

# les startups de la chimie

## Des molécules-cages aux fibres extractantes et à la catalyse



**Date de création :** septembre 2014

**Implantation :** CEA Saclay

**Secteur d'activité :** dépollution, récupération de métaux stratégiques

**Technologie :** formulations permettant la capture de métaux en solution avec des niveaux de sélectivité variables

**Fondateurs :** Ekaterina Shilova, Pascal Viel, Vincent Huc

**Financement, subventions, crédits (principaux) :** Concours Mondial de l'Innovation (CMI) 2014 ; concours iLab pour les entreprises innovantes 2015 ; contrat de maturation auprès de la SATT Paris-Saclay (projet CYTER), 2015

**Produits :** fibres absorbantes

**Une ambition :** apporter des solutions aux problèmes de pollution et d'approvisionnement en ressources stratégiques

• [www.ajelis.com](http://www.ajelis.com)



**Date de création :** mars 2018

**Implantation :** Université de Paris-Sud

**Secteur d'activité :** catalyse

**Technologie :** supports macrocycliques pour de nouveaux catalyseurs hétérogènes

**Fondateurs :** Cyril Martini, Emmanuelle Schulz, Vincent Huc

**Financement, subventions, crédits (principaux) :** concours iLab pour les entreprises innovantes 2017

**Produits :** catalyseurs hétérogènes

**Une ambition :** développer de nouveaux outils pour une chimie plus verte

• [www.novecal.com](http://www.novecal.com)

La récupération de métaux à partir d'effluents liquides constitue à l'heure actuelle un enjeu majeur, qui fait l'objet de très nombreux travaux tant au niveau académique qu'industriel. Cet intérêt se justifie tout d'abord pour des raisons environnementales. En effet, la présence de métaux lourds en solution (Cu, Zn, Pb...) pose bien souvent de graves problèmes de santé publique, et leur élimination est donc essentielle. Mais à l'opposé, certains métaux en solution, loin d'être des déchets à éliminer, peuvent au contraire constituer une ressource précieuse. Ceci est par exemple le cas dans le domaine minier, où les techniques d'hydrométallurgie (traitement des métaux en solution aqueuse) occupent une place centrale. Cette même problématique se rencontre aussi dans le domaine du recyclage, où l'on va par exemple chercher à récupérer des ressources stratégiques (en particulier certains métaux rares) dans des déchets électroniques. Une catégorie particulière de molécules-cages, les calixarènes, s'avère prometteuse et a conduit à la création de deux startups, les sociétés AJELIS et NOVECAL.

### Des ions métalliques mis en cage

Dans les effluents à traiter, les métaux ciblés sont en général présents en concentrations faibles, et sont souvent accompagnés d'autres éléments de peu d'intérêt. Le plus souvent, ces autres éléments (qualifiés d'interférents) compliquent la récupération et la purification des métaux recherchés. Il est donc souhaitable que le procédé de récupération utilisé soit le plus sélectif possible vis-à-vis du métal ciblé. Dans un premier procédé dit d'« extraction liquide-liquide », la récupération du ou des métaux recherchés se fait au moyen de molécules organiques qui, en se liant avec lui (formation de complexes métalliques), vont en modifier les propriétés. Ceci permettra ensuite de transférer ce complexe métallique dans une phase organique. D'autres procédés utilisent des résines échangeuses d'ions. On emploie dans ce cas de faibles différences d'affinités entre les différents ions métalliques présents et un polymère solide pour permettre leur séparation. Bien qu'efficace et industrialisé de longue date, chacun de ces différents procédés présente des inconvénients.

En particulier, le niveau de sélectivité de la récupération du métal recherché est en général faible, ce qui impose la mise en place de plusieurs étages de séparation pour atteindre des niveaux de pureté suffisants. Ceci entraîne des coûts plus importants pour les procédés correspondants. Une voie de recherche active pour améliorer ce point consiste à utiliser des composés organiques de type « molécules-cages » comme agents de récupération des métaux. Ces composés permettent d'offrir à l'ion métallique que l'on souhaite récupérer un environnement précisément adapté à ses caractéristiques (en termes de taille, de nombre de plus proches voisins, de type de groupements en interaction directe, etc.). On observe alors une sélectivité considérablement améliorée par rapport aux autres ions métalliques présents qui n'ont pas les mêmes exigences. Une famille de molécules-cages, les calixarènes, est très bien adaptée à la capture d'ions métalliques en solution, et c'est vers ce type de molécules que nous nous sommes tournés.

Un autre inconvénient associé aux procédés d'extraction liquide-liquide est qu'ils utilisent des quantités importantes de solvants organiques, dont le recyclage ou l'élimination complexifient la mise en œuvre. Il serait alors souhaitable de pouvoir capter les métaux ciblés directement sur des supports solides.

Ces deux exigences – sélectivité améliorée et utilisation de supports solides – nous ont amené à développer de nouvelles familles de molécules-cages de type calixarènes, que nous avons spécifiquement adaptées à une utilisation sur des supports. Les résultats obtenus ont conduit au lancement de la startup AJELIS, qui commercialise des fibres extractantes pour les ions métalliques.

Nos recherches sur les calixarènes ont également conduit au lancement d'une deuxième startup, la société NOVECAL, qui utilise des calixarènes pour des applications différentes, dans le domaine de la catalyse.

## Les calixarènes

Les calixarènes sont des composés appartenant à la famille des macrocycles organiques. Ils sont constitués de sous-unités de type phénol, liées entre elles par des « ponts » méthylène  $-CH_2-$  (figure 1).

Ils sont généralement obtenus avec de très bons rendements, en une seule étape, par réaction entre le formaldéhyde et différents phénols [1-3]. Le paramétrage de leur synthèse permet d'obtenir différentes tailles de cycles de façon contrôlée. Cette réaction n'est pas sans rappeler celle conduisant à une famille de matières plastiques bien connue, les Bakélites®, et c'est

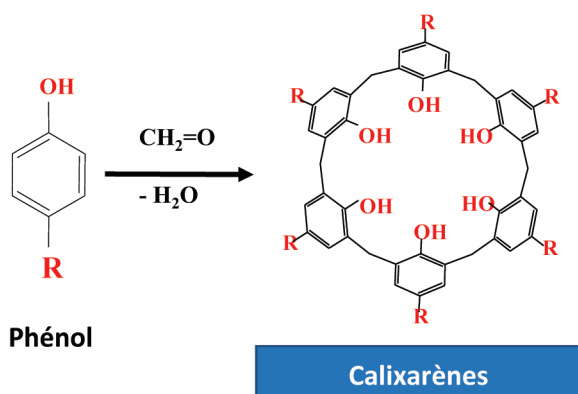


Figure 1 - Synthèse des calixarènes.

d'ailleurs dans ce contexte qu'ils furent découverts dans les années 1940 [4-5]. Leur chimie a été très développée à partir de la fin des années 1970, initialement sous l'impulsion du chimiste américain C.D. Gutsche [6].

Depuis lors, ces composés demeurent très étudiés du fait de leurs propriétés exceptionnelles, en particulier dans le domaine de la complexation d'ions [7-9] ou de petites molécules [6, 8, 10]. En effet, le diamètre des calixarènes peut être précisément « ajusté » à la taille de l'ion métallique à extraire. Par ailleurs, ces composés présentent de nombreux sites de fonctionnalisation, ce qui permet de moduler facilement le nombre et la nature des groupements qui vont être présentés à l'ion métallique à extraire. Enfin, ces possibilités de modulations/modifications permettent l'introduction de groupements d'accrochage autorisant leur immobilisation au sein de supports solides.

## Des calixarènes pour l'extraction du césium radioactif

C'est en 2010, sous l'impulsion du CEA (sites de Saclay et Marcoule), que nous avons commencé à étudier nos calixarènes sous l'angle de leurs propriétés de complexation. En effet, certains membres de la famille des calixarènes sont capables de fixer très sélectivement le césium, même en présence d'un gros excès d'ions chimiquement proches, tels que le sodium ou le potassium. On peut dès lors envisager l'utilisation de ces calixarènes pour la récupération sélective du césium [11-15]. Ceci rend ces calixarènes intéressants dans le domaine nucléaire. En effet, des isotopes radioactifs du césium (issus de la fission de l'uranium) sont des déchets courants et leur récupération en vue de leur stockage sûr constitue un enjeu important. Ces molécules ont de fait été très étudiées dans ce but par le CEA au cours des années 1990. Cette problématique du césium est particulièrement aiguë dans le contexte de l'accident nucléaire de Fukushima, qui conduit encore à l'heure actuelle à la libération massive d'isotopes radioactifs de cet élément dans l'environnement. Par ailleurs, des études de radiolyse conduites par le CEA dans les années 1990 ont montré que les calixarènes sont suffisamment résistants aux phénomènes de radiolyse pour que leur utilisation soit envisageable. La figure 2A présente un exemple de calixarène permettant la complexation sélective du césium. Une fois obtenus, ces calixarènes sont habituellement utilisés selon un procédé dit d'extraction liquide-liquide. En solution dans un solvant organique non miscible à l'eau, ils sont mis en contact avec la solution aqueuse contenant le césium. On observe alors un passage du césium vers la phase organique, le calixarène se comportant comme un extractant [15-16].

