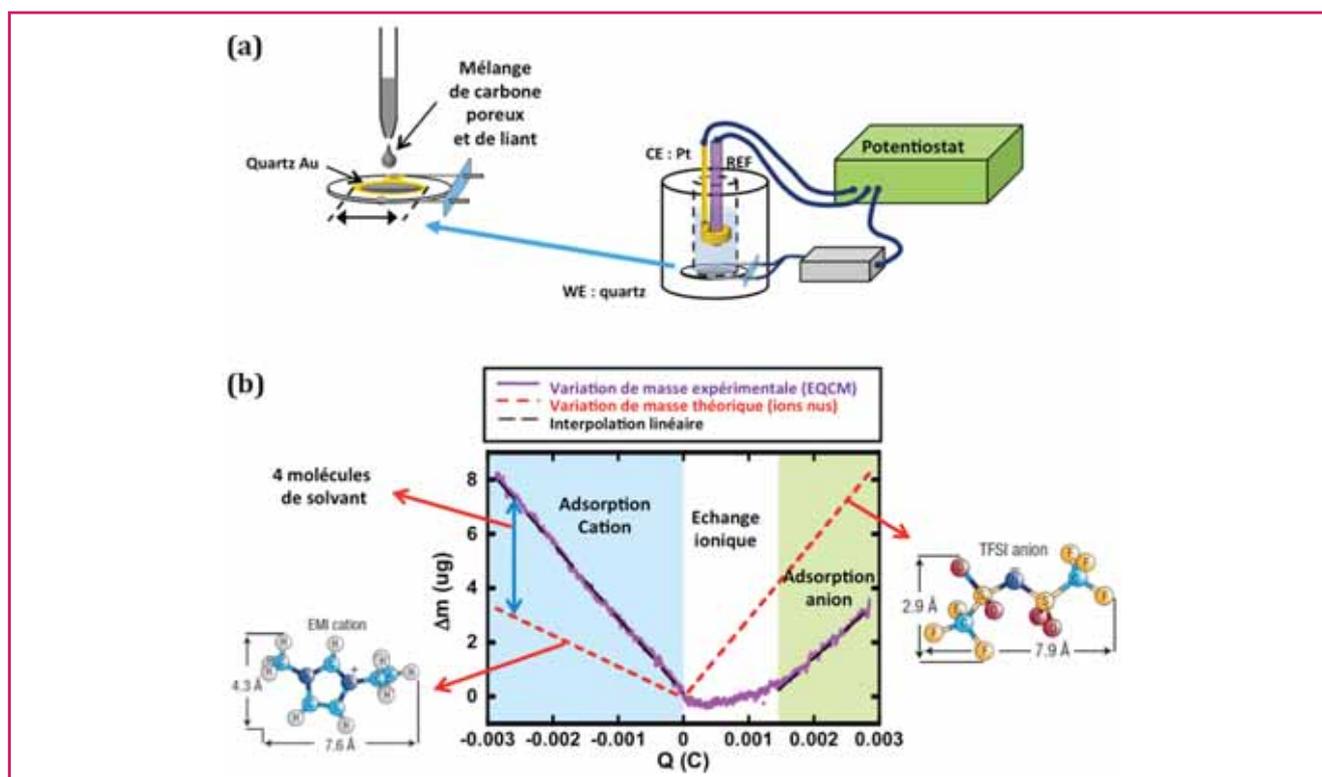


Figure 3 - (a) Schéma d'une microbalance à quartz électrochimique (EQCM). L'électrode de travail (WE) est déposée sur un quartz piézoélectrique qui permet de mesurer la variation de masse au cours de la charge (ici la contre-électrode CE est en platine). (b) La comparaison des résultats expérimentaux à la loi de Faraday (équation 2) pour des ions nus ou solvatés permet de déduire les mécanismes qui interviennent en fonction de la polarisation de l'électrode.

de l'électrode, est bien établi, le mécanisme microscopique correspondant était bien moins clair jusqu'à récemment. La théorie de Gouy-Chapman-Stern (GCS) – qui prolonge le modèle de Helmholtz – reste la pierre angulaire de l'électrochimie théorique depuis plus d'un siècle ; elle prédit que près d'une surface étendue, la charge de l'électrode est compensée par la polarisation de l'électrolyte. La charge ionique et le potentiel électrostatique évoluent sur une distance caractéristique dite de Debye, de l'ordre de 1 à 10 nm en fonction de la concentration de l'électrolyte et la permittivité du solvant. Mais cette image est d'une utilité limitée dans le cas des supercondensateurs, à cause des effets de corrélation ionique à forte concentration en sel ou dans les liquides ioniques et des effets prononcés du confinement, qui est différent de la situation de l'électrode plane [19]. Les avancées récentes des techniques de simulation ont démontré la nécessité de décrire correctement la structure de l'électrolyte sur la surface.

Pour des surfaces complexes (électrodes poreuses), la simulation a mis en évidence un point important dans le cas du confinement extrême : lorsque la taille des pores est comparable à celle des ions, la charge de l'électrode est compensée par un déséquilibre entre les nombres de co- et contre-ions dans le pore. Dans un tel état « super-ionique », la violation de l'électro-neutralité dans le fluide interstitiel est compensée par l'apparition d'une charge opposée sur l'électrode, qui écrante la répulsion entre ions de même charge [20]. Plusieurs processus peuvent conduire à un excès global de contre-ions dans l'électrode : l'adsorption de contre-ions, l'échange entre co- et contre-ions, ou la désorption de co-ions. Pour une combinaison donnée d'électrodes et d'électrolytes (nature des ions, présence et nature de solvant), l'un ou plusieurs de ces mécanismes peuvent être observés

en fonction du potentiel. La simulation moléculaire, ainsi que les expériences de RMN, spectroscopie IR, SAXS et EQCM, suggèrent que l'échange d'ions est le processus le plus courant pour les faibles différences de potentiels, mais que pour des gros ions et/ou à fort potentiel, l'adsorption des seuls contre-ions est aussi observée. La désorption des co-ions seule semble moins fréquente.

Des mesures récentes de RMN *in situ* avec un électrolyte dans un solvant ont montré que le mécanisme de stockage de charge peut varier en fonction de la polarisation : alors que pour les polarisations positives l'échange d'ion était observé, c'est l'adsorption des contre-ions qui dominait pour les polarisations négatives. Ainsi, plusieurs facteurs contribuent à l'excès de charge, tels que la taille et la mobilité relatives des co- et contre-ions, ou encore la réorganisation des ions sur plusieurs cycles charges/décharges. Comme nous l'avons déjà mentionné, tant l'adsorption de contre-ions que l'échange d'ions sont accompagnés d'entrées et sorties de molécules de solvant. Dans les liquides ioniques purs, les simulations moléculaires indiquent que l'échange d'ions a lieu sans changer le volume de liquide dans l'électrode (voir figure 4) [21]. Cette conclusion reste à renforcer pour d'autres combinaisons de cations et d'anions, et à confirmer expérimentalement.

Dynamique de charge et décharge

La caractéristique principale des supercondensateurs, par rapport aux batteries notamment, est leur grande puissance spécifique : ils se chargent ou se déchargent en quelques secondes. Dans la perspective d'optimiser ces dispositifs, il ne faut donc pas que l'augmentation de la capacité se fasse au détriment de la puissance. Les théories habituelles

