

## L'enrichissement isotopique en oxygène grâce à la mécanochemie

### Vers de nouvelles opportunités pour la RMN $^{17}\text{O}$

L'oxygène fait partie des éléments les plus abondants sur Terre. On le retrouve dans la plupart des molécules ou matériaux qui nous entourent, qu'ils soient vivants ou inertes, ainsi que dans les trois états de la matière (solide, liquide et gaz). Du fait de l'importance de cet élément, de nombreux groupes de recherche s'attachent à développer des outils d'analyse permettant de déterminer les liaisons chimiques dans lesquelles l'oxygène est impliqué, et plus généralement d'élucider la structure autour de cet atome. L'objectif est ainsi de pouvoir mieux comprendre la structure, la réactivité et les propriétés des molécules et matériaux qui nous entourent.

#### L'oxygène et ses isotopes stables

L'oxygène possède trois isotopes stables : l'oxygène-16 ( $^{16}\text{O}$ ), l'oxygène-17 ( $^{17}\text{O}$ ) et l'oxygène-18 ( $^{18}\text{O}$ ), dont les abondances naturelles respectives sont de 99,76, 0,04 et 0,20 %. Les deux derniers isotopes se distinguent de l'oxygène-16 par la composition de leur noyau et sont des sondes de choix pour étudier la structure locale autour de l'oxygène :

- l'oxygène-17 est le seul des isotopes stables à posséder un spin nucléaire non nul ( $I = 5/2$ ), et donc le seul à pouvoir être analysé par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) [1];

- l'oxygène-18 possède deux neutrons de plus que  $^{16}\text{O}$ , et cette masse atomique plus élevée le rend intéressant pour des études par spectrométrie de masse ou par spectroscopie infrarouge (IR).

Du fait de la très faible abondance naturelle de ces deux isotopes, des méthodes de synthèse ont dû être développées pour pouvoir enrichir en  $^{17}\text{O}$  ou en  $^{18}\text{O}$  les molécules ou matériaux d'intérêt [2-3a]. Les études analytiques sont ainsi beaucoup plus sensibles et permettent d'extraire rapidement des informations structurales plus pertinentes et précises. Ceci est particulièrement vrai pour la spectroscopie RMN  $^{17}\text{O}$ , pour laquelle les études en abondance naturelle ne sont pas réalisables en des temps raisonnables sur des appareils « standard ». En effet, par rapport à la spectroscopie RMN du proton (RMN  $^1\text{H}$ ), très largement répandue dans les laboratoires de recherche académiques et industriels, la spectroscopie RMN  $^{17}\text{O}$  est environ  $10^5$  fois moins sensible ! Développer des voies d'enrichissement isotopique en  $^{17}\text{O}$  ou  $^{18}\text{O}$  constitue donc un enjeu important.

#### La mécanochemie

##### au service de l'enrichissement isotopique

Les deux principaux réactifs commerciaux pouvant être utilisés pour synthétiser des composés enrichis en  $^{17}\text{O}$  ou  $^{18}\text{O}$  sont le dioxygène gazeux ( $^*\text{O}_2$ ) et l'eau ( $\text{H}_2^*\text{O}$ ). Or leur coût est très élevé, en particulier dans le cas de  $^{17}\text{O}$  du fait de sa plus faible

abondance naturelle. À titre d'exemple, il faut compter plusieurs centaines d'euros pour acquérir 1 mL d'eau enrichie à ~ 40 % en  $^{17}\text{O}$ , et plusieurs milliers d'euros pour 1 mL d'eau enrichie à ~ 90 %.

Or l'analyse que nous avons faite des protocoles utilisés le plus fréquemment dans la littérature pour l'enrichissement en  $^{17}\text{O}$  ou  $^{18}\text{O}$  montre que les réactions utilisées sont :

- soit réversibles (figure 1a), ce qui implique l'utilisation d'excès de réactifs enrichis pour garantir un bon taux d'enrichissement du produit final. Ici, des durées de synthèse longues et des températures de réaction élevées sont généralement utilisées, ce qui limite le type de composés pouvant être enrichis par cette approche ;

- soit irréversibles (figure 1b), ce qui implique l'utilisation de précurseurs (P) qui vont réagir rapidement et de manière quantitative avec des quantités stœchiométriques des réactifs enrichis. Dans ce cas, les protocoles sont contraignants car ils nécessitent par exemple de travailler sous atmosphère contrôlée et de manipuler des précurseurs sensibles (à l'air ou l'humidité), voire même toxiques.

À cause de coûts trop élevés et/ou de contraintes expérimentales trop fortes, l'enrichissement isotopique en  $^{17}\text{O}$  est donc très peu utilisé au sein de la communauté des chimistes organiciens et inorganiciens, limitant par là même les développements autour de la spectroscopie RMN  $^{17}\text{O}$  et l'accès aux nombreuses informations structurales qu'elle est susceptible d'apporter [3].