Il est toutefois possible d'envisager une deuxième méthode, plus simple, d'utilisation des molécules-cages : l'extraction solide-liquide (figure 2B).

Selon ce procédé, les calixarènes sont greffés à la surface d'un support solide à haute surface spécifique, par exemple des fibres. On fait alors circuler la solution aqueuse contenant le césium à travers ce matériau, ce qui se traduit par une fixation sélective du césium à sa surface. Le césium est ainsi directement extrait de la phase liquide et immobilisé sur la phase solide.

De mise en œuvre plus simple, ce procédé permet d'éviter le recours aux solvants organiques, et ainsi de limiter la production de déchets secondaires. Par contre, il est plus exigeant concernant la structure du calixarène utilisé. En effet,

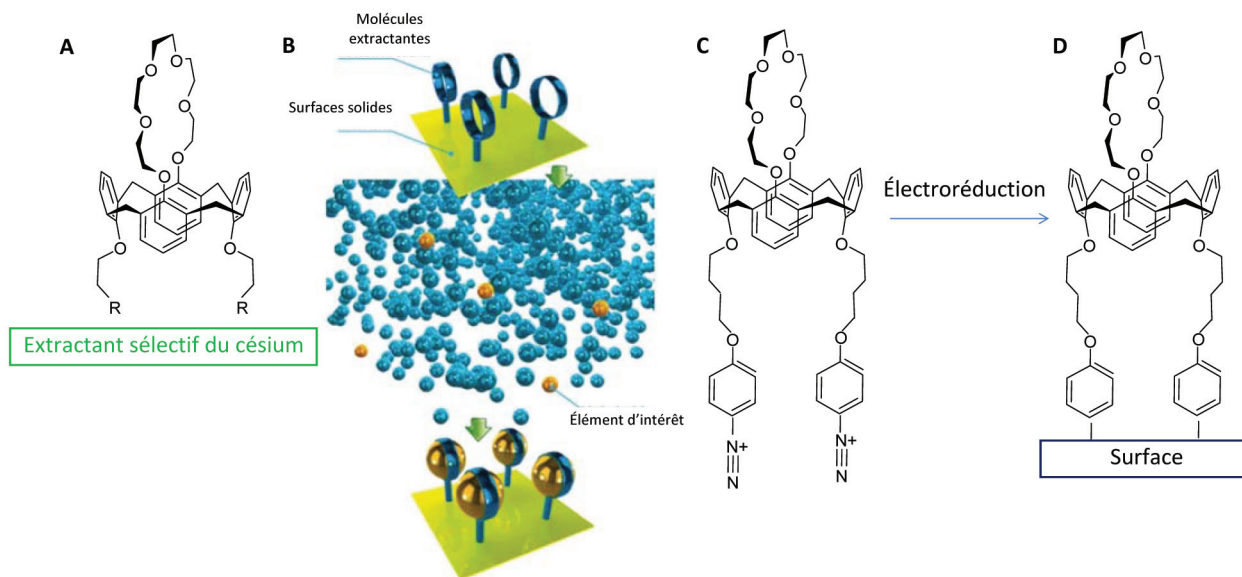


Figure 2 - Greffage de calixarènes sur supports solide : A) exemple de calixarène sélectif du césium ; B) principe du procédé d'extraction solide-liquide ; C) calixarène fonctionnalisé par des groupements diazonium ; D) greffage stable sur surfaces par électroréduction.

son immobilisation stable sur le support choisi impose d'y introduire des fonctions supplémentaires, pour empêcher sa désorption lors de son utilisation. Par ailleurs, cette immobilisation ne doit pas conduire à une modification des propriétés (perte des propriétés de complexation sélective).

Une première génération de calixarènes adaptés a été obtenue (figure 2C). Après avoir vérifié leur efficacité et leur sélectivité pour l'extraction du césium en conditions liquide-liquide, ces composés ont été greffés sur des surfaces, en collaboration étroite avec Pascal Viel (CEA de Saclay) et Ekaterina Shilova (figure 2D). Nous avons choisi de travailler sur des feutres de carbone, matériau à forte surface spécifique, peu coûteux et électriquement conducteur (figure 3A). La figure 3 présente une image MEB d'une fibre de carbone avant (figure 3B) et après (figure 3C) le greffage du film de calixarène. Des conditions optimisées conduisent à la formation d'un enrobage régulier et homogène en épaisseur du calixarène sur l'ensemble du matériau.

Ce matériau a ensuite été utilisé avec succès pour l'extraction du césium à partir de solutions aqueuses peu concentrées et fortement interférées par des concentrations au moins mille fois supérieures en sodium. Ainsi, le procédé de greffage électrochimique utilisé ne dénature pas la cavité macrocyclique, qui conserve ses propriétés de complexation sélective.

Ces résultats intéressants (et protégés par un brevet [17]) nous ont incité à développer plus avant notre procédé. En effet, la technique de greffage électrochimique utilisée jusqu'ici limite l'épaisseur des films de calixarènes déposés sur les surfaces à une dizaine de nanomètres. Par ailleurs, ce film est hydrophobe, ce qui limite le contact avec la solution aqueuse à quelques monocouches de calixarènes seulement. Ainsi, bien que performants et sélectifs, ces matériaux présentent une capacité d'extraction limitée, qui cantonne leur utilisation au traitement de solutions faiblement concentrées. Nous avons donc développé un nouveau procédé d'immobilisation de calixarènes sur surfaces, qui permet de lever les limitations précédentes (figure 4).

Les calixarènes (ou autres molécules-cages) sont fonctionnalisés par des groupements susceptibles de réagir avec des fonctions complémentaires présentes sur différents polymères hydrophiles. Ce couple de fonctions est choisi pour présenter

une réactivité modérée, ce qui permet de préparer des solutions calixarènes/polymères stables. Ces solutions (figure 4A) sont alors déposées sur les fibres choisies comme support (par exemple des feutres de carbone) par des techniques directement dérivées de celles utilisées à très grande échelle pour imprégner des tissus dans le domaine de l'industrie textile (trempage, foulardage...) (figure 4B).

Après élimination du solvant, une étape de traitement thermique permet d'activer la réaction entre les fonctions du calixarène et celles du polymère (qui sont mises directement en contact après ce séchage). Ceci conduit à une réticulation des chaînes de polymère par le calixarène : l'enrobage calixarène/polymère déposé autour des fibres devient totalement insoluble, ce qui permet de garantir son immobilisation parfaite quelle que soit la surface utilisée. Une représentation schématique de ce matériau réticulé est donnée sur la figure 4C. En fonction de la concentration de la solution calixarène/polymère initiale, ainsi que du nombre de cycles d'enrobage, il est possible de déposer sur les fibres-supports des revêtements d'épaisseur élevée. Par ailleurs, le polymère utilisé est choisi pour être hydrophile. Le revêtement déposé le sera donc aussi quelle que soit son épaisseur, ce qui permet à la solution aqueuse à traiter de diffuser dans tout le volume du revêtement. Toutes les molécules-cages sont donc accessibles et utilisables quelle que soit leur nature hydrophile ou hydrophobe. Ces revêtements ont été caractérisés par un ensemble très complet de techniques d'étude des surfaces (quelques exemples sont montrés sur la figure 4 p. 34). La microscopie optique (figure 4D) permet de vérifier l'homogénéité du dépôt sur les fibres. Une étude par microscopie électronique (figure 4E et F) permet d'en mesurer l'épaisseur. Ce nouveau matériau composite s'est avéré très efficace pour la capture du césium à partir de différents effluents, et ces travaux ont été protégés par un deuxième brevet [18]. Ces résultats nous ont incité à généraliser notre approche à d'autres cibles hors domaine nucléaire, telles que la récupération de métaux rares et de métaux stratégiques à partir de ressources diluées. Ces sources peuvent provenir par exemple du recyclage de déchets électroniques ou de résidus miniers faiblement concentrés et/ou interférés. Dans ces différents cas, la sélectivité de la récupération du métal-cible est essentielle.