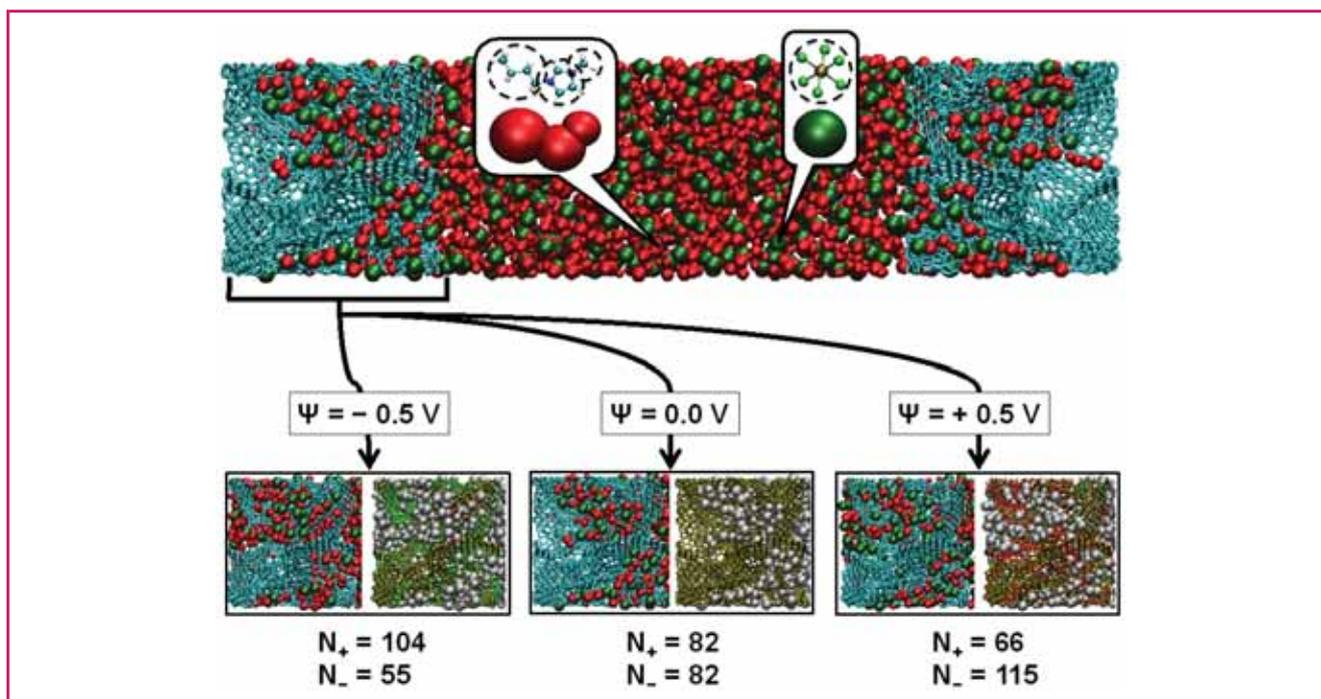


Figure 4 - Simulation moléculaire d'un supercondensateur constitué de deux électrodes nanoporeuses de carbone dérivé de carbure (CDC), maintenues à une différence de potentiel constante, et d'un électrolyte liquide ionique à température ambiante. Les ions du liquide ionique, l'hexafluorophosphate de butyl-méthyl-imidazolium (BMI-PF₆), sont décrits par un modèle à « gros grains » (trois sites pour le cation, en rouge, un seul pour l'anion, en vert). Pour une différence de potentiel nulle ($\Psi = 0,0 \text{ V}$), il y a autant de cations que d'anions dans chaque électrode, et la charge de ces dernières est nulle. Pour une différence de potentiel de 1 V, il y a un excès de cations dans l'électrode négative ($\Psi = -0,5 \text{ V}$) et un excès d'anions dans l'électrode positive ($\Psi = +0,5 \text{ V}$). Dans les deux cas, la charge nette du liquide dans l'électrode est compensée par la charge de cette dernière. La charge locale de l'électrode (négative en vert, positive en rouge) est illustrée, dans chaque cas, sur la partie droite de la figure correspondante. Ce mécanisme d'échange d'ions entre les électrodes diffère radicalement de ce qui se passe près d'une électrode plane de graphite. Reproduit de [21] avec la permission de Nature Publishing Group.

prédisent que les liquides sous confinement extrême sont fortement ralentis, ce qui disqualifie en principe l'utilisation de carbone micro- ou nanoporeux pour les supercondensateurs. Heureusement, l'effet n'est pas si dramatique que cela dans des structures à porosité interconnectée comme les carbones dérivés de carbures (CDC), pour lesquels des temps caractéristiques de charge inférieurs à 20 secondes ont été observés pour les carbones présentant les pores de plus petite taille (0,8 nm en moyenne) [4]. Cette tendance est également confirmée par les mesures de spectroscopie d'impédance électrochimique, qui permettent de sonder la résistivité de l'électrolyte à l'intérieur des pores dans le domaine des basses fréquences. Les valeurs obtenues (de l'ordre de 50 à 200 $\Omega \cdot \text{cm}$ pour des électrolytes organiques dans l'acétonitrile, à température ambiante) ne sont pas beaucoup plus élevées que celles mesurées dans les liquides (non confinés).

La charge rapide des supercondensateurs empêche l'utilisation des techniques *in situ* habituelles pour suivre leur évolution au cours du temps. Souvent, le temps nécessaire à l'enregistrement d'un spectre ou d'un diffractogramme est plus long que le temps de charge. Cependant, des techniques telles que la spectroscopie infrarouge ou le SAXS ont permis de suivre l'évolution de la structure à l'échelle des quelques secondes au cours de cycles charge/décharge pour un liquide ionique (1-éthyl-3-méthylimidazolium bis(trifluorométhylsulfonyl)imide) dans une électrode CDC ou encore une solution aqueuse de CsCl dans une électrode de carbone activé [22-23]. La RMN et l'imagerie de résonance magnétique (IRM) permettent également de suivre l'évolution des ions, à condition d'utiliser des cellules de mesure *in situ*

avec un design particulier qui permet d'enregistrer la signature d'une seule électrode à la fois.

Enfin, la simulation moléculaire a permis de comprendre l'origine microscopique de la rapidité de charge. En particulier, l'étude des trajectoires de dynamique moléculaire permet d'extraire des propriétés de transport difficilement mesurables telles que les coefficients de diffusion des différentes espèces. Des travaux récents ont ainsi montré que les coefficients de diffusion des ions dans les électrolytes sont généralement diminués d'un ou deux ordres de grandeurs dans les électrodes (électrolytes confinés) par rapport au liquide (non confiné) [24], mais de fortes variations sont observées avec le remplissage des électrodes dans le cas des RTIL. Dans les CDC, la connectivité du réseau de pores joue bien sûr un rôle important sur les propriétés de transport. À partir des résultats de simulation moléculaire, nous avons pu faire le lien avec un modèle de circuit électrique équivalent (voir figure 5) et remonter ainsi au temps de charge pour une électrode réelle, de l'ordre de 1 à 10 s [25]. Ceci confirme les bonnes capacités prédictives de ces simulations, y compris du point de vue dynamique.

Conclusion et perspectives

La compréhension des mécanismes fondamentaux à l'échelle microscopique ces cinq dernières années fournit une base solide pour la conception de meilleurs supercondensateurs, en suggérant de nouvelles stratégies pour l'optimisation du stockage de la charge par une combinaison adéquate de structure des électrodes, d'ions et de solvant.

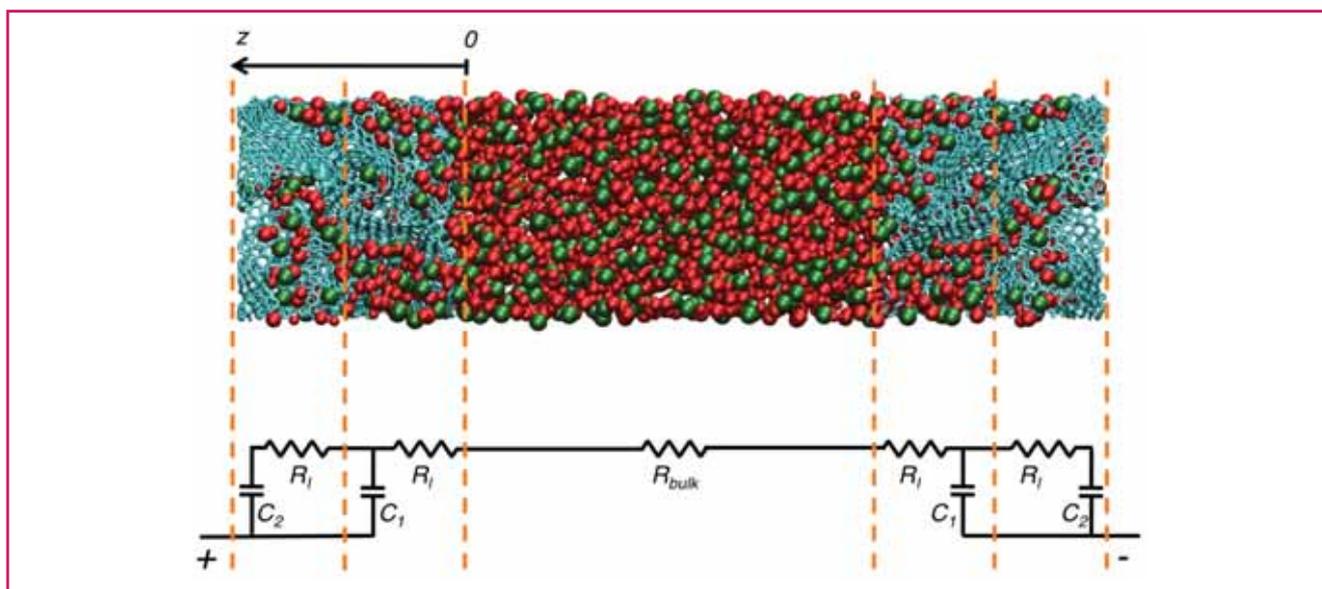


Figure 5 - La dynamique de charge peut être étudiée par simulation moléculaire en mesurant la charge des électrodes en fonction du temps lorsque l'on passe d'une différence de potentiel nulle à une valeur non nulle (ou l'inverse). Compte tenu de la taille nanométrique du système simulé, on ne peut directement comparer ces résultats aux données expérimentales. On peut par contre les analyser à l'aide d'un modèle de circuit électrique équivalent similaire à ceux utilisés par les expérimentateurs. Les paramètres correspondant à un modèle de ligne à transmission (résistance de l'électrolyte R_{bulk} , résistance et capacité par unité de longueur d'électrode R_1 et C_1) sont ainsi déterminés, ce qui permet d'extrapoler à un temps de charge pour un grain d'électrode de taille micrométrique (dans ce modèle, le temps de charge croît comme le carré de la taille) de quelques secondes, en accord avec la caractérisation électrochimique. Reproduit avec permission de Péan *et al.* [25]. © 2014 American Chemical Society.

L'utilisation à grande échelle des outils expérimentaux et de simulation développés pour établir ces mécanismes sera la clé du succès pour atteindre cet objectif.

Les développements méthodologiques ne sont bien sûr pas en reste, avec par exemple pour les simulations une nouvelle approche pour la prédiction des propriétés interfaciales en fonction de la différence de potentiel entre les électrodes, qui exploite les fluctuations d'équilibre de la charge des électrodes sous l'effet de l'agitation thermique dans l'électrolyte [26]. Nous avons ainsi pu faire le lien entre des pics de la capacité différentielle et des transitions, induites par la différence de potentiel, au sein de l'électrolyte adsorbé [27-28].

Du point de vue des applications, on pourra exploiter les possibilités offertes pour la fabrication d'électrodes de carbone dont on contrôle la porosité, la composition (par activation ou par dopage) ou la microstructure, ainsi que la large gamme de liquides ioniques et de solvants disponibles. Ces matériaux carbonés pourraient également jouer un rôle important dans d'autres contextes, par exemple avec des solutions aqueuses pour la récupération d'« énergie bleue », en exploitant la différence de salinité entre l'eau de mer et celle des rivières [29-30].