L'une des voies d'enrichissement qui n'avait pas été explorée jusqu'à présent est la mécanochemie, qui consiste à effectuer des réactions chimiques sous l'influence de forces mécaniques. Ainsi, lorsque des réactifs solides sont placés dans un réacteur de type broyeur à billes, les particules de ces composés sont broyées par une ou plusieurs billes, ce qui permet de réduire leur taille et de les faire réagir entre elles aux interfaces [4]. Le broyage à billes (« ball milling », BM) présente notamment l'avantage de permettre un mélange extrêmement efficace des réactifs et peut être utilisé pour la préparation de composés organiques et inorganiques.

Dans certaines réactions réalisées à l'aide de broyeur à billes, il a été montré que la présence de très faibles quantités d'additif liquide pouvait avoir un rôle déterminant sur le cours des réactions chimiques, comme celui d'accélérer considérablement leur vitesse. De tels protocoles, appelés « liquid assisted grinding » (LAG), mettent en jeu typiquement 0,1 à 0,5 microlitre de liquide par milligramme de solide. L'idée a donc été de voir s'il était possible d'ajouter de l'eau enrichie dans des protocoles de type LAG pour marquer en  $^{17}\text{O}$  des composés d'intérêt, cette eau jouant alors aussi le rôle de réactif dans les mécanosynthèses.

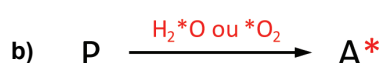
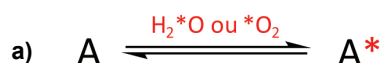


Figure 1 - Principales approches pour l'enrichissement isotopique en oxygène à partir de réactifs enrichis comme  $\text{H}_2^*\text{O}$  et  $^*\text{O}_2$  : a) réaction réversible ; b) réaction irréversible.

## Premiers tests d'enrichissement en $^{17}\text{O}$ par mécanochemie

Les premiers tests que nous avons menés ont porté sur l'enrichissement en  $^{17}\text{O}$  de précurseurs organiques et inorganiques [5]. L'objectif est de pouvoir ensuite utiliser ces composés enrichis pour préparer des molécules ou matériaux d'intérêt pour lesquels se posent des questions fondamentales de structure et de réactivité, ces questions pouvant être résolues par spectroscopie RMN  $^{17}\text{O}$ .

Concernant les précurseurs organiques, nous nous sommes focalisés sur de petites molécules d'intérêt présentant des fonctions acide carboxylique ( $\text{R-COOH}$ ): une molécule pharmaceutique (l'ibuprofène), des molécules servant de briques élémentaires pour la préparation de matériaux poreux appelés MOF (« metal organic framework »), et un acide aminé (protégé sur la fonction amine) [5]. Ici, l'enrichissement a été effectué en deux étapes (figure 2a), toutes deux impliquant l'utilisation de la mécanochemie : activation des fonctions acide carboxylique, puis hydrolyse de l'intermédiaire activé. Après traitement, le produit isolé a été caractérisé par spectrométrie de masse et spectroscopie RMN  $^{17}\text{O}$ , confirmant le succès de cette voie de synthèse. Le protocole a notamment permis d'obtenir un taux d'enrichissement suffisant pour permettre des analyses RMN plus poussées (supérieur à 3 % en  $^{17}\text{O}$ ). Il est à souligner que cette voie d'enrichissement est particulièrement attractive par rapport à celles déjà proposées dans la littérature pour l'enrichissement d'acides carboxyliques, du fait que le coût d'enrichissement est beaucoup plus faible (utilisation de quantités stœchiométriques d'eau enrichie – figure 2b), que toutes les étapes sont rapides (durée totale de la synthèse inférieure à 2 heures), et que les réactions sont réalisées à température et pression ambiantes.

Concernant les précurseurs inorganiques, nous nous sommes d'abord focalisés sur l'enrichissement d'hydroxydes métalliques ( $\text{Ca(OH)}_2$ ,  $\text{Mg(OH)}_2$  et  $\text{Al(OH)}_3$ ) [5]. En effet, ceux-ci peuvent ensuite être transformés par traitement thermique en oxydes ( $\text{CaO}$ ,  $\text{MgO}$  et  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), qui peuvent alors servir de précurseurs dans la synthèse de céramiques ou de verres. Ici, l'enrichissement des hydroxydes a été effectué en une étape, par des réactions réversibles (figure 1a) toutes menées par mécanochemie en présence de quantités stœchiométriques d'eau enrichie, dans des conditions ambiantes et en moins d'une heure. Le succès de l'enrichissement a ensuite été démontré par spectroscopie RMN  $^{17}\text{O}$ . C'est la première fois que des protocoles aussi simples à mettre en œuvre et aussi rapides sont proposés pour l'enrichissement en  $^{17}\text{O}$  de précurseurs inorganiques.