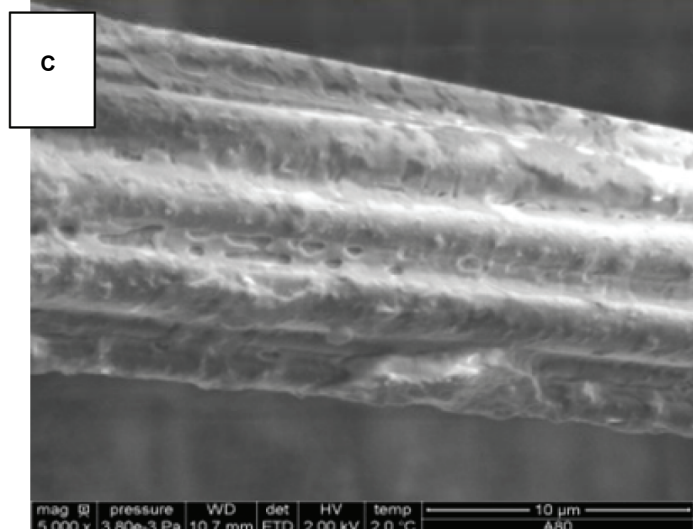
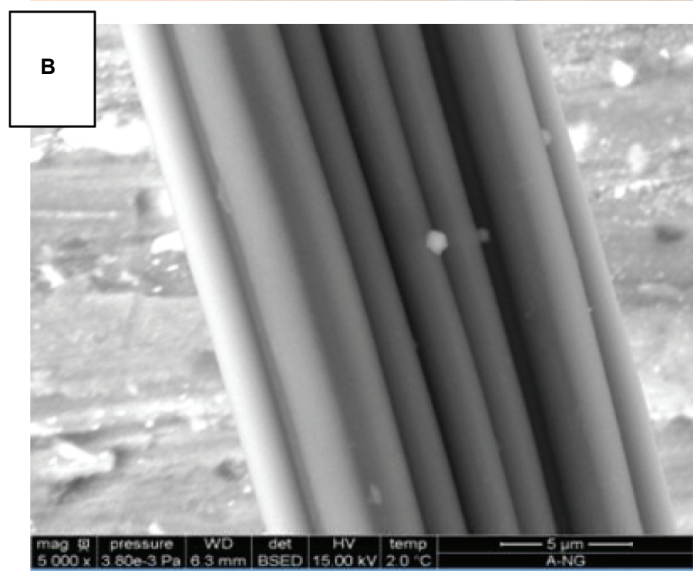


Figure 3 - Films minces de calixarènes déposés sur fibres : A) feutres de carbone vierges, utilisés comme support ; feutre de carbone avant (B) et après (C) le greffage des calixarènes.

### AJELIS et la récupération des métaux stratégiques

Nous avons tout d'abord décidé d'étendre notre approche à la récupération des terres rares, avec comme objectif leur extraction à partir des solutions issues du recyclage de déchets électroniques, ou de toutes autres solutions faiblement concentrées et/ou contenant des ions interférents. Pour ce faire, nous avons synthétisé un calixarène multifonctionnel, contenant des groupements phosphorés (aptés à capter les ions lanthanide en solution), et également fonctionnalisé par des groupements chlorés (figure 5A p. 34). Il est utilisé en co-solution avec la poly(4-vinylpyridine) (P4VP,

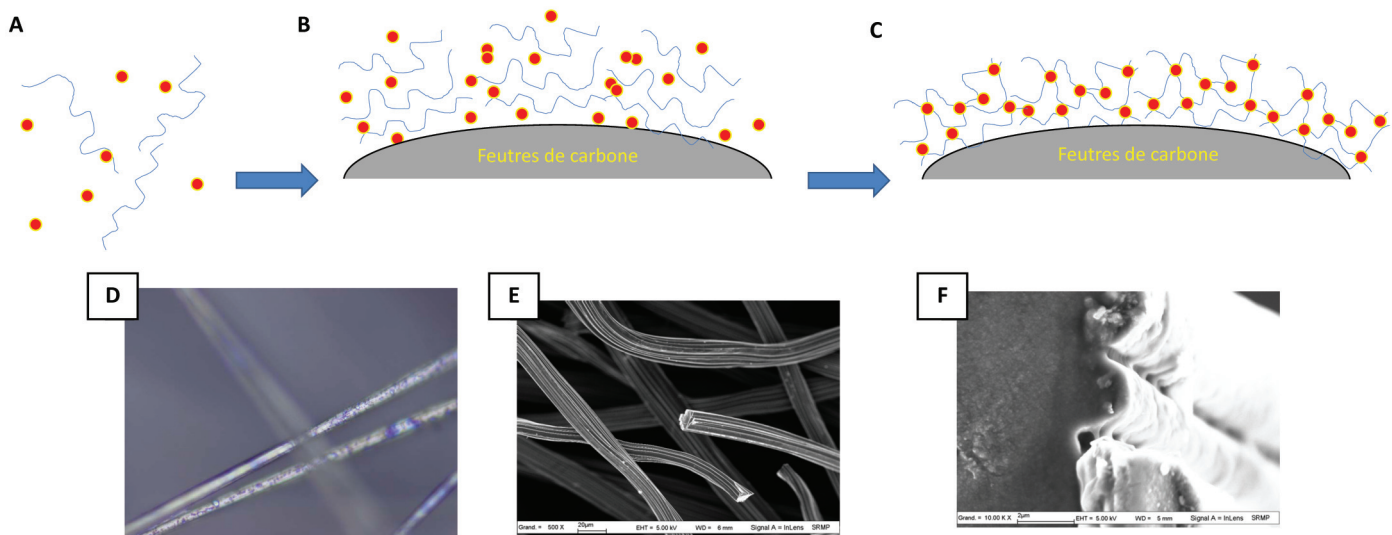
figure 4B). Après dépôt de ce mélange soluble sur la surface de feutres de carbone et séchage, une étape d'activation thermique permet de déclencher la quaternisation des groupements pyridine par les groupements chlorés (figure 5C). Ceci conduit à l'insolubilisation du calixarène sur la surface des feutres (figure 5D), tout en conférant un caractère polaire (hydrophile) à la matrice polymère.

Ce matériau composite s'est avéré capable de récupérer très efficacement les terres rares à partir de solutions aqueuses diluées. Là encore, ceci montre que le calixarène utilisé conserve ses propriétés complexantes une fois immobilisé sur une surface.

Ainsi, les différentes familles de matériaux qui viennent d'être brièvement présentées permettent d'apporter des solutions pertinentes à plusieurs problématiques industrielles importantes dans les domaines de la dépollution et de la récupération de métaux stratégiques. C'est sur cette base que nous – Pascal Viel, Ekaterina Shilova (ayant développé ces matériaux dans le cadre de son postdoctorat) et Vincent Huc – avons décidé de nous lancer dans l'aventure entrepreneuriale, en créant la société AJELIS en septembre 2014.

Nous avons été encouragés dans cette voie par l'attribution du prix du Concours Mondial de l'Innovation (Innovation 2030), que nous avons obtenu en juillet 2014 pour les travaux précédents. Un deuxième encouragement fort a été le prix du concours iLab pour les entreprises innovantes, remporté par AJELIS en 2015.