Les auteurs remercient leurs collègues Pierre-Louis Taberna et Barbara Daffos à Toulouse, Paul Madden à Oxford, ainsi que leurs anciennes doctorantes, Céline Merlet, Clarisse Péan et Wan Yu Tsai. Ces travaux ont reçu le soutien de l'ANR (ANR-2010-BLAN-0933-02), de l'ERC (ERC Grant agreement 102539), d'une chaire de la fondation Airbus Group et d'une chaire d'excellence de la Maison de la Simulation. Les résultats de simulation ont été obtenus grâce aux ressources de calcul du GENCI (projets c2013096728, x2012096728, x2014096728 et x2015096728), de PRACE (supercalculateur CURIE) et de l'EPSRC (supercalculateur HECTOR).

Références

- [1] Conway B.E., *Electrochemical Supercapacitors: Scientific Fundamentals and Technological Applications*, Springer, **1999**.
- [2] Miller J.R., Simon P., Electrochemical capacitors for energy management, *Science*, **2008**, *321*, p. 651.
- [3] Brousse T., Morcrette M., Accumulateurs et supercondensateurs : quels nouveaux systèmes pour des applications diversifiées ?, *L'Act. Chim.*, **2015**, *400-401*, p. 58.
- [4] Chmiola J. *et al.*, Anomalous increase in carbon capacitance at pore sizes less than 1 nanometer, *Science*, **2006**, *313*, p. 1760.
- [5] Simon P., Gogotsi Y., Materials for electrochemical capacitors, *Nat. Mater.*, **2008**, *7*, p. 845.
- [6] Salanne M., Rotenberg B., Naoi K., Kaneko K., Taberna P.-L., Grey C.P., Dunn B., Simon P., Efficient storage mechanisms for building better supercapacitors, *Nat. Energy*, **2016**, *1*, p. 16070.
- [7] Modéliser et simuler la chimie : le défi de la chimie théorique, *L'Act. Chim.*, Numéro spécial, **2014**, *382-383*.
- [8] Merlet C., Péan C., Salanne M., Rotenberg B., Stockage de charge dans les carbones nanoporeux : l'origine moléculaire de la supercapacité, *L'Act. Chim.*, **2016**, *408-409*, p. 43.
- [9] Thommes M. *et al.*, Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution, *Pure Appl. Chem.*, **2015**, *87*, p. 1051.
- [10] Setoyama N., Suzuki T., Kaneko K., Simulation study on the relationship between a high resolution α_s -plot and the pore size distribution for activated carbon, *Carbon*, **1998**, *36*, p. 1459.
- [11] Neimark A.V., Lin Y., Ravikovitch P.I., Thommes M., Quenched solid density functional theory and pore size analysis of micro-mesoporous carbons, *Carbon*, **2009**, *47*, p. 1617.
- [12] Bousige C. *et al.*, Realistic molecular model of kerogen's nanostructure, *Nat. Mater.*, **2016**, *15*, p. 576.
- [13] Palmer J.C. *et al.*, Modeling the structural evolution of carbide-derived carbons using quenched molecular dynamics, *Carbon*, **2010**, *48*, p. 1116.
- [14] Deschamps M. *et al.*, Exploring electrolyte organization in supercapacitor electrodes with solid-state NMR, *Nat. Mater.*, **2013**, *12*, p. 351.
- [15] Griffin J.M. *et al.*, In situ NMR and electrochemical quartz crystal microbalance techniques reveal the structure of the electrical double layer in supercapacitors, *Nat. Mater.*, **2015**, *14*, p. 812.
- [16] Kondrat S., Kornyshev A., Pressing a spring: what does it take to maximize the energy storage in nanoporous supercapacitors?, *Nanoscale Horiz.*, **2016**, *1*, p. 45.

- [17] Levi M.D., Salitra G., Levy N., Aurbach D., Maier J., Application of a quartz-crystal microbalance to measure ionic fluxes in microporous carbons for energy storage, *Nat. Mater.*, **2009**, 8, p. 872.
- [18] Merlet C. *et al.*, Highly confined ions store charge more efficiently in supercapacitors, *Nat. Commun.*, **2013**, 4, p. 2701.
- [19] Fedorov M.V., Kornyshev A.K., Ionic liquids at electrified interfaces, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, p. 2978.
- [20] Kondrat S., Kornyshev A.A., Superionic state in double-layer capacitors with nanoporous electrodes, *J. Phys.: Condens. Matter*, **2011**, 23, p. 022201.
- [21] Merlet C. *et al.*, On the molecular origin of supercapacitance in nanoporous carbon electrodes, *Nat. Mater.*, **2012**, 11, p. 306.
- [22] Richey F.W., Dyatkin B., Gogotsi Y., Elabd Y.A., Ion dynamics in porous carbon electrodes in supercapacitors using *in situ* infrared spectroelectrochemistry, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, p. 12818.
- [23] Prehal C. *et al.*, Tracking the structural arrangement of ions in carbon supercapacitor nanopores using *in-situ* small angle X-ray scattering, *Energy Environ. Sci.*, **2015**, 8, p. 1725.
- [24] Péan C. *et al.*, Confinement, desolvation, and electrosorption effects on the diffusion of ions in nanoporous carbon electrodes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, p. 12627.
- [25] Péan C. *et al.*, On the dynamics of charging in nanoporous carbon-based supercapacitors, *ACS Nano*, **2014**, 8, p. 1576.
- [26] Limmer D.L. *et al.*, Charge fluctuations in nanoscale capacitors, *Phys. Rev. Lett.*, **2013**, 111, p. 106012.
- [27] Merlet C. *et al.*, The electric double layer has a life of its own, *J. Phys. Chem. C*, **2014**, 118, p. 12891.
- [28] Rotenberg B., Salanne M., Structural transitions at ionic liquid interfaces, *J. Phys. Chem. Lett.*, **2015**, 6, p. 4978.
- [29] Brogioli D., Extracting renewable energy from a salinity difference using a capacitor, *Phys. Rev. Lett.*, **2009**, 103, p. 058501.
- [30] Siria A. *et al.*, Giant osmotic energy conversion measured in a single transmembrane boron nitride nanotube, *Nature*, **2013**, 494, p. 455.



B. Rotenberg



M. Salanne



P. Simon

Benjamin Rotenberg est chargé de recherche au CNRS et **Mathieu Salanne**, professeur des universités, au Laboratoire Physicochimie des Électrolytes et Nanosystèmes Interfaciaux (PHENIX) à l'Université Pierre et Marie Curie, Paris¹⁻².

Patrice Simon est professeur au Centre Inter-universitaire de Recherche et d'Ingénierie des Matériaux (CIRIMAT) à l'Université Paul Sabatier, Toulouse²⁻³.

Patrice Simon a reçu la Médaille d'argent du CNRS en 2015 et Benjamin Rotenberg, la Médaille de bronze.

¹ Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 6, UMR 8234 CNRS, Laboratoire PHENIX, 4 place Jussieu, F-75005 Paris.

Courriels : benjamin.rotenberg@upmc ; mathieu.salanne@upmc

² Réseau sur le stockage électrochimique de l'énergie (RS2E), FR CNRS 3459, F-80039 Amiens Cedex.

³ CIRIMAT, Université de Toulouse, CNRS, INPT, UPS, 118 route de Narbonne, F-31062 Toulouse Cedex 9.

Courriel : simon@chimie.ups-tlse.fr

Depuis 1857, la SCF fédère et anime le réseau des chimistes français

Société Chimique de France

Le réseau des chimistes

De multiples actions

du régional à l'International...

à son actif

- Animation et consultance scientifiques
- Réseau des jeunes chimistes
- Réseaux européens
- Prix et distinctions

- Sa revue généraliste mensuelle
L'Actualité Chimique
- En 2015 : 378 auteurs
170 articles sur 712 pages
- www.lactualitechimique.org
- La collection de livres
« Chimie et... » (co-édition)
- Son site Internet et sa lettre d'info

www.societechimiquedefrance.fr

Prix et distinctions

Lawrence M. Principe, prix Franklin-Lavoisier 2016



Créé en 2007 par la Fondation de la Maison de la Chimie et la Chemical Heritage Foundation et décerné tous les deux ans, le prix Franklin-Lavoisier

récompense une personnalité, un groupe de personnes ou un organisme ayant contribué par leurs actions ou leurs publications à :

- préserver et mettre en valeur le patrimoine scientifique et industriel en France et aux États-Unis dans le domaine de la chimie et de ses applications ;
- promouvoir une meilleure connaissance de l'histoire des sciences et industries chimiques et moléculaires ;
- favoriser le resserrement des liens franco-américains et la promotion d'actions marquantes dans le domaine des sciences et industries de la chimie.

Cette année, les deux fondations ont choisi de récompenser **Lawrence M. Principe**, professeur de chimie organique et d'histoire des sciences à l'Université Johns Hopkins (Baltimore, E.-U.), **pour sa remarquable contribution à la connaissance de l'histoire de la chimie et du rôle des alchimistes dans l'apparition de cette discipline.**

Le Professeur Principe conduit depuis de nombreuses années des recherches sur les laboratoires des alchimistes du Moyen Âge, de la Renaissance et des siècles ultérieurs, pour comprendre leurs motivations, préciser leurs savoirs et leur évolution dans le temps, et expliquer ainsi comment ils furent à l'origine de la chimie. Il est notamment l'auteur des ouvrages suivants : *The Secrets of Alchemy* (University of Chicago Press, 2013) ; *Scientific Revolution: A Very Short Introduction* (Oxford, 2013) ; *Chymists and Chymistry: Studies in the History of Alchemy and Early Modern Chemistry* (Science History Publications/USA, 2007) ; *The Aspiring Adept: Robert Boyle and His Alchemical Quest* (Princeton University Press, 2000).

Le Professeur Principe s'attache à démontrer le rôle majeur que les alchimistes – qu'il considère comme de véritables précurseurs – ont joué dans l'histoire de la chimie, leur redonnant ainsi leur juste place (première synthèse d'alliages, fabrication d'acides et de colorants, invention des appareils de distillation et procédés d'obtention des

parfums et whiskys, notion d'atomes...). Engagé de longue date dans l'éducation des étudiants, L.M. Principe s'efforce de leur transmettre une image plus juste de la science, restaurant ainsi une part de vérité dans l'héritage scientifique des chimistes contemporains.