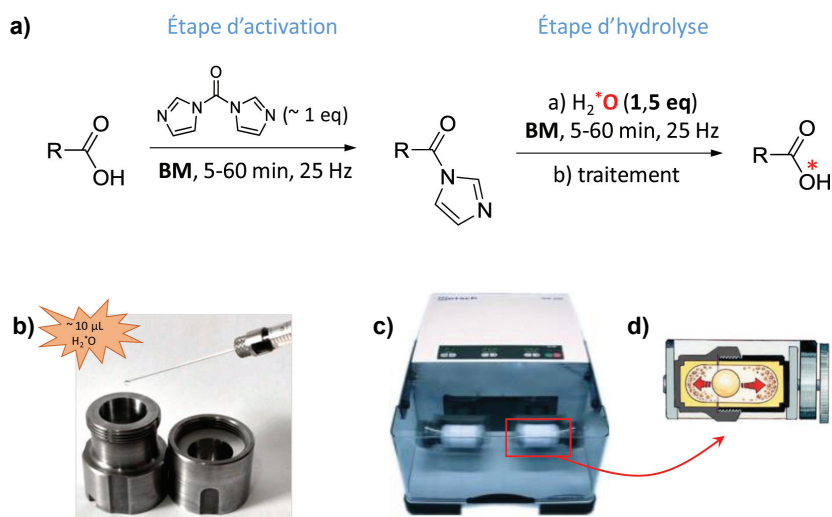


Figure 2 - a) Étapes du protocole d'enrichissement de fonctions acide carboxylique ( $\text{R-COOH}$ ). b) Illustration de la quantité typique d'eau enrichie engagée ( $\sim 10 \mu\text{L}$ ) pour marquer en  $^{17}\text{O}$  environ 60 mg d'ibuprofène. c) Photo d'un broyeur vibrant avec les deux réacteurs en mouvement. d) Schéma du mouvement d'une bille dans un broyeur à billes.

## Perspectives

Au vu des résultats présentés ci-dessus, la mécanochemie apparaît comme une approche particulièrement attractive pour l'enrichissement isotopique en oxygène – et notamment en  $^{17}\text{O}$ , qui est le plus coûteux. Outre les molécules possédant des fonctions acide carboxylique et les hydroxydes métalliques, nous avons déjà commencé à étendre les protocoles d'enrichissement à d'autres composés d'intérêt [5]. Le défi consiste dorénavant à développer une gamme de protocoles efficaces, originaux et peu coûteux, basés sur la mécano-synthèse, pour permettre l'accès à de nouveaux composés enrichis en  $^{17}\text{O}$ , et ainsi donner accès à des analyses RMN  $^{17}\text{O}$  inédites pour élucider la structure et la réactivité de nombreux systèmes.

[1] Numéro spécial « Danses avec les spins – La RMN en chimie », L. Emsley, S. Caldarelli, J.-N. Dumez (coord.), *L'Act. Chim.*, **2012**, 364-365.

[2] Theodorou V., Skobridis K., Alivertis D., Gerothanassis I.P., Synthetic methodologies in organic chemistry involving incorporation of  $^{17}\text{O}$  and  $^{18}\text{O}$  isotopes, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2014**, 57, p. 481.

[3] a) Ashbrook S.E., Smith M.E., Oxygen-17 NMR in inorganic materials, in *NMR of Quadrupolar Nuclei in Solid Materials*, R.E. Wasylshen, S.E. Ashbrook, S. Wimpreis (eds), Wiley-VCH, **2012**, p. 291; b) Wu G., Oxygen-17 NMR studies of organic and biological molecules, *ibid.*, p. 273; c) Gerothanassis I.P., Oxygen-17 NMR spectroscopy: basic principles and applications, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **2010**, 56, p. 95 (part I); 57, p. 1 (part II).

[4] James S.L. et al., Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, p. 413; Nun P. et al., Chimie sans solvant, *Techniques de l'Ingénieur*, **2008**, K 1220, p. 1.

[5] Métro T.-X., Gervais C., Martinez A., Bonhomme C., Laurencin D., Unleashing the potential of  $^{17}\text{O}$  NMR spectroscopy using mechanochemistry, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, p. 6803.

Cette fiche a été réalisée par **Danielle LAURENCIN**, chargée de recherche au CNRS à l'Institut Charles Gerhardt de Montpellier (danielle.laurencin@umontpellier.fr), et **Thomas-Xavier MÉTRO**, chargé de recherche au CNRS à l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (thomas-xavier.metro@umontpellier.fr).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre Foulon et Séverine Bléneau-Serdel (contact : bleneau@lactualitechimique.org). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur [www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11](http://www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11).