La création d'AJELIS a été encouragée par l'Université de Paris-Sud et le CNRS, ainsi que par « l'écosystème » très favorable du plateau de Saclay. En effet, plusieurs sources de financement cohérentes y ont été instituées ces dernières années, permettant d'aborder progressivement les différentes étapes, allant des travaux de recherche en laboratoire jusqu'à la mise sur le marché. On peut tout d'abord citer les appels à projet « valorisation », portés par les différents LabEx (Palm, NanoSaclay, etc.). Ils nous ont permis d'apporter une première preuve de concept de la pertinence technologique de nos matériaux. Nous avons ensuite bénéficié des appels à projet « prématuration », portés par l'IdEx Paris-Saclay, qui, outre la poursuite du développement technologique, nous ont permis d'aller plus loin en abordant les questions de pertinence économique. Enfin, nous avons bénéficié d'un financement de type « maturation » grâce à la SATT Paris-Saclay (projet CYTER, 2015-2017). Le projet CYTER nous a permis d'une part de monter en échelle en ce qui concerne la production de grandes quantités de feutres de carbone enrobés par des compositions extractantes et, d'autre part, de beaucoup progresser en ce qui concerne les techniques d'immobilisation des molécules-cages à la surface de différents matériaux solides. Enfin, une nouvelle famille d'extractants des lanthanides a été obtenue (stage postdoctoral de Guillaume Gros [19]) (un exemple est représenté sur la figure 6A p. 34). Testée en extraction liquide-liquide, cette molécule n'extrait pas de la même façon tous les lanthanides, et montre une préférence intéressante pour les terres rares lourdes [19] (figure 6C). Plus généralement, la stratégie de synthèse utilisée, simple et peu coûteuse, permet de faire varier la taille de la cavité ainsi que sa symétrie, et l'on peut ainsi, au sein de cette même famille, moduler les caractéristiques extractantes. Outre leur accompagnement financier, ces différents organismes nous ont également offert un coaching nous permettant de faire la transition d'un profil purement académique vers une « double culture » intégrant les aspects économiques (marchés, chaîne de valeur, finance, etc.). En parallèle, la société



● Molécules-cages (calixarènes)

~ Polymère hydrophile

Figure 4 - Dépôt de films épais de composites calixarènes/polymères hydrophiles sur une surface : A) solution calixarène/polymère ; B) enrobage de feutres de carbone par la solution précédente ; C) réticulation thermique de l'enrobage précédent ; caractérisation des films enrobés précédents par microscopie optique (D) et électronique (E et F).

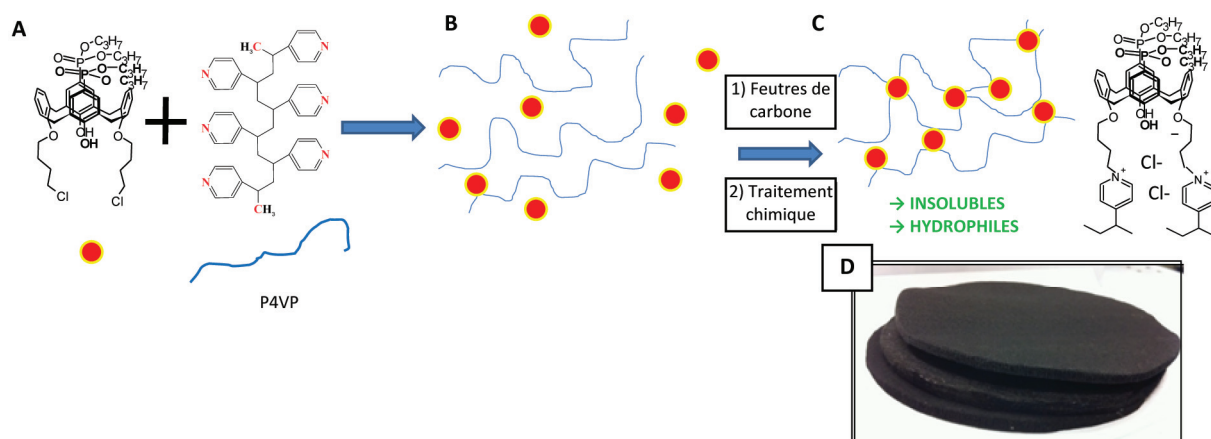


Figure 5 - Composite calixarène/polymère pour l'extraction des terres rares : A) calixarène multifonctionnel ; B) solution calixarène/polymère ; C) enrobage de feutres de carbone par la solution précédente et quaternisation des groupements pyridine ; D) matériau composite final.

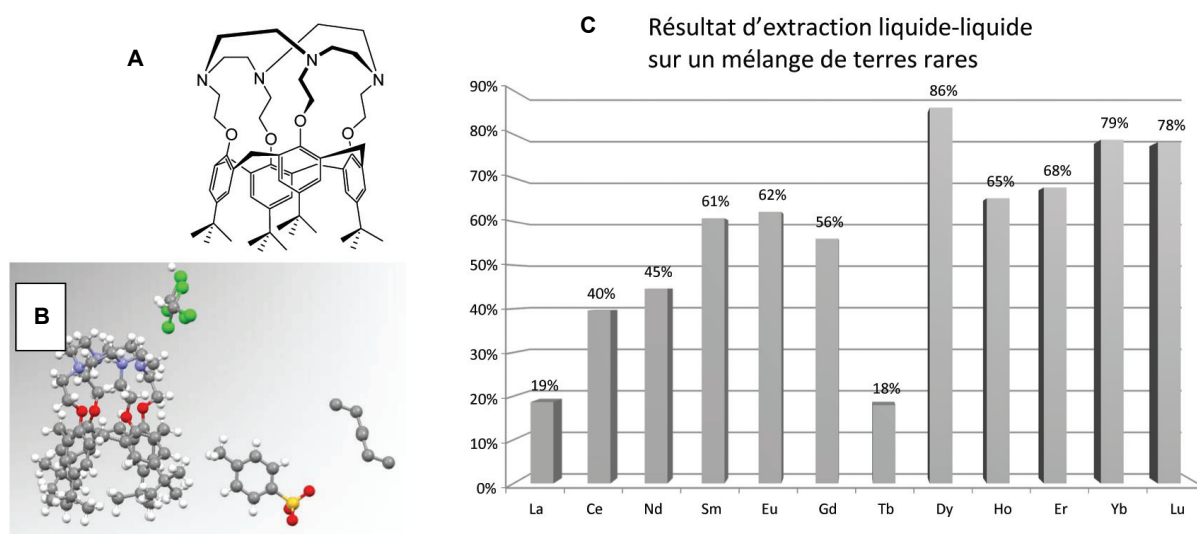


Figure 6 - Calixarène pour l'extraction des terres rares : A) calixarène structure ; B) structure par diffraction des rayons X ; C) comparaison de l'extraction des terres rares présentes en mélange.

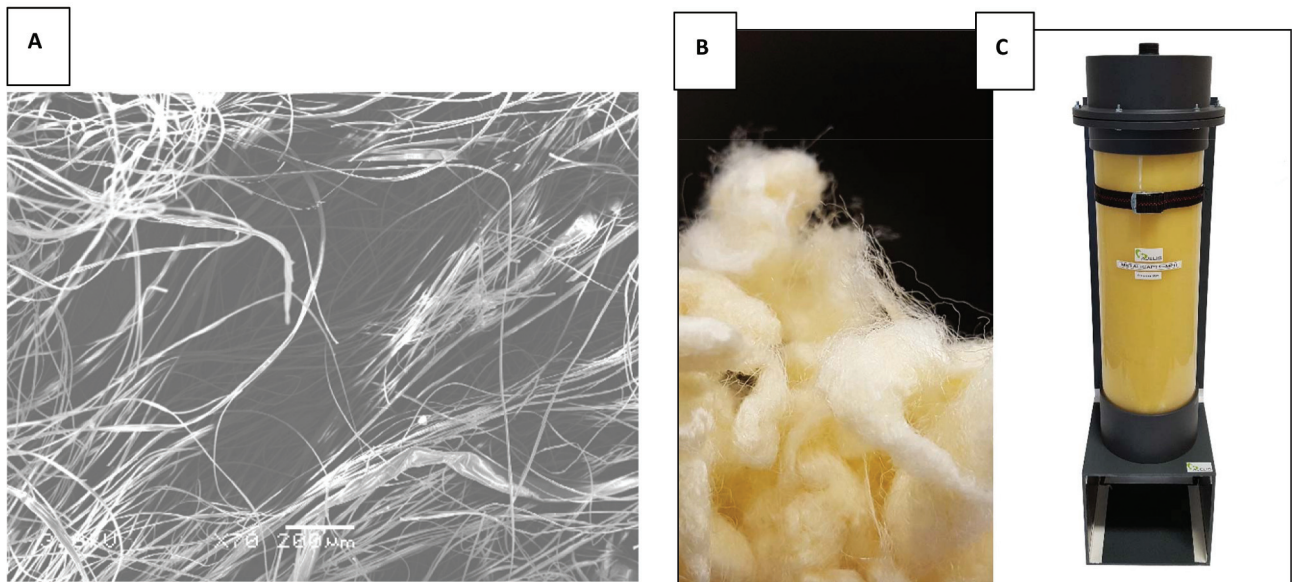


Figure 7 - Fibres extractantes non supportées : A) étude par microscopie électronique ; B) fibres en vrac ; C) fibres chargées en colonne.

