



Colloque

« De la recherche à l'enseignement »

s a m e d i 1 0 s e p t e m b r e 2 0 1 1

1 0 h - 1 7 h 3 0

Ecole Supérieure de Physique et Chimie de la Ville de Paris (ESPCI)
10, rue Vauquelin - 75005 Paris
(métro Monge, RER B Luxembourg)

Gérard Férey

Médaille d'or 2010 du CNRS
Membre de l'Académie des Sciences
Institut Lavoisier, Université de Versailles

*De l'intéressant à l'utile : l'apport des solides poreux
hybrides à la société*

Janine Cossy

Grand Prix Le Bel 2009 de la SCF
Laboratoire de Chimie Organique,
ESPCI, Paris

*Synthèse de composés biologiquement actifs :
avec quels outils ?*

Bruno Chaudret

Grand Prix S ie 2010 de la SCF
Laboratoire de Physique et Chimie des Nano-Objets,
INSA, Toulouse

*Nanoparticules organométalliques :
croissance, organisation et chimie de surface*

Karine Miquieu

Médaille de bronze 2010 du CNRS
Institut Pluridisciplinaire de Recherche sur l'Environnement
et les matériaux, Université de Pau

*Comment mieux appréhender les propriétés
 lectroniques de nouveaux composés
par un couplage expérience-théorie ?*

Audrey Auffrant

Médaille de bronze 2010 du CNRS
Laboratoire DCPH, Ecole Polytechnique,
Palaiseau

Du ligand au catalyseur, cas des iminophosphoranes

Sylvie Derenne

Médaille d'argent 2010 du CNRS
Laboratoire de Géochimie Organique et Minérale
de l'Environnement, Université Pierre et Marie Curie, Paris

*La géochimie organique, une discipline à l'interface :
chimie-géosciences*

Frédéric Dardel

Prix Pierre Desnuelle 2010 de l'Académie des Sciences
Laboratoire de Cristallographie et de RMN Biologiques,
Faculté de Pharmacie, Université Paris-Descartes

*La synthèse par fragments, une nouvelle approche
combinant la chimie et la biologie structurale pour
la synthèse de médicaments*

8:30	Accueil et réunion pédagogique des professeurs de chimie de CPGE
9:30	Accueil général Pause café - Présentation de livres et de matériel
10:00	Introduction du colloque par Jacques Prost, Directeur de l'ESPCI, par Olivier Homolle, Président de la Société Chimique de France, par Jean-Yves Daniel, Doyen de l'Inspection générale de Sciences physiques et chimiques
10:15	Conférence 1 : Gérard Férey
11:00	Conférence 2 : Janine Cossy
11:45	Conférence 3 : Bruno Chaudret
12:30	Déjeuner buffet - Présentation de livres et de matériel
13:45	Conférence 4 : Karinne Miqueu
14:30	Conférence 5 : Audrey Auffrant
15:15	Pause café - Présentation de livres et de matériel
15h45	Conférence 6 : Sylvie Derenne
16h30	Conférence 7 : Frédéric Dardel
17:00	Conclusion du colloque par Micheline Izbicki, Présidente de l'UdPPC, par Bruno Jeauffroy, Président de l'UPS, par Igor Tkatchenko, Secrétaire général de la SCF, par Jean-Pierre Foulon, pour le Comité d'organisation du colloque

De l'intéressant à l'utile : l'apport des solides poreux hybrides à la société

L'histoire des solides poreux débute en 1756 en Suède, mais l'énorme développement de ce thème durant ces vingt dernières années fait de cette classe de solides des nouveaux matériaux stratégiques.

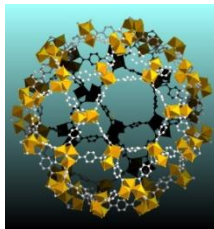
L'exemple des solides poreux hybrides - qui résultent de l'association tridimensionnelle exclusivement par liaisons fortes d'entités inorganiques et organiques - illustre ce que doit être l'approche intégrée des chimistes, depuis la recherche la plus fondamentale jusqu'à la production industrielle, pour fournir des solutions aux problèmes sociétaux actuels dans les domaines de l'énergie, des économies d'énergie, du développement durable et de la santé.