Le prix, d'un montant de 15 000 €, accompagné d'une médaille en argent frappée spécialement à l'effigie d'Antoine Laurent de Lavoisier et de Benjamin Franklin, lui a été remis par Bernard Bigot, président de la Fondation de la Maison de la Chimie, et Robert Anderson, président de la Chemical Heritage Foundation, le 9 novembre 2016 à la Maison de la Chimie à Paris, lors du colloque « La chimie et les grandes villes ».

• En savoir plus sur le lauréat :

<http://host.jhu.edu/directory/lawrence-m-principe>

Recherche et développement

L'origine du parfum de la reine de Saba identifiée



Résine d'encens.

L'encens (appelé également oliban), l'un des plus anciens parfums au monde – on en parle dans la Bible, où il figure parmi les cadeaux offerts par les rois mages – est une gomme-résine exsudant de l'écorce des arbres *Boswellia* qui poussent dans les pays bordant la mer Rouge et le golfe d'Aden. On l'utilise depuis plus de 6 000 ans dans toutes les civilisations, depuis la Mésopotamie jusqu'à nos jours. Régulièrement brûlé lors des cérémonies religieuses, il contribue ainsi à l'odeur très particulière des églises. Étonnamment, malgré sa longue histoire et le grand nombre de recherches qui lui ont été consacrées, on ne connaissait toujours pas la nature exacte des molécules qui lui confèrent son parfum si caractéristique.

Nicolas Baldovini et son équipe à l'Institut de chimie de Nice (CNRS/UNS) – spécialisée dans les parfums – viennent de réussir à les identifier pour la première fois [1]. La difficulté était de trouver des méthodes d'analyse suffisamment précises pour caractériser

ces substances odorantes présentes en très faible quantité (quelques centaines de ppm³) dans le parfum, et donc d'autant plus difficiles à déceler. Pour ce faire, les chercheurs ont utilisé trois kilos d'huile essentielle d'encens de Somalie à partir desquels ils ont isolé un échantillon purifié d'environ 1 mg de deux constituants odorants par une série de distillations, extractions et chromatographies. Le recours à un ensemble de chercheurs formés à reconnaître l'odeur typique de l'encens s'est avéré nécessaire, car seul le nez humain est assez sensible pour détecter ces constituants en faible quantité dans un mélange. Il a fallu ensuite déterminer la structure moléculaire de ces substances par RMN. Les deux molécules, qui donnent à l'encens son odeur si particulière de « vieille église », ont été identifiées comme étant les acides (+)-trans- et (+)-cis-2-octylcyclopropane-1-carboxylique. C'est la première fois que l'on découvre ces composés dans la nature. Afin de valider de manière irréfutable leur caractérisation établie grâce à l'analyse spectrale, l'équipe a synthétisé chacun des deux composés, baptisés « acides olibaniques » (de l'oliban, autre nom de l'encens) par les chercheurs. Ces derniers ont ainsi prouvé par la synthèse qu'ils étaient identiques aux constituants naturels.

Grâce à cette découverte, les parfumeurs ont désormais la possibilité de fabriquer ces molécules de façon artificielle, à volonté, et de les utiliser dans différents parfums.

NDLR : un article sur ces travaux sera très prochainement publié dans nos colonnes.

• Source : CNRS, 07/10/2016.

[1] Cerutti-Delasalle C., Mehiri M., Cagliero C., Rubiolo P., Bicchi C., Meierhenrich U.J., Baldovini N., (+)-cis- and (+)-trans-olibanic acids as key odorants of frankincense, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, 55, p. 13719.

Industrie

Global Bioenergies franchit une nouvelle étape

Créée en 2008 et cotée en bourse dès 2011, Global Bioenergies est l'une des rares sociétés au monde et la seule en Europe à développer un procédé de conversion de ressources renouvelables en hydrocarbures par fermentation. La société s'est focalisée dans un premier temps sur la fabrication biologique d'isobutène, une des plus importantes briques élémentaires de la pétrochimie, qui concerne un vaste éventail d'applications allant des caoutchoucs à la cosmétique (lubrifiants et

Programmes de soutien à l'innovation de la Fondation de la Maison de la Chimie

Programme de soutien aux PME

L'accélération des changements technologiques et la compétition aujourd'hui sans frontières soumettent nos industries à une course à l'innovation efficace et réfléchie, seul salut de survie à moyen et long termes. L'industrie chimique n'échappe pas à cette logique, notamment les PME qui n'ont pas toujours toute la culture scientifique et/ou managériale ainsi que les moyens de recherche et développement nécessaires, cela alors qu'environ 80 % des emplois en France dépendent aujourd'hui de la bonne santé des PME.

La Fondation, consciente de cette réalité, et afin de contribuer à l'effort collectif du redressement de notre industrie, a créé une Direction en charge du soutien à des projets d'innovations issues des PME de l'industrie chimique et de ses multiples interfaces. Sa mission :

- identifier les entreprises (PME, TPE, start-up) et leur besoin de développement pour des projets soit « de novo », soit en phase de maturation, ou encore plus important, en phase d'industrialisation ;
- accompagner par son réseau d'experts la formulation du besoin et le traduire en cahier des charges ;
- mobiliser les experts de la recherche publique (CNRS, CEA, Inserm, INRA...) en relation avec les industriels concernés ;
- cofinancer les efforts techniques nécessaires à l'avancement du projet ;
- accompagner le projet tout au long de sa vie jusqu'à son aboutissement ;
- promouvoir et communiquer, grâce à sa notoriété, l'image de l'entreprise sur le plan national comme international.

• Contact : Constantin Agouridas, directeur Projets et Programmation, c.agouridas@maisondelachimie.com, 06 89 13 53 66.

Aide à la reprise d'activité après un congé maternité

La Fondation offre à des jeunes femmes, docteurs en chimie, enseignantes universitaires ou chercheuses titulaires, et qui ont interrompu pendant plusieurs mois leurs activités de recherche au laboratoire en raison d'un congé maternité, de les aider lors de la reprise de leurs travaux scientifiques dans un souci d'équité concernant la progression de leurs projets par rapport à leurs collègues qui ont poursuivi continuellement leurs activités de recherche. Pour ce faire, et sous réserve de l'accord de l'autorité compétente de leur établissement d'affectation, la Fondation offre de mettre à leur disposition pendant un an les moyens de recruter un(e) jeune chercheur(euse) postdoctorant(e) choisi(e) par elles.

Il est demandé aux chercheuses intéressées de soumettre leur dossier de candidature auprès de la Fondation **avant le 1^{er} mai 2017**. Ne seront étudiées que les candidatures des jeunes chercheuses dont la date de reprise d'activité est comprise entre le 1^{er} décembre 2016 et le 1^{er} septembre 2018.

• Pour plus d'informations : http://actions.maisondelachimie.com/emploi_docteurs.html (appel à candidature téléchargeable en pdf).



Échantillon d'isooctane biosourcé pour Audi.
© Gilbert Charles.

additifs, verre organique, peintures...). Dans le secteur des carburants, l'isobutène est actuellement utilisé pour produire de l'isooctane, de l'ETBE et du MTBE, des composants importants dans la formulation des essences. Il peut être également converti en isododécane, qui entre dans la composition du kérosène.

Après les essais concluants menés sur son unité pilote de Pomacle-Bazancourt, la société franchit une nouvelle étape en annonçant la fin de la construction de son démonstrateur industriel de Leuna en Allemagne. Cette unité unique au monde, d'une capacité de 100 tonnes/an, conçue spécifiquement pour la fermentation directe des hydrocarbures gazeux, permettra de produire de l'isobutène de haute pureté à partir de diverses ressources (sucre industriel dérivé de la betterave et de la canne à sucre, sirop de glucose dérivé des céréales, sucres de 2^e génération extraits de paille de blé, bagasse, copeaux de bois). Déjà en étroite collaboration



Le démonstrateur industriel de Leuna. © Gunter Binsack.

avec des acteurs industriels (Arkema, Arlanxeo, Aspen, Audi, CFBP, Clariant, L'Oréal, Sekab, Sveaskog, PREEM...), la société s'attend avec la mise en service de ce démonstrateur à nouer de nouveaux partenariats.

La première usine commerciale d'isobutène biosourcé est déjà en préparation en Champagne Ardennes au travers d'IBN-One, une joint-venture avec Cristal Union, le leader du sucre et du bioéthanol en France. Sa mise en service est attendue pour 2019.

À noter que la société a déjà répliqué ce premier succès au propylène et au butadiène, deux autres molécules de la famille des oléfines gazeuses. Une belle réussite dans l'aventure de l'après-pétrole.

Roselyne Messal

Et n'oubliez pas les
« Actualités web » du site,
régulièrement alimentées.

www.lactualitechimique.org

Livres



Mon histoire de cuisine

H. This
383 p., 29,90 €
Belin, 2014

Cela fait plusieurs années que notre infatigable collègue Hervé This nous régale de ses réflexions sur la gastronomie, la gastrotechnie, etc., et tout ce que la chimie leur apporte. Car si ces arts ont fleuri de longue date, ils deviennent une science sans perdre de leur magie. Et ses lecteurs ou ses auditeurs (il est membre de l'Académie d'agriculture) sont conquis et partagent sa passion.

Comprendre n'est pas dessécher, stériliser, mais au contraire apporter une couche supplémentaire de plaisir, « Ah ! C'était donc cela ! ». Ses relations privilégiées avec de grands chefs comme Pierre Gagnaire le confirment.

Dans ce traité, agréablement illustré, et dont les moins jeunes (sic) apprécieront les en-têtes du style « Où il est question... », comme dans les livres des collections verte (Jules Verne) ou rose (la Comtesse de Ségur), Hervé This se laisse guider par les émerveillements de ses découvertes et nous conduit vers ce qu'il pense être l'évolution inéluctable de la cuisine. Non pas, encore une fois, que les sciences aient le pouvoir de réduire l'inventivité des créateurs et le bonheur des « pratiquants ». L'intérêt relativement récent pour l'apport de la science, notamment chimique, pour l'art pictural, par

exemple, a la vertu de nous aider à voir ce que nous regardons.