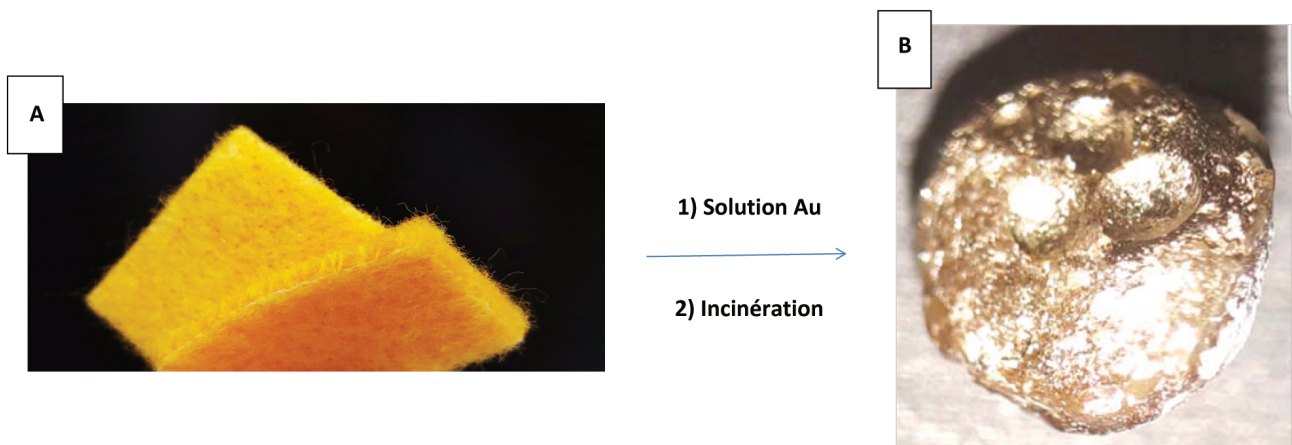


Figure 8 - Récupération de l'or contenu à faible concentration dans des effluents de fin d'électrolyse : A) fibres extractantes spécifiques de l'or ; B) récupération de l'or capté au sein des matériaux précédents par incinération.

AJELIS a bénéficié d'un accompagnement par l'incubateur IncubAlliance (à Orsay), et par HEC, au travers de la formation « Challenge + ».

Depuis sa création, AJELIS a également développé de nouvelles générations de fibres captant les métaux, présentant une capacité de capture encore augmentée par rapport aux générations précédentes (figure 7A et B). Ces nouvelles fibres, commercialisées sous la marque METALICAPT®, sont suffisamment résistantes mécaniquement pour pouvoir être utilisées en colonnes, au travers desquelles on fait circuler la solution à traiter (figure 7C). Certaines de ces fibres ont été adaptées à la récupération de l'or contenu dans des déchets électroniques. Les filières de récupération déjà existantes utilisent en général une dissolution de l'or par différents procédés (cyanuration, eau régale, etc.). L'or métallique est alors récupéré par électrolyse de ces solutions. Toutefois, cette technique électrolytique ne permet pas de récupérer la totalité de l'or contenu dans la solution, du fait de la présence d'une forte charge ionique. Par ailleurs, les solutions contiennent également d'autres complexes métalliques (Cu, Ni...) susceptibles d'interférer avec le processus de récupération.

AJELIS a donc développé plusieurs familles de matériaux permettant de capter efficacement les dernières traces d'or inaccessibles à la récupération électrolytique. Un de ces matériaux est présenté sur la figure 8A.

Ces fibres-supports ayant été choisies pour être combustibles, une étape finale d'incinération permet de récupérer directement les métaux précieux (figure 8B). Ce matériau est actuellement en phase de test chez plusieurs industriels.

### Des fibres extractantes pour la dépollution

Les différentes familles de fibres extractantes proposées par AJELIS peuvent également être utilisées pour une récupération à large spectre d'autres types de métaux. Parmi ceux-ci, des polluants tels que le plomb, le nickel, le cuivre, le zinc, etc. sont en effet couramment rencontrés dans l'industrie, et leur élimination des eaux de rejets est essentielle. À l'heure actuelle, AJELIS installe des colonnes filtrantes garnies de fibres extractantes, permettant de capter très efficacement et rapidement l'ensemble des métaux lourds pouvant être présents dans des effluents liquides.

Par rapport à d'autres absorbants tels que les résines échangeuses d'ions, les fibres AJELIS, du fait de leur rapport surface/volume très favorable (figure 9A), présentent des cinétiques d'absorption (et de désorption) des ions métalliques beaucoup plus rapides. Pour la même raison, elles sont aussi plus capacitatives, l'ensemble du matériau étant utilisable pour la capture des ions. Les deux points précédents permettent

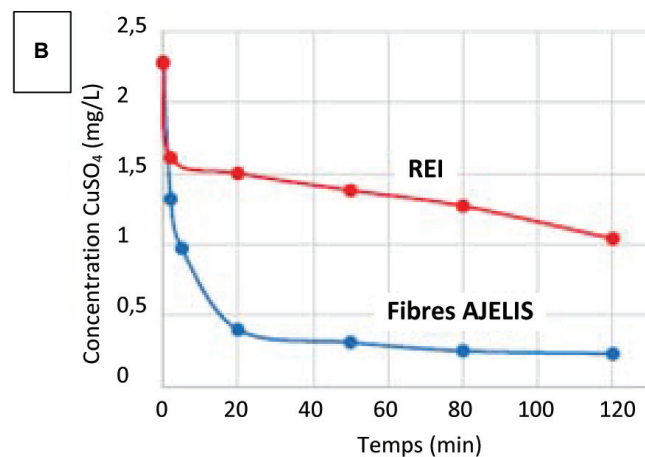
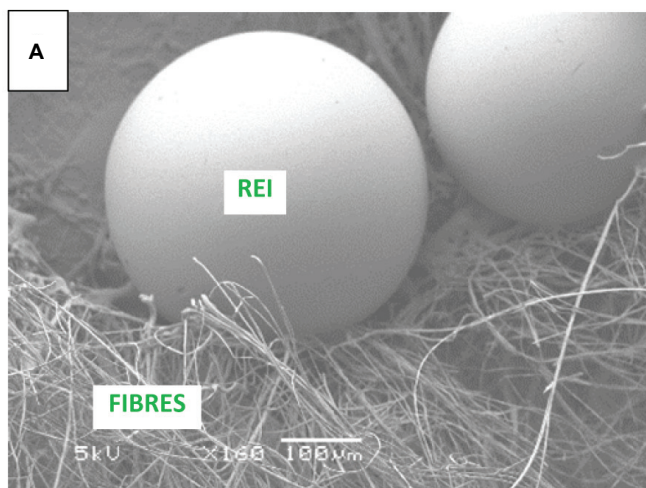


Figure 9 - Comparaison entre les fibres AJELIS et les résines échangeuses d'ions (REI) : A) étude par microscopie électronique ; B) cinétique comparée d'abaissement de la concentration en cuivre ( $\text{CuSO}_4$ ).

aussi à nos fibres d'atteindre des niveaux de métaux résiduels beaucoup plus faibles (figure 9B).

Actuellement, la société AJELIS commercialise une gamme complète de fibres adsorbantes pour les métaux, avec des niveaux de sélectivité ajustables en fonction des demandes des clients. Des colonnes AJELIS de traitement d'eaux polluées par des métaux sont en place chez différents acteurs, depuis des ateliers de traitement de surface et de métallisation jusqu'aux industriels concernés par le traitement des eaux.

AJELIS développe également des applications de ces fibres aux techniques de synthèse organique et à la chromatographie. Ces fibres échangeuses d'ions peuvent être utilisées en tant que catalyseur acide immobilisé, pour la purification de molécules antibiotiques nécessitant un pH doux ou pour l'extraction et la purification des protéines.

### L'exploration de nouveaux calixarènes

En parallèle des travaux précédents, nous continuons également à développer des recherches de nature plus fondamentale sur les calixarènes. Ces études nous ont conduit à développer depuis plusieurs années une nouvelle famille de calixarènes : les *p*-(benzyloxy)calixarènes (figure 10). À partir d'un produit commercial et peu coûteux (le *p*-(benzyloxy)phénol, figure 10A), nous avons mis au point la synthèse à grande échelle (500 g) d'une large gamme de ces calixarènes, avec différentes tailles de cycles et différentes fonctionnalisations. Ces résultats ont été protégés par un brevet [20].