La maîtrise d'une synthèse 'sur mesure' passe par la connaissance des mécanismes de formation de ces solides. Une fois acquise, elle permet, jouant sur leurs différentes caractéristiques (réseau, pores et surface spécifique interne), d'introduire de nouvelles propriétés, de moduler à l'envi les tailles de pores, et même de prédire la structure de nouveaux édifices au titre d'un cahier des charges autorisant l'application et le développement industriel dans les domaines évoqués plus haut.

C'est ainsi que nos solides poreux hybrides [les MILs (*pour Matériaux de l'Institut Lavoisier*)] sont à la fois d'excellents matériaux pour le stockage à 77K de l'hydrogène et son utilisation ultérieure dans les piles à combustible, et inégalés pour le stockage des gaz à effet de serre à température ambiante. Leur pouvoir séparateur pour des mélanges de gaz est à la fois très efficace et très économe en énergie. Ce sont par ailleurs d'excellents catalyseurs et, très récemment, ces solides, non-toxiques, se sont révélés être les meilleurs nano-vecteurs pour le stockage et la restitution sur le long terme de médicaments anti-tumoraux et antirétroviraux actifs contre diverses formes de cancer et le SIDA. Leur facilité d'obtention en grande quantité débouche déjà pour certains d'entre eux sur une production industrielle.

Quelques références :

1. G. Férey *et al.*, *Science* **2005**, 309, 2040.
2. G. Férey, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 191.
3. C. Serre, G. Férey, *Adv. Mater.* **2007**, 19, 2246.
4. P. Llewellyn *et al.* *Langmuir* **2008**, 24, 7245.
5. G. Férey *et al.*, *Nature Mater.* **2010**, 9, 172.
6. G. Férey *et al.*, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 550



Vue en perspective de la grande cage du MIL-101 (téréphthalate de chrome(III)).

Le ligand organique est représenté sous forme d'atomes et de liaisons, et la partie inorganique sous forme de polyèdres (diamètre intérieur de la cage : 3,4 nm).

Prof. Gérard Férey
Membre de l'Académie des Sciences
et de l'Institut Lavoisier

Université de Versailles
45, av. des Etats-Unis, 78035 Versailles
gferey@wanadoo.fr

Synthèse de composés biologiquement actifs : avec quels outils ?

Grâce à la médecine traditionnelle et/ou à l'observation, des plantes et des microorganismes ont pu être repérés pour leurs propriétés thérapeutiques intéressantes.

Suite à ces observations, les chimistes ont essayé d'extraire, de purifier et d'identifier les principes actifs de ces organismes vivants. Bien souvent, le principe actif est isolé en petite quantité et seuls quelques tests biologiques peuvent être réalisés. Afin d'avoir le maximum d'informations biologiques (mode d'action, effets secondaires...), il est nécessaire d'avoir une quantité plus importante de produit actif sans détruire la faune ou la flore existante (par exemple, dans le cas du taxol, il faudrait détruire tous les ifs californiens pour pouvoir traiter quelques cancéreux ... ce qui est inimaginable). C'est alors qu'intervient le chimiste organicien qui va essayer de réaliser la synthèse du principe actif en quantité importante.

Afin d'obtenir efficacement les molécules biologiquement actives, le chimiste organicien devra mettre au point et/ou utiliser des outils synthétiques performants ainsi que des stratégies astucieuses. Il devra également trouver des solutions simples aux problèmes rencontrés au cours des synthèses.

Lors de cet exposé, nous montrerons comment nous avons pu accéder à deux antitumoraux et à un agent anti-vieillessement en utilisant des stratégies et des outils synthétiques originaux, sélectifs et efficaces.

Nanoparticules organométalliques : croissance, organisation et chimie de surface

Les propriétés de la matière à l'échelle nanométrique ont suscité un intérêt toujours croissant durant ces dernières années à cause des nouvelles propriétés attendues pour des objets de taille intermédiaire entre la molécule et le matériau massif. Ceci donne lieu à de nombreuses études fondamentales dans les secteurs de l'optique, du magnétisme et de la nanoélectronique ainsi que de la catalyse. Pour ces objets de tailles comprises typiquement entre 1 et 10 nm, la chimie de surface est très importante car elle gouverne non seulement les propriétés chimiques mais également les propriétés physiques, notamment optiques et magnétiques.