Dans les divers chapitres de son livre, Hervé This (qui se limite modestement à la cuisine française de Taillevent au XIV^e siècle à aujourd'hui) tente de répondre à la question préalable « Qu'est-ce que la cuisine ? ». Le péché de gourmandise est l'un des douze péchés capitaux, et nous savons, grâce à Molière, qu'« *il faut manger pour vivre et non pas vivre pour manger.* » Hérésie nous explique à la fois doctement et plaisamment Hervé This. Ce pourquoi il s'aide d'extraits de Brillat Savarin (*La physiologie du goût*, 1825), par exemple « *je frémis à cette confession...* » au sujet d'une femme qui voulait maigrir et buvait du vinaigre. Personnellement, mon livre de chevet serait plutôt *Vingt plats qui donnent la goutte* du bon Dr Edouard de Pomiane (1935), un délicieux ouvrage (qu'Hervé connaît certainement), qui s'élève contre les multiples « sans » et conclut son introduction par « *Tout ceci, Mesdames, vous montre bien que la cuisine est une Science en même temps qu'un Art et que mes recettes se préparent dans une cuisine qui devient un laboratoire aussi bien qu'un atelier d'artiste.* »

Artiste, oui, scientifique, oui aussi, et épicurien ; le livre d'Hervé This est un régal pour les yeux et les divers organes qui contribuent au plaisir de la gastronomie. Ses prédictions, la cuisine constructiviste et la cuisine note à note, deviennent des notions quasi familières et nous préparent à un avenir différent certes, mais heureux. La cuisine est un acte social (sociologues et anthropologues s'y intéressent), dont la fonction est aussi de dire « je t'aime ».

Si ce n'est encore fait, pour vos achats de fin d'année et pour faire la nique aux pisse-vinaigre, offrir *Mon histoire de cuisine* sera un cadeau de choix.

Rose Agnès Jacquesy



Les végétaux, un nouveau pétrole ?

J.-F. Morot-Gaudry
153 p., 16 €
Éditions Quæ, 2016

L'auteur, directeur de recherche honoraire à l'INRA, membre de l'Académie d'agriculture, combine dans ce petit ouvrage bien pensé les analyses de l'agronome et du chimiste sur la question de la chimie biosourcée et son rôle potentiel dans la transition énergétique. Il se fait ainsi le « porte-plume » d'un groupe de travail de l'Académie d'agriculture de France sur ces questions.

Ce rapport est organisé en neuf chapitres, eux-mêmes titrés sous forme de questions, dans l'ordre rationnel qui part de l'inventaire des connaissances scientifiques pour aller vers toutes les facettes technico-économiques des enjeux applicatifs : Qu'est-ce que la biomasse végétale et d'où vient-elle ? La biomasse peut-elle être utilisée en l'état ? La biomasse peut-elle être source de molécules de base organiques ? Biomasse verte *versus* pétrole, quels sont les enjeux ? Quelles sont les incidences de la chimie biosourcée sur l'environnement ? Quels sont les aspects économiques et sociaux de la chimie biosourcée ? Quelles sont les voies de recherche à venir ? Quelles plantes cultiver ? Que faire pour valoriser les produits du végétal ?

Les lecteurs assidus de *L'Actualité Chimique* trouveront ici le complément idéal à la perspective sur le même sujet



La chimie et la sécurité

des personnes, des biens, de la santé et de l'environnement

C. Agouridas, J.-C. Bernier, D. Olivier et P. Rigny (coord.)

Collection Chimie et... Junior

144 p., 13 €

EDP Sciences/Fondation de la Maison de la Chimie, 2016

La chimie est au cœur des enquêtes de la police scientifique et de tout ce qui concerne la prévention du risque industriel, sanitaire et environnemental.

Comment prouver la culpabilité d'un suspect ? Comment prédire la toxicité ou la dangerosité d'un produit même à petites doses ? Peut-on vérifier l'authenticité d'une œuvre d'art ? Comment retrouver ou détecter des explosifs ? Comment remonter une filière de stupéfiants ?

Avec Max et Léa, le jeune lecteur découvre à partir d'exemples réels comment les chimistes apportent les preuves dans les affaires criminalistiques, antidrogues, antiterroristes et antifraudes.

parue dans le numéro spécial « Transition énergétique » de juin-juillet 2016, avec pour co-auteur votre serviteur sous-signé : nous n'avions pas eu connaissance de cet ouvrage, sous presse à l'époque de la rédaction de notre perspective, de sorte que je me trouve soulagé de constater une bonne concordance générale des faits présentés, ainsi que des conclusions tirées, entre ces deux démarches indépendantes.

Bien entendu, le contenu du livre est considérablement plus riche et précis. J'ai tout particulièrement apprécié en chimiste les détails donnés au chapitre 3 sur chaque synthon actuel ou potentiel issu de la biomasse végétale, décodant acronymes ou dénominations courantes en formules développées et nomenclature IUPAC, et précisant cas par cas la palette des applications. De même, c'est mon intérêt pour la biodiversité, voire mon émotion envers les dons de notre « terra-mater », qui ont trouvé aliment dans l'inventaire des espèces végétales valorisables présenté chapitre 8. Les quelques schémas de procédés et encadrés qui émaillent le fascicule s'avèrent nécessaires et suffisants. En fin d'ouvrage, un glossaire très utile et une bibliographie par ordre alphabétique d'appel contribuent au confort de lecture d'un livre de poche très instructif pour le non-spécialiste, mais encore mémento certainement très pratique pour tout professionnel impliqué dans les chaînes de valorisation de la biomasse : je lui donne mon « feu vert », que j'espère communicatif.

Hervé Toulhoat



Une compagnie en son siècle 350 ans de l'Académie des sciences

P. Griset, F. Greffe

Préface de C. Brechignac et J.-F. Bach
256 p., 39 €

Éditions du Cherche-Midi, 2016

Le 28 juin 2016, lors d'une cérémonie exceptionnelle, l'Académie des sciences a fêté son 350^e anniversaire*. À cette occasion, des académiciens ont présenté les progrès réalisés dans leur domaine depuis 350 ans. Le site web de l'Académie, rénové, permet de suivre l'actualité de la célèbre compagnie, l'inscrivant maintenant davantage dans la société civile. Cette ouverture est une des conséquences de la dernière grande réforme (1979), et cet imposant livre en témoigne.

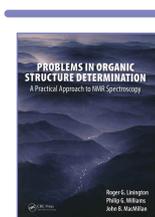
Le cœur de l'ouvrage se divise en sept chapitres, correspondant aux sept grandes périodes de l'Académie dont les limites sont définies par une réforme

substantielle ou un événement extérieur contraignant. Fondée en 1666 par Colbert, avec le consentement du roi, dotée d'un règlement en 1699, elle est profondément réformée en 1785 par Lavoisier et ses collègues. Prise dans la tourmente de la Révolution, dissoute en 1794, renaissant dans un Institut national des sciences et des arts en 1795, revue sous Napoléon, c'est seulement en 1816 qu'elle retrouve son nom d'Académie des sciences. Elle s'engage dans la guerre de 1870, au cours du siège de Paris, pour la protection sanitaire de la ville. Elle participe à l'effort de guerre en 1914, se fait dis-crète durant l'Occupation de la France en 1940. En 1975, elle apparaît à l'écart de l'évolution des institutions scientifiques françaises bien qu'elle ait au cours de sa vie participé à la demande d'expertises tant de l'État que du public. Une réforme s'impose, qui mettra plusieurs années à s'établir. À partir de 1979, elle s'implique davantage dans les questions scientifiques de son temps et commence à communiquer. Des femmes font enfin leur entrée sous la Coupole avec Marguerite Perey, première élue correspondante en 1962. Aujourd'hui, plusieurs femmes se sont succédées au poste de secrétaire perpétuel.

L'ouvrage fait la place belle aux grandes découvertes scientifiques qui ont accompagné la vie de cette vénérable institution au cours de ces 350 ans, et présente également de nombreux encarts sur les scientifiques les plus prestigieux parmi ses membres. L'iconographie est remarquable par sa quantité et sa qualité. Vitrine de l'Académie des sciences, cet ouvrage d'art est à ce titre remis aux récipiendaires lors de visites officielles. Il peut également servir pour une première approche historique de l'institution. Le choix des auteurs nous assure de la qualité de cette étude : Pascal Griset est professeur d'histoire des techniques à l'Université Paris-Sorbonne ; Florence Greffe, récemment encore conservateur en chef des archives de l'Académie des sciences, a une remarquable connaissance de ce fonds, qu'elle appréhende ici avec autant de passion que de rigueur.

Danielle Fauque

* Voir : www.academie-sciences.fr/fr/Ceremonies/coupole-350-ans.html



Problems in organic structure determination

A practical approach to NMR spectroscopy

R.G. Linington, P.G. Williams,

J.B. MacMillan

755 p., 78,99 £

CRC Press, 2016

Voilà un ouvrage pédagogique de grande qualité, où la méthode d'apprentissage proposée est très progressive. Il faut mentionner qu'il s'agit ici de vrais spectres RMN des noyaux ¹H et ¹³C enregistrés sous un champ de 500 MHz, et que la qualité de la typographie est remarquable.

L'ouvrage est divisé en six chapitres. Le premier est dédié aux vérifications de structures connues, d'abord simples, sur vingt-cinq molécules ; le second aborde des structures plus complexes avec vingt-cinq exemples. Les chapitres suivants proposent la réflexion dans le sens inverse, soit la détermination de la structure à partir de spectres présentés avec trente exemples « simples » et quinze plus « complexes ». Il faut mentionner en particulier le chapitre 5 avec dix exemples d'analyses de configurations très bien présentés, ainsi que le chapitre 6 sur les produits naturels.