Les *p*-(benzyloxy)calixarènes (voir exemple d'un *p*-(benzyloxy)calix[8]arène figure 10B) présentent la particularité de comporter un groupement benzyloxy en position dite « para » par rapport au groupement hydroxyle. Après fonctionnalisation des groupements OH initiaux du calixarène (figure 10C), ce groupement présente l'intérêt de pouvoir aisément conduire à de nouvelles fonctions phénol, utilisables pour l'introduction de nouveaux groupements (figure 10D). Une telle fonctionnalisation des deux « faces » du calixarène est possible, mais plus complexe à réaliser sur les calixarènes classiques.

Ces études nous ont également conduits à la découverte d'une toute nouvelle famille de macrocycles, sans équivalents jusqu'ici : les calixarènes géants. Ces calixarènes comportent un nombre de motifs phénoliques beaucoup plus grand que ce qui avait été décrit jusqu'ici, pouvant atteindre la centaine (figure 11).

Ils ont été complètement caractérisés en utilisant à la fois les techniques de la chimie moléculaire et celles de la chimie macromoléculaire. Ces résultats, protégés par trois brevets [21-23], viennent d'être publiés dans la revue *Nature Communication* [24].

Outre leur intérêt premier sur le plan fondamental, ces nouvelles familles de calixarènes ouvrent des perspectives intéressantes dans des domaines tels que la vectorisation, l'encapsulation ou le support de métaux. C'est cette dernière application qui est plus particulièrement développée au sein de notre équipe.

### NOVECAL : des calixarènes pour la catalyse

À partir d'un *p*-(benzyloxy)calix[8]arène, des complexes multimétalliques comportant huit atomes de palladium ont été obtenus (voir un exemple figure 12A) [25]. Ces complexes ont été complètement caractérisés par les techniques habituelles de la chimie moléculaire (RMN, IR...). La structure de l'un d'entre eux a pu être confirmée par diffraction des rayons X sur monocristal (figure 12B).

Ces complexes multimétalliques ont été testés en tant que catalyseurs de la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura. Malheureusement, ils se sont avérés peu réactifs dans des solvants permettant d'obtenir leur solubilisation complète, c'est-à-dire en conditions de catalyse homogène. Par contre, utilisés dans des non-solvants (alcools), c'est-à-dire dans des conditions hétérogènes, ils ont démontré une réactivité intéressante, comparable dans certains cas aux catalyseurs homogènes commerciaux [25]. Une activité catalytique importante a même été observée dans l'eau (figure 12C).

Une autre caractéristique intéressante de ces catalyseurs est le faible relargage de métal observé dans les produits finaux. Une analyse du palladium montre des teneurs dans les produits de réaction comprises entre 1 et 20 ppm. Ainsi, cette nouvelle famille de catalyseurs supportés sur des calixarènes combine les performances de la catalyse homogène avec les avantages de la catalyse hétérogène : élimination du catalyseur par simple filtration et faible leaching en métal<sup>(1)</sup>. Cette combinaison de caractéristiques rend ces catalyseurs très intéressants pour l'industrie pharmaceutique. En effet, les industriels de ce secteur sont tenus de respecter des normes très strictes concernant les teneurs en métaux dans les produits finaux (inférieures à quelques ppm). Ceci est habituellement

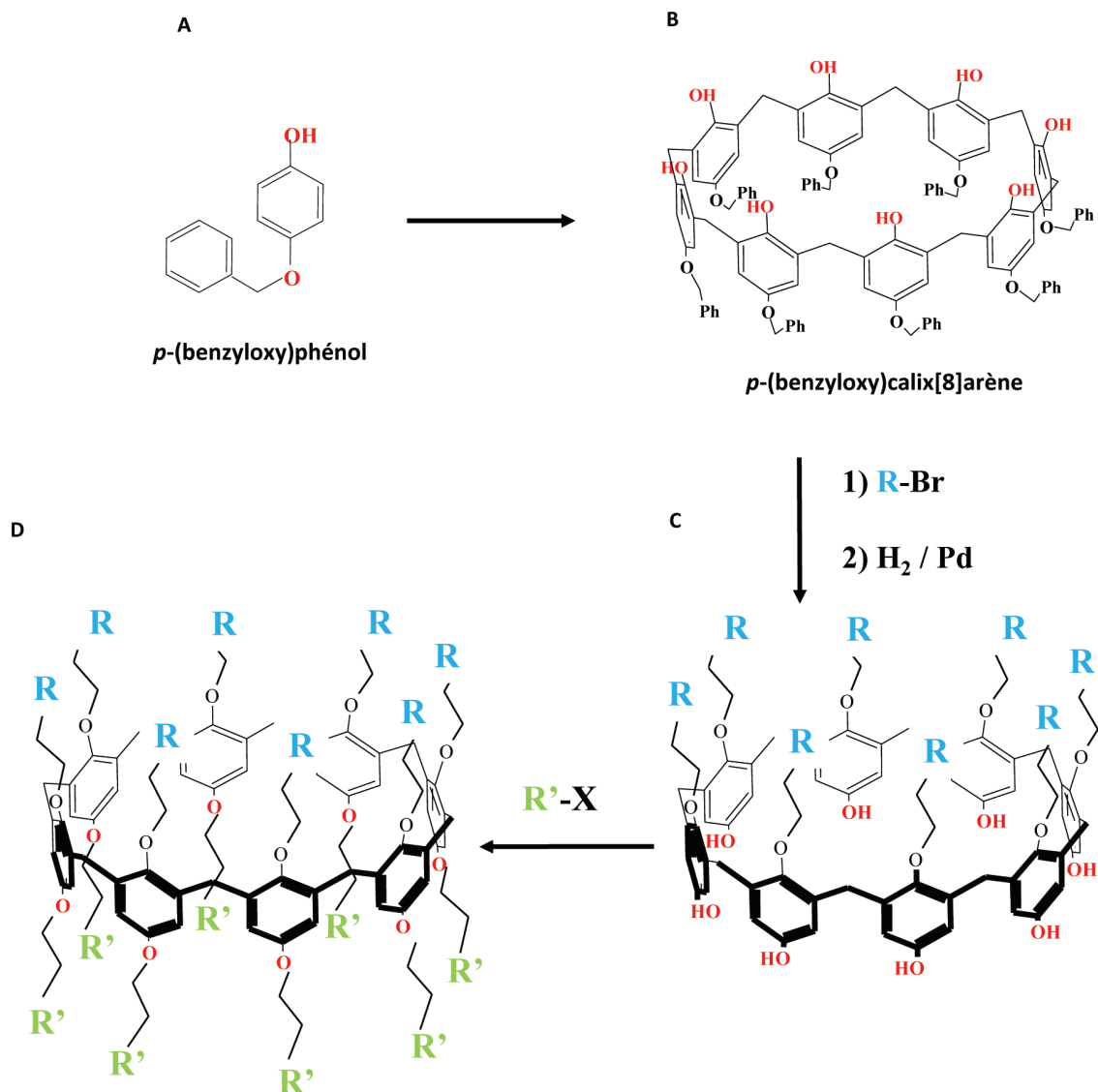


Figure 10 - Les *p*-(benzyloxy)calixarènes, une plateforme aisément fonctionnalisable.

obtenu soit avec un système d'élimination des métaux résiduels (utilisation de catalyseurs homogènes), soit en utilisant des catalyseurs hétérogènes. Ces deux solutions présentent toutefois des inconvénients : la première conduit à complexifier les procédés, la deuxième oblige à utiliser davantage de catalyseurs (donc de métaux nobles, coûteux) pour compenser la moindre réactivité généralement observée avec les catalyseurs hétérogènes. De plus, les catalyseurs hétérogènes présentent parfois des teneurs en métaux variables d'un lot à un autre, ce qui est rédhibitoire dans l'industrie pharmaceutique où une stricte reproductibilité est essentielle.

À l'opposé, nos catalyseurs supportés sur des calixarènes étant au départ préparés et caractérisés comme des objets moléculaires classiques, les synthèses sont parfaitement reproductibles, et donc leur teneur en métaux d'un lot à l'autre également.

L'utilisation de calixarènes comme supports a également été généralisée à des complexes de cobalt [26] et de rhodium, avec les mêmes caractéristiques bénéfiques : produits bien caractérisés et teneurs en métaux reproductibles, réactivité élevée en conditions hétérogènes, faible leaching.

Ces résultats (protégés par un brevet [27]) démontrent la pertinence des supports de type calixarènes pour l'industrie. Tout ceci nous a conduits – Cyril Martini, anciennement postdoctorant sur ce sujet, Emmanuelle Schulz et Vincent

Huc – à nous lancer dans l'aventure entrepreneuriale en créant la startup NOVECAL en mars 2018.