Les techniques de la chimie organométallique en solution permettent la synthèse dans des conditions très douces de nano-objets qui présentent un état de surface parfaitement contrôlé. L'adjonction de molécules organiques (ligands) à la surface de ces particules va permettre : i) la stabilisation des particules, ii) l'orientation de leur réactivité chimique, iii) la modulation de leurs propriétés physiques, iv) le contrôle de la forme des particules, v) l'auto-organisation des particules dans des super-réseaux à 2 ou 3 dimensions, voire la cristallisation spontanée de nanoparticules au sein de super-réseaux 3D. Ceci concerne les métaux nobles (Ru, Pd, Pt, Au), les métaux magnétiques (Fe, Co, Ni), le cuivre pour la micro-électronique, les composés des groupes principaux (ZnS, InP, ...) et les oxydes (de fer, cobalt, zinc, étain, indium,...) ainsi que les alliages. Il est ainsi possible de contrôler la croissance de nanoparticules isotropes ou anisotropes : sphères, cubes, bâtonnets, fils, étoiles, oursins, objets fractals et de fabriquer des nano-objets complexes contenant des hétéro-jonctions : or sur nano-bâtonnets de cobalt ou cobalt sur nano-bâtonnets de CdSe. Enfin, la croissance de nanoparticules peut-être dirigée au sein d'une matrice organique, inorganique ou de polymères de coordination.

La coordination de ligands à la surface des nanoparticules peut être établie par des méthodes de caractérisation de la chimie organométallique, en particulier la RMN en solution, en phase gaz ou à l'état solide. Ceci nous a par exemple permis de mettre ainsi en évidence récemment la présence d'hydrures mobiles à la surface de nanoparticules de ruthénium. Ces objets sont pertinents pour des applications dans domaines très différents tels que la catalyse ; la physique (hyperthermie, transport et magnéto-résistance) et la micro-électronique (capteurs de gaz, varistances, inductances).

La présentation détaillera quelques aspects de la synthèse et de la caractérisation des nanoparticules, le contrôle de la forme des nano-objets, l'ordre chimique présent en leur sein et quelques propriétés et applications.

Comment mieux appréhender les propriétés électroniques de nouveaux composés par un couplage expérience-théorie ?

Comprendre et prédire la réactivité de molécules organiques ou organométalliques est une des thématiques de recherche de notre équipe. Pour atteindre cet objectif, il est important de connaître leurs propriétés électroniques, véritables empreintes digitales. Une approche conjointe expérience-théorie nous permet d'accéder à ces informations cruciales. Notre démarche est double. D'une part, elle consiste à réaliser des calculs théoriques qui permettent d'orienter les synthèses des chercheurs des laboratoires avec qui nous collaborons et également de décrire finement les nouveaux systèmes qu'ils ont pu caractériser. D'autre part, elle consiste à utiliser une technique spectroscopique originale, que seule notre équipe possède en France, la Spectroscopie Photoélectronique à rayonnement UV en phase gazeuse (SPE-UV). Cette dernière, couplée à des calculs quantiques, donne accès à la position énergétique et à la nature des sites réactifs de la molécule.

Les calculs quantiques, notamment depuis le développement des méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité permettent de décrire avec une très bonne précision les propriétés structurales, électroniques... des molécules vraies. En étroite collaboration avec des expérimentateurs, nous avons pu préciser la structure électronique de nouveaux ligands, susceptibles d'avoir des applications en catalyse ainsi que celle de leurs complexes de métaux de transition.^[1] Nous avons également pu modéliser des mécanismes réactionnels mettant en jeu des carbènes ou leurs complexes.^[2]

Le couplage SPE-UV-calculs quantiques nous a permis d'accéder aux propriétés électroniques d'oligomères p-conjugués^[3] pouvant potentiellement servir à la fabrication