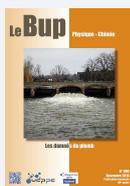
Des annexes sont à consulter avec profit : notes, conseils, parties du spectre analysées plus finement et aides à la résolution sont en effet là pour guider la réflexion des étudiants. Des appendices précisent des informations sur les états physiques des produits analysés. Les corrigés des exercices sont proposés sur un site web dédié.

En conclusion, un ouvrage à recommander aux étudiants pour l'approfondissement d'un cours de RMN, et qui pourra servir à illustrer des cours ou des TD de professeurs chargés de cet enseignement.

Jean-Pierre Foulon

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

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



N° 988 (novembre 2016)

- Structurer son enseignement à l'aide d'activités : quelle place et quelle forme pour l'institutionnalisation ?, par J. Vince, A.M. Miguët, S. Perrey et A. Tiberghien.
- Les damnés du plomb, par M.-T. Lehoucq.
- Synthèse et détermination de la taille de nanoprismes d'argent, par J. Piard, S. Zimmer, G. Chupin, C. Bon, Y. Cheref et E. Cazayus-Clavierie.

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

12 janvier 2017

Le laboratoire dans tous ses états, fin XVIII^e-début XIX^e siècle
Théorie, pratique et production

Paris

• danielle.fauque@u-psud.fr

18 janvier 2017

Histoires et philosophies de la chimie

Quels apports pour son enseignement ?

Paris

• <https://www.eventbrite.fr/e/billets-journee-histoires-et-philosophies-de-la-chimie-28190843572>

26-27 janvier 2017

JCC 2017

Journées de chimie de coordination

Grenoble

• <http://jcc2017.sciencesconf.org>

8-9 février 2017

Future of surfactants

Anvers (Belgique)

• www.wplgroup.com/aci/event/surfactants-summit

8-10 février 2017

24^e Journées jeunes chercheurs de la Société de Chimie Thérapeutique

Châtenay-Malabry

• www.sct-asso.fr/yrfm.html

9 février 2017

Forum Horizon Chimie

Paris

• www.forumhorizonchimie.fr

23-24 février 2017

26th ATC 2017

Industrial inorganic chemistry – Materials and processes

Francfort/Main (Allemagne)

• http://processnet.org/en/26_atc.html

24-25 février 2017

Village de la chimie 2017

Paris

• www.villagedelachimie.org

28 février-2 mars 2017

Artificial photosynthesis Faraday discussion

Kyoto (Japon)

• www.rsc.org/events/detail/21333/artificial-photosynthesis-faraday-discussion

8-9 mars 2017

4^e World elastomer summit

Düsseldorf (Allemagne)

• www.wplgroup.com/aci/event/elastomers-conference

15-16 mars 2017

Gasification 2017

Helsinki (Finlande)

• www.wplgroup.com/aci/event/gasification

28-30 mars 2017

Forum Labo

Paris

• www.forumlabo.com

3-6 avril 2017

ANAKON 2017

Tübingen (Allemagne)

• www.gdch.de/index.php?id=2765

5-7 avril 2017

IMIL 2017

5th Iberoamerican meeting on ionic liquids

Sao Paulo (Brésil)

• www.fcfar.unesp.br/eventos/imil2017

10-13 avril 2017

ISACS

Challenges in inorganic chemistry

Manchester (Royaume-Uni)

• www.rsc.org/events/detail/22539/isacs20-challenges-in-inorganic-chemistry

27 avril 2017

Journée de la chimie PACA

Marseille

• www.journee-chimie-paca.fr

4 mai 2017

Chemical biology symposium

Londres (Royaume-Uni)

• www.rsc.org/events/detail/23596/chemical-biology-symposium

4-5 mai 2017

Instrumenter et innover en chimie physique pour préparer l'avenir

Paris

Voir p. 61.

• <https://instrumenteretinnover.lise.upmc.fr/doku.php>

4-6 mai 2017

Sciences & you

Journées internationales de la culture scientifique

Montréal (Canada)

• www.science-and-you.com

15-18 mai 2017

CFCF 2017

Colloque français de chimie du fluor

Murolo

• <https://cfcf2017.sciencesconf.org>

16-19 mai 2017

ISGC 2017

International symposium on green chemistry

La Rochelle

• www.isgc-symposium.com

17-19 mai 2017

Frontiers in polymer science

Séville (Espagne)

• www.frontiersinpolymerscience.com

29 mai-1^{er} juin 2017

GECat 2017

Congrès du Groupe d'étude en catalyse

Ile d'Oléron

Voir p. 61.

• www.gecat.fr

12-14 juin 2017

RSC Anglo-Nordic medicinal symposium

Snekkersten (Danemark)

• www.rsc.org/events/detail/23370

18-22 juin 2017

ICCE 2017

16th International conference on chemistry and the environment

Oslo (Norvège)

• www.icce2017.org

18-22 juin 2017

ISOS 2017

42nd International summer school on organic synthesis 'A. Corbella'

Gargnano (Italie)

• www.corbellasummerschool.unimi.it

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

Partenariat avec l'ACS

Comme annoncé dans le numéro d'octobre, la convention bilatérale est signée ce mois-ci avec l'American Chemical Society (ACS). Elle précise les termes généraux de l'accord signé entre l'EuCheMS et l'ACS lors du congrès de Séville en septembre dernier. Ce partenariat conduit à la mise en place d'un nouveau prix binational (France-États-Unis), ainsi qu'à des échanges collaboratifs entre nos deux pays.

Membres distingués 2016

La nouvelle promotion des membres distingués dévoilée lors du Conseil d'administration du 29 novembre est donnée sur le site de la SCF. Elle sera publiée dans notre prochain numéro.

Campagne d'adhésion 2017 : c'est parti !

Vous pouvez dès maintenant (ré)adhérer – ou faire adhérer – à la SCF en ligne ou par courrier (bulletin téléchargeable sur le site ; les adhérents de 2016 ont reçu un courrier avec les bulletins pré-remplis qu'il suffit de retourner). Rappelons que les adhésions donnent lieu à une déduction fiscale de 66 % de la cotisation (si paiement à titre personnel). Ces adhésions courent sur l'année civile 2017, hormis pour les étudiants en BTS, DUT, licence, master et grandes écoles, pour qui elles sont basées sur l'année universitaire (sept. 2016-août 2017).

Adhérer à la SCF, c'est profiter de nombreux avantages :

- Intégrer le réseau des chimistes de France et avoir accès à son carnet d'adresses ;
- Appartenir au réseau européen des chimistes (EuCheMS) ;
- Bénéficier d'une aide à la recherche d'emploi (offres d'emploi, CV...) ;
- Être informé des actualités en chimie (revue, sites, lettre d'info, réseaux sociaux) ;
- Bénéficier de réductions sur les frais d'inscription à de nombreux congrès et de tarifs préférentiels pour des revues scientifiques ;
- Disposer de nombreuses occasions de communiquer sur ses travaux ;
- Avoir l'opportunité d'être « membre distingué » et de recevoir prix et distinctions...

• www.societechimiquedefrance.fr/Adherer-a-la-SCF-les-avantages.html

Le Bureau de la SCF

4-5 mai 2017

Instrumenter et innover en chimie physique pour préparer l'avenir

Paris

Les développements instrumentaux en chimie physique représentent des investissements humains, financiers et techniques importants, souvent sur une longue durée. Les retours sur investissement sont clés puisque ce sont fréquemment eux qui accompagnent les passages de paliers significatifs en science fondamentale et aboutissent à de nouveaux dispositifs commerciaux. Après celle de 2015, la deuxième édition du congrès visera d'une part à faire le point sur les derniers progrès instrumentaux réalisés dans les divers domaines de la chimie physique, et d'autre part à présenter des exemples de transferts technologiques industriels. Une table ronde sera organisée en présence des acteurs majeurs de la recherche et de l'industrie avec pour objectif d'identifier les moyens nécessaires à ces développements instrumentaux.

Placée sous l'égide de la division de Chimie physique, commune à la SCF et à la SFP, la manifestation aura lieu à l'Institut Pierre-Gilles de Gennes.