La société NOVECAL, présidée par Cyril Martini, commercialise une nouvelle génération de catalyseurs hétérogènes, basés sur des calixarènes. Elle offre également la possibilité d'« hétérogénéiser » par greffage sur des calixarènes des catalyseurs plus spécifiques déjà utilisés par les industriels. Elle propose également à la commercialisation les nouvelles familles de calixarènes qui sont à la base de notre activité.

Comme dans le cas de la société AJELIS, le lancement de NOVECAL est le fruit d'un long travail de maturation, à la fois scientifique et technologique, mais aussi humaine. Dans cette nouvelle aventure, nous avons été aidés encore une fois par l'environnement très favorable du plateau de Saclay, en particulier par l'Université de Paris-Sud et le CNRS. Nous avons ainsi pu trouver les financements qui nous ont permis de lever successivement les différents verrous scientifiques et technologiques, tout en mûrissant progressivement la dimension économique de notre projet (études de marché, coaching...). Un élément essentiel de ce parcours a été l'octroi d'un contrat de maturation par la SATT Paris-Saclay (projet « NOVECAL »), qui nous a permis de finaliser le développement de nos catalyseurs et d'optimiser la montée en échelle de leur production. Nous avons pour cela bénéficié du concours d'Ibrahim Abdellah, qui a joué un rôle essentiel dans ce processus.



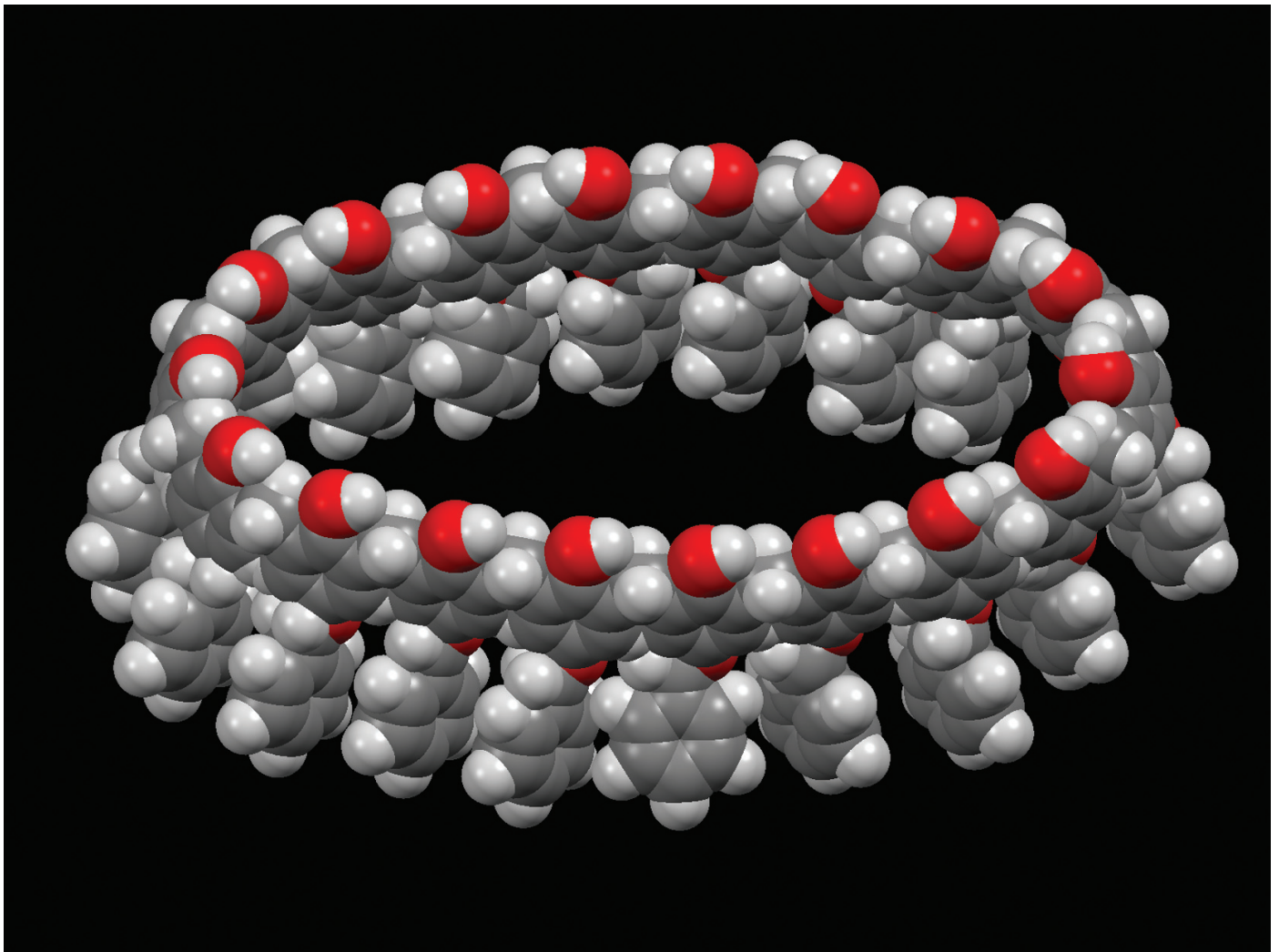


Figure 11 - Exemple de calixarène géant.

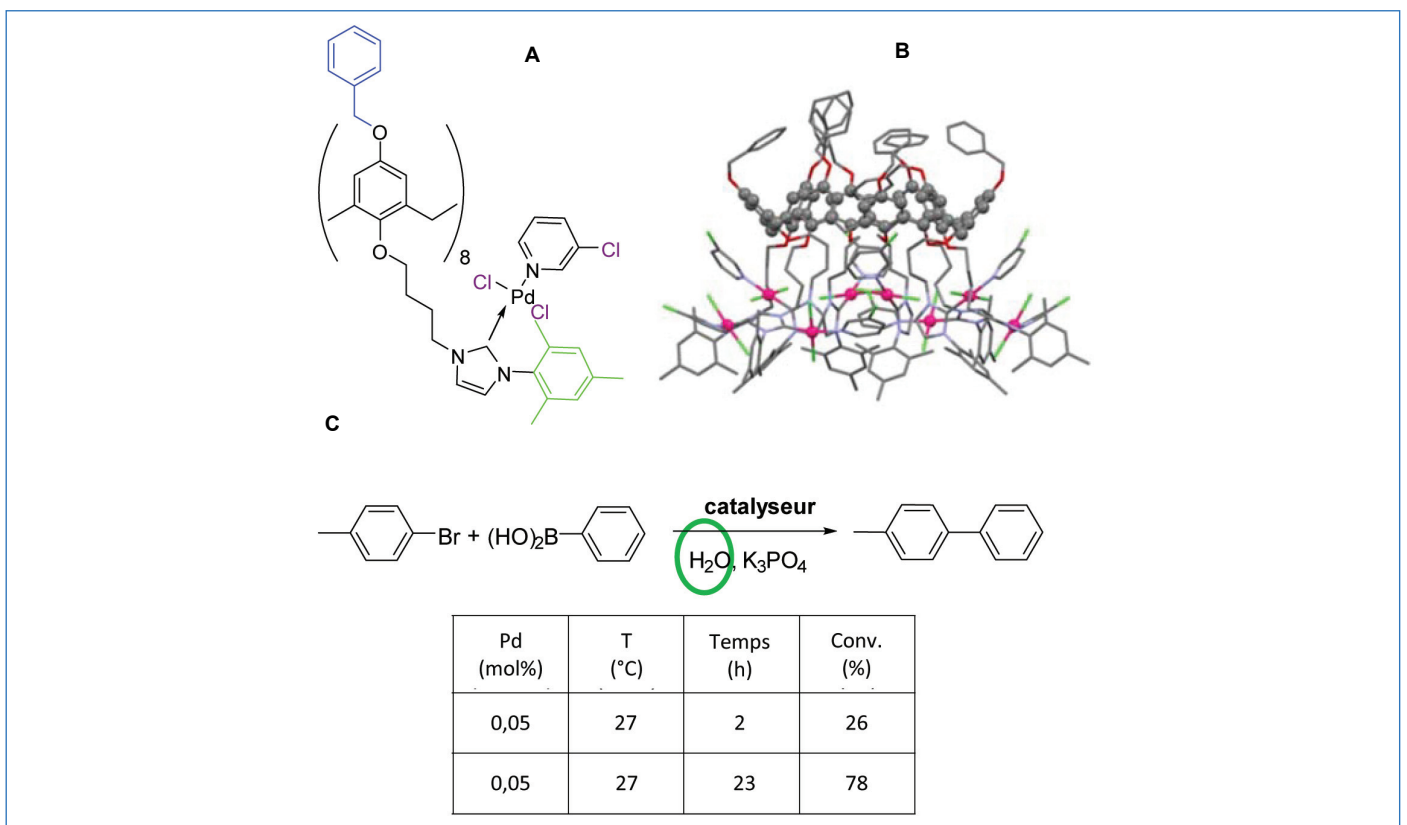


Figure 12 - Structure et utilisation d'un *p*-(benzyloxy)calix[8]arène comme support pour des catalyseurs au palladium (conv. : conversion, mesure de la quantité de produits de départ transformés en produits attendus).