• <https://instrumenteretinnover.lise.upmc.fr/doku.php>

29 mai-1^{er} juin 2017

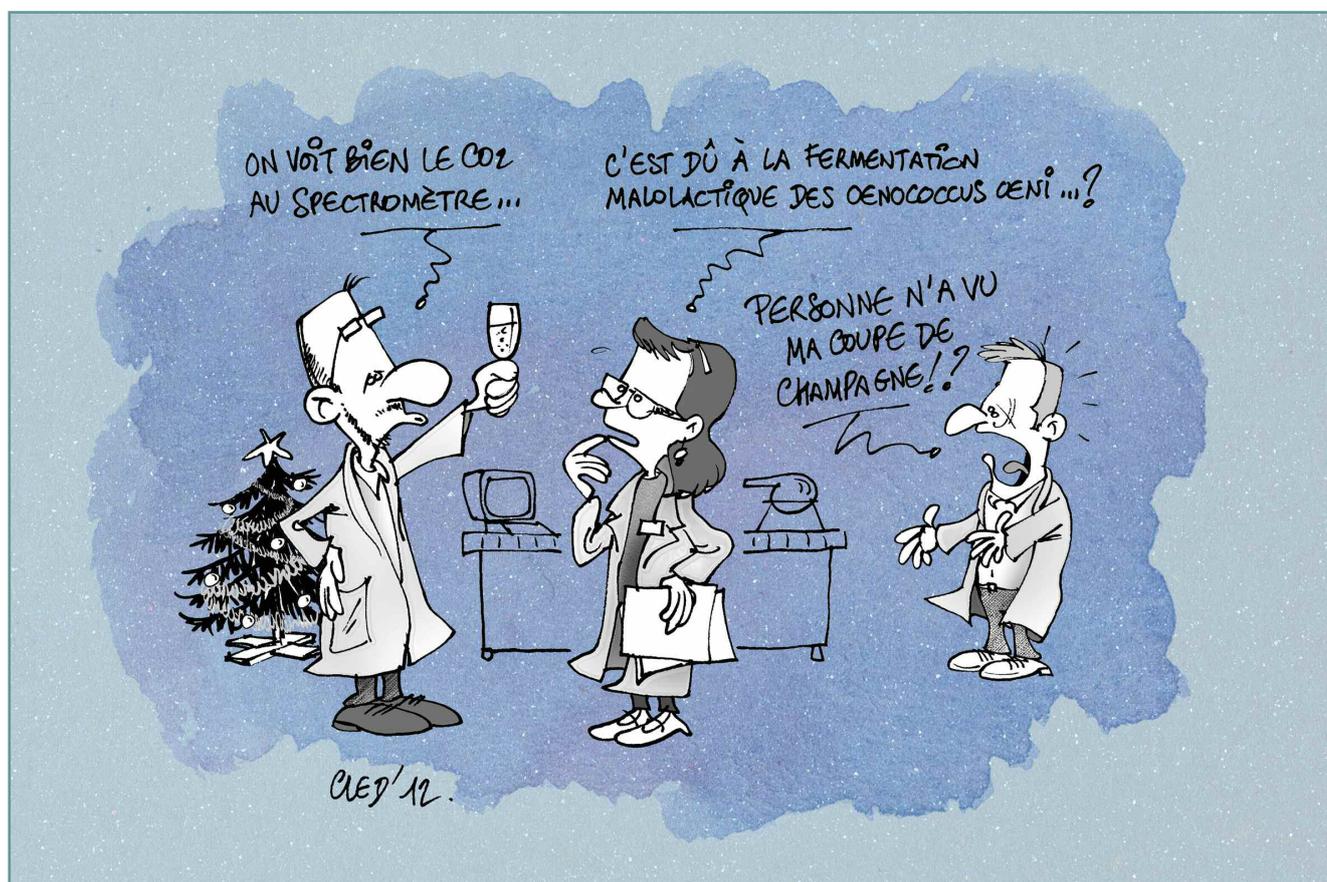
GECat 2017

Congrès du Groupe d'étude en catalyse

Ile d'Oléron

Trois thèmes sont programmés : Catalyse et catalyseurs acides ; Dépollution automobile ; Caractérisation *in situ* et *operando* des catalyseurs.

• www.gecat.fr



Institut Galien Paris-Sud - UMR CNRS 8612

Directeur : Pr. Elias FATTAL



Le principal objectif de l'Institut Galien Paris-Sud (UMR CNRS 8612) est d'élaborer des systèmes innovants et originaux d'administration et de transport des médicaments (nanotechnologies pour la vectorisation et microtechnologies en tant que systèmes à libération contrôlée), d'agents de contraste ou encore de concevoir des nanotechnologies pour le diagnostic in vitro.

La stratégie de l'Unité est structurée autour de deux grands pôles : (i) un pôle de physico-chimistes représenté par quatre équipes dont une est axée sur la chimie analytique et (ii) un pôle de galénistes représenté par trois équipes.

Les équipes constituantes de ces pôles bénéficient du soutien technique de 6 services communs : (i) le service de culture cellulaire, (ii) le service de radioactivité, (iii) le service des prototypes, (iv) le service analytique, (v) le service d'interaction moléculaire, (vi) le service de rhéologie.

L'institut Galien Paris-Sud publie tous les ans entre 80 et 100 articles dans des revues internationales majeures et dépose 2 à 3 brevets. A partir de ses nombreux brevets, plusieurs entreprises ont été créées (Onxeo, Medsqual, Da Volterra, Alzohis, BioKawthar Technologies...).



Institut Galien Paris-Sud, UMR CNRS 8612
Faculté de Pharmacie
5 Rue Jean-Baptiste Clément
92290 Châtenay-Malabry
Tel : +33146835582
E-mail secrétariat : dominique.martin@u-psud.fr
Site web : <http://www.umar-cnrs8612.u-psud.fr>
Twitter : @umar8612

Physico-chimie des surfaces
Pr. Véronique ROSILIO

Physico-chimie des systèmes polyphasés
Dr. Sylviane LESIEUR

Physique pharmaceutique
Pr. Florence AGNELY

Protéines et nanotechnologies en sciences analytiques
Pr. Myriam TAVERNA

Ingénierie particulière et cellulaire à visée thérapeutique
Pr. Elias FATTAL

Amélioration du passage des barrières par les molécules biologiquement actives
Pr. Gilles PONCHEL

Nanomédicaments innovants pour le traitement des maladies graves
Pr. Patrick COUVREUR

Services communs
Culture cellulaire, radioactivité, prototypes, chimie analytique, interaction moléculaire, rhéologie

Les immunoconjugués en oncologie

Chaque année, la France compte plus de 350 000 nouveaux cas de cancers et près de 150 000 décès dus à cette pathologie. Les traitements classiques que sont la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie ont montré au fil des ans leur efficacité mais aussi leurs limites. En particulier, les chimiothérapies classiques agissent préférentiellement sur les cellules cancéreuses en division dans l'organisme tout en endommageant aussi les cellules saines, entraînant le plus souvent des effets secondaires sérieux, dont les manifestations les plus connues sont la chute des cheveux et les vomissements.

Depuis le début des années 2000, l'utilisation de molécules cytotoxiques cent à mille fois plus puissantes que les molécules de chimiothérapie classique, conjuguées à des anticorps utilisés comme agents de ciblage des cellules cancéreuses, a conduit à une nouvelle classe thérapeutique appelée immunoconjugués [1].

Les immunoconjugués et leur mode de fonctionnement

Les immunoconjugués sont des prodrogues, obtenues par liaison covalente entre une molécule cytotoxique et un anticorps *via* un agent de liaison chimique, qui exercent leur mode d'action en trois étapes (figure 1). La première étape consiste en la fixation de l'anticorps sur son antigène cible à la surface de la cellule cancéreuse. S'ensuit l'internalisation du complexe immunoconjugué-antigène par un mécanisme d'endocytose, puis l'immunoconjugué est transporté par des vésicules jusqu'aux lysosomes, dans lesquels sa partie protéique est dégradée. La drogue active est alors relarguée dans le cytoplasme et peut ainsi rencontrer sa cible et induire la mort de la cellule. Ce déroulement conduit, en théorie, à la libération de la drogue hautement active uniquement à l'intérieur de la cellule cancéreuse porteuse de l'antigène et il est communément admis qu'après injection intraveineuse, l'immunoconjugué ciblera spécifiquement celle-ci, contribuant ainsi à l'augmentation de la fenêtre thérapeutique par rapport à un agent de chimiothérapie non ciblé.

Les premiers traitements sur le marché

Le premier immunoconjugué à avoir été enregistré en 2000 aux États-Unis est le Mylotarg® (figure 2) pour le traitement des leucémies aigües myéloïdes (LAM). Celui-ci est constitué d'un anticorps humanisé anti-CD33 couplé à un dérivé de la calichéamycine, une molécule cytotoxique provoquant des cassures dans la double hélice d'ADN ; il a été retiré du marché en 2010 pour le traitement de l'ensemble des patients atteints de LAM, mais est toujours en cours d'évaluation dans des études de phase III chez certaines sous-populations de ces patients.

Plus récemment, deux autres immunoconjugués ont été enregistrés : Adcetris® en 2011 pour le traitement du lymphome hodgkinien et Kadcyla® en 2013 pour le traitement du cancer du sein métastatique Her2-positif. Le premier est constitué d'un anticorps dirigé contre l'antigène CD30 couplé

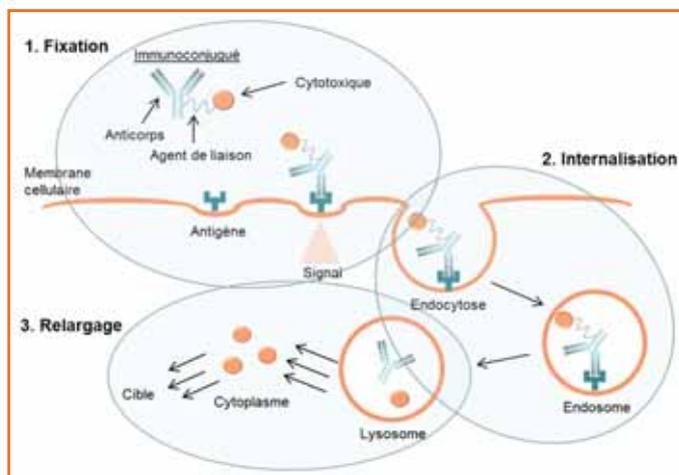


Figure 1 - Mode d'action d'un immunoconjugué.

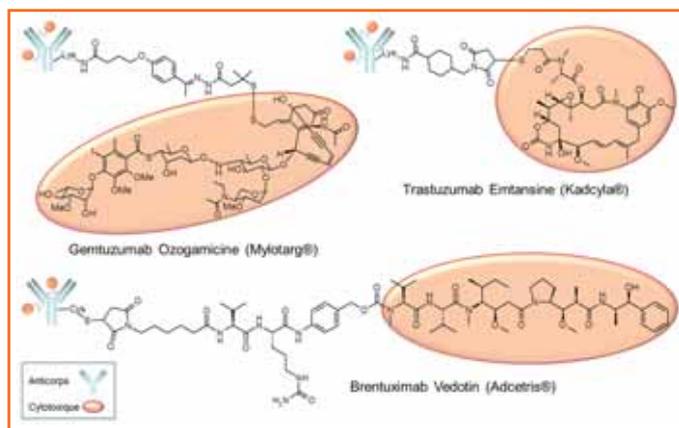


Figure 2 - Immunoconjugués ayant reçu une autorisation de mise sur le marché.

à un dérivé de l'auristatine, et le second d'un anticorps dirigé contre l'antigène HER2 couplé à un dérivé de la maytansine, les deux cytotoxiques étant inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline, protéine majeure du cytosquelette des cellules dont la polymérisation forme des filaments à l'intérieur du cytoplasme.

Le rôle des agents de liaison

Si l'activité intrinsèque de l'immunoconjugué est directement liée au cytotoxique et le ciblage des cellules cancéreuses à l'anticorps choisi, le rôle de l'agent de liaison entre ces deux entités n'en est pas moins important. En effet, la stabilité plasmatique de l'immunoconjugué et la nature chimique de la drogue relarguée à l'intérieur de la cellule dépendent directement de celui-ci. C'est ainsi que les agents de liaison sont classés en deux familles : clivables et non clivables (figure 3) [2].

Dans le cas d'un agent de liaison non clivable, tel que celui porté par Kadcyla®, la drogue active au niveau cellulaire est issue de la dégradation de l'immunoconjugué dans

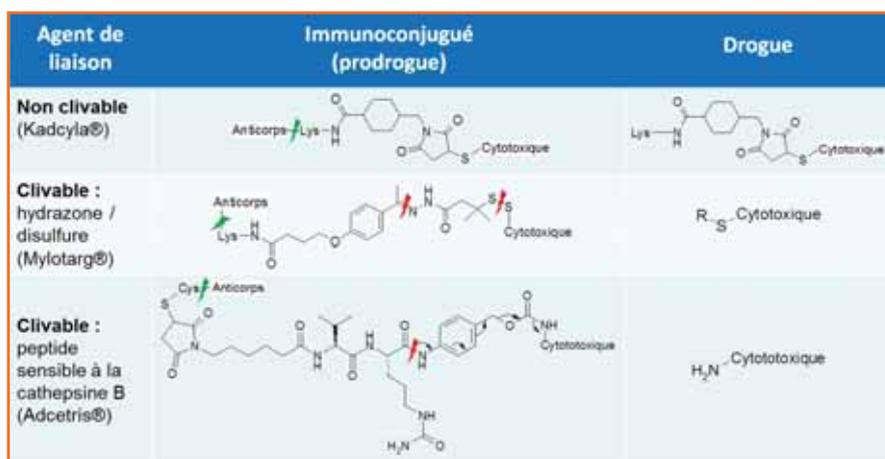


Figure 3 - Structures des drogues relarguées à l'intérieur de la cellule.

le lysosome [3] – un compartiment isolé dans le cytoplasme contenant de nombreuses enzymes et au pH acide (compris entre 3,5 et 5) – et reste liée à l'acide aminé sur lequel s'est effectuée la conjugaison. À l'opposé, Mylotarg® et Adcetris® portent chacun un agent de liaison clivable aux propriétés très différentes. En effet, les groupements hydrazone et disulfure du Mylotarg® rendent celui-ci particulièrement sensible à l'hydrolyse en milieu acide et aux milieux réducteurs, alors que la liaison peptidique d'Adcetris® est plus stable et permet la libération de la drogue dépourvue de son agent de liaison uniquement dans les lysosomes où se trouve la cathepsine B.

Au cours du temps, un panel plus étendu d'agents de liaison clivables a été étudié et proposé pour la conjugaison de différents cytotoxiques. En particulier, plusieurs agents de liaison de type disulfure [4], présentant des niveaux de stabilité à la réduction variés, ainsi que de nouveaux dérivés de la maytansine (DM), ont été synthétisés pour conjuguer celle-ci autrement que pour Kadcyla®. Et c'est le couple agent de liaison/cytotoxique « SPDB/DM4 », présentant une stabilité

intermédiaire à la réduction, qui a montré un effet antitumoral optimal *in vivo* pour ce cytotoxique et s'est donc imposé pour une évaluation clinique en conjugaison avec différents anticorps. Celle-ci est réalisée en deux étapes décrites figure 4, la formation de la liaison disulfure étant favorisée par le bon groupe partant pyridine 2-thiol, stabilisé sous forme de dihydro-pyridine-2-thione.

S'il est clair que l'objectif des immunoconjugués est de maximiser le ratio dose toxique/dose active des cytotoxiques, leur absorption tumorale reste faible en regard de leur distribution. Alors qu'une amélioration de cet aspect est peut-être à trouver du côté de l'agent de ciblage ou du mode d'administration,

la conception de la partie chimique des immunoconjugués n'en reste pas moins primordiale et suppose une analyse approfondie du devenir de ceux-ci dans les milieux biologiques. Une telle appréhension du problème engage ainsi le chimiste médicinal à proposer des solutions innovantes pour la liaison des cytotoxiques aux anticorps afin de trouver le meilleur compromis entre stabilité plasmatique et délivrance efficace d'une quantité suffisante d'agents cytotoxiques à l'intérieur de la cellule cancéreuse, tout en assurant un niveau de tolérance acceptable pour le patient.

- [1] Vigne E., Sassoon I., La montée en puissance des immunoconjugués en oncologie, *Médecine/Sciences*, **2014**, 30, p. 855.
- [2] Ducry L., Stump B, Antibody-drug conjugates: linking cytotoxic payloads to monoclonal antibodies, *Bioconjugate Chem.*, **2010**, 21, p. 5.
- [3] Erickson H.K., Park P.U. *et al.*, Antibody-maytansinoid conjugates are activated in targeted cancer cells by lysosomal degradation and linker-dependent intracellular processing, *Cancer Res.*, **2006**, 66(8), p. 4426.
- [4] Kellogg B.A., Garrett L. *et al.*, Disulfide-linked antibody-maytansinoid conjugates: optimization of *in vivo* activity by varying the steric hindrance at carbon atoms adjacent to the disulfide linkage, *Bioconjugate Chem.*, **2011**, 22, p. 717.

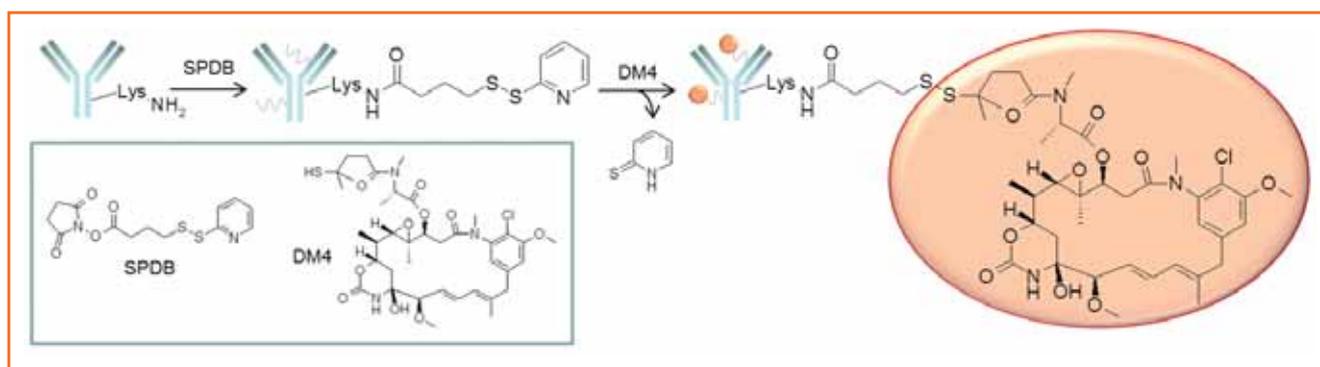


Figure 4 - Anticorps conjugué à « SPDB/DM4 ».

Cette fiche a été préparée par **Laurence Gauzy-Lazo**, responsable Peptides & Conjugates, Groupe ChemBio, Département Recherche en thérapie moléculaire, Sanofi R & D, Chilly-Mazarin (laurence.gauzy@sanofi.com).

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 2017 (numéros spéciaux inclus)

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

	Abonnement papier + électronique*		Abonnement électronique seul*		Abonnement multiple** (pour les lycées et les institutions)
	France	Étranger	France / Étranger		
Particuliers	<input type="checkbox"/> 105 €	<input type="checkbox"/> 110 €	<input type="checkbox"/> 55 €		<input type="checkbox"/> 420 €
Lycées	<input type="checkbox"/> 120 €	<input type="checkbox"/> 140 €	<input type="checkbox"/> 70 €		<input type="checkbox"/> 420 €
Institutions	<input type="checkbox"/> 205 €	<input type="checkbox"/> 220 €	<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 sonochimie, ou comment les ultrasons font vibrer la chimie ! (sept. 2016) : 20 €
- Chimie et transition énergétique (juin-juil.-août 2016) : 32 €
- L'électrochimie au cœur des sciences (oct.-nov. 2015) : 32 €
- 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) : 15 €
- Chimie et société : construire un dialogue (sept. 2011) : 15 €
- La chimie prépare notre avenir, vol. 2 (juin-juil.-août 2011) : 15 €
- La chimie prépare notre avenir, vol. 1 (janv.-fév. 2011) : 15 €

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

Achat à l'unité hors numéros spéciaux

11 € pour les numéros avant 2014 ; 20 € à partir de 2014
(également disponibles en version électronique sur le site)

- Numéro(s) souhaité(s) :

Collection "Chimie et...", co-éditée et diffusée par EDP Sciences

Dernières parutions :

- Chimie et changement climatique (sept. 2016) : 25 €
- Chimie et expertise : santé et environnement (janv. 2016) : 25 €
- 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 €

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



Société Chimique de France
Le réseau des chimistes

Une association fondée en 1857 par des chimistes pour les chimistes !

INFORMER



Revue mensuelle et réseaux de publication



Les actualités de la chimie sur le site et les réseaux sociaux



METTRE EN RESEAU



Une communauté de chimistes ouverte sur le monde



© Aldo Soares -
Nicolas Guerbe

SOUTENIR



Réseau Jeunes
Aide à l'emploi
Manifestations scientifiques



VALORISER



Prix et distinctions régionaux, nationaux et binationaux