NOVECAL a également remporté le concours iLab pour les entreprises innovantes en 2017, un encouragement fort à persévérer dans cette voie.

La société NOVECAL est en contact avec de grands acteurs de l'industrie pharmaceutique, qui montrent un grand intérêt pour ces nouveaux catalyseurs hétérogènes.

Nul doute qu'à l'avenir, les calixarènes nous réserveront d'autres surprises...

Des travaux de recherche très fondamentaux sur les calixarènes, menés depuis plusieurs années au laboratoire, ont conduit au lancement de deux startups, dans des domaines très différents en termes de marchés et d'applications. Dans les deux cas, il s'agit du résultat d'une évolution progressive, à la fois scientifique, technique et humaine, portée par l'environnement favorable du campus Paris-Saclay. Ceci démontre (est-ce encore nécessaire ?) que la frontière entre recherche fondamentale et recherche appliquée est ténue.

(1) Le *leaching en métal* correspond à la quantité de métal catalytiquement actif (le palladium dans ce cas) qui « passe » dans le produit de réaction. Cette quantité doit être la plus faible possible, pour éviter les problèmes de toxicité associés aux métaux lourds.

[1] Gutsche C.D., Dhawan B., Leonis M., Stewart D., *p-tert-Butylcalix[6]arene*, *Org. Synth.*, **1989**, 68, p. 238.

[2] Gutsche C.D., Iqbal M., *p-tert-Butylcalix[4]arene*, *Org. Synth.*, **1989**, 68, p. 234.

[3] Gutsche C.D., Dhawan B., Chen S.I., Calixarenes 19. Studies of the formation of calixarenes via condensation of *p*-alkylphenols and formaldehyde, *Makromol. Chem.*, **1987**, 188, p. 921.

[4] Zinke A., Ziegler E., Zur Kenntnis des Härtingsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, VII. Mitteilung, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1941**, B74, p. 1729.

[5] Zinke A., Ziegler E., Zur Kenntnis des Härtingsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, X. Mitteilung, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1944**, 77, p. 264.

[6] Gutsche D., *Calixarenes: an introduction*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2008**.

[7] Danil de Namor A.F., Cleverley R.M., Zapata-Ormachea M.L., Thermodynamics of calixarene chemistry, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, p. 2495.

[8] Mandolini L., Ungaro R., *Calixarenes in Action*, Imperial College Press, Londres, **2000**.

[9] Alexandratos S.D., Natesan S., Coordination chemistry of phosphorylated calixarenes and their application to separations science, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2000**, 39, p. 3998.

[10] *Calixarenes in the Nanoworld*, J. Vicens, J. Harrowfield (eds), Springer, **2006**.

[11] Ungaro R., Casnati A., Ugozzoli F., Pochini A., Dozol J.F., Hill C., Rouquette H., 1,3-Dialkoxycalix[4]arene-crowns-6 in 1,3-alternate conformation: cesium-selective ligands that exploit cation-arene interactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1994**, 33, p. 1506.

[12] Casnati A., Pochini A., Ungaro R., Ugozzoli F., Arnaud F., Fanni S., Schwing M.-J., Egberink R.J.M., Jong F.D., Reinhoudt D.N., Synthesis, complexation, and membrane transport studies of 1,3-alternate calix[4]arene-crown-6 conformers: a new class of cesium selective ionophores, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, p. 2767.

[13] Asfari Z., Vicens J., Les calixarènes : de la Bakélite aux édifices supramoléculaires, *L'Act. Chim.*, janv.-fév. **1995**, p. 10.

[14] Dozol J.F., Simon N., Lamare V., Rouquette H., Eymard S., Tournois B., Marc D.D., Macias R.M., Solution for Cs removal from high-salinity acidic or alkaline liquid waste: the crown calix[4]arenes, *Sep. Sci. Technol.*, **1999**, 34, p. 877.

[15] Leonard R.A., Conner C., Liberatore M.W., Sedlet J., Aase S.B., Vandegriff G.F., Delmau L.H., Bonnesen P.V., Moyer B.A., Development of a solvent extraction process for cesium removal from SRS tank waste, *Sep. Sci. Technol.*, **2001**, 36, p. 743.

[16] Xu C., Wang J., Chen J., Solvent extraction of strontium and cesium: a review of recent progress, *Solvent Extr. Ion Exc.*, **2012**, 30, p. 623.

[17] Shilova E., Viel P., Huc V., Barre Y., Solid-liquid process for extraction of radionuclides from waste solutions, WO 2013124831 A2 2013082, **2012**.

[18] Huc V., Viel P., Shilova E., Novel complexes for the separation of cations, WO 2015150588 A1 20151008, **2015**.

[19] Gros G., Huc V., Cryptands à base de calix[4]arènes associés à un macrocycle azoté et leur utilisation pour l'extraction sélective de métaux stratégiques, FR1759523, **2017**.

[20] Martini C., Huc V., Process for high-yield preparation of *p*-(R)calix[9-20]arenes, WO 2013088056 A1, **2012**.

[21] Martini C., Huc V., Procédé de préparation à hauts rendements de *p*-(R)calix[9-20]arènes, FR14/51660A, **2014**.

[22] Martini C., Huc V., Method for the high-yield production of giant *p*-(R)calixarenes, WO 2014033407 A1, **2012**.

[23] Martini C., Huc V., Method for the high-yield production of *p*-(R-oxo)calix[9-20]arenes, WO 2014033406 A1, **2012**.

[24] Guérineau V., Rollet M., Viel S., Lepoittevin B., Costa L., Saint-Agnet P., Laurent R., Roger P., Gigmes D., Martini C., Huc V., The synthesis and characterization of giant calixarenes, *Nat. Commun.*, **2019**, 10, p. 113.

[25] Abdellah I., Kasongo P., Labattut A., Guillot R., Schulz E., Martini C., Huc V., Benzyloxy-calix[8]arene: a new valuable support for NHC palladium complexes in C-C Suzuki-Miyaura couplings, *Dalton Trans.*, **2018**, 47, p. 13843.

[26] Abdellah I., Martini C., Santos A.D., Dragoë D., Guérineau V., Huc V., Schulz E., Calix[8]arene as new platform for cobalt-salen complexes immobilization and use in hydrolytic kinetic resolution of epoxides, *Chem. Cat. Chem.*, **2018**, 10, p. 4761.

[27] Martini C., Abdellah I., Huc V., Catalyseurs supportés cycliques, FR16/60471, **2016**.

**Ekaterina SHILOVA**, présidente et cofondatrice d'AJELIS, **Pascal VIEL** (IRAMIS/NIMBE/LICSEN, CEA Saclay), cofondateur d'AJELIS, **Guillaume GROS** (ICMMO, UMR CNRS 8182, Université de Paris-Sud, Université Paris-Saclay), **Cyril MARTINI**, président et cofondateur de NOVECAL, **Emmanuelle SCHULZ**, cofondatrice de NOVECAL (ICMMO), **Ibrahim ABDELLAH** (ICMMO), et **Vincent HUC\*** (ICMMO), cofondateur d'AJELIS et de NOVECAL.

Découvrez le portrait de Vincent Huc dans les « Témoignages de chimistes » de la Société Chimique de France : Comment naît une startup ?, [www.youtube.com/watch?v=lhuTMxZEglo](http://www.youtube.com/watch?v=lhuTMxZEglo)

\* Institut de chimie moléculaire et des matériaux d'Orsay (ICMMO), Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, UMR CNRS 8182.

Courriel : [vincent.huc@u-psud.fr](mailto:vincent.huc@u-psud.fr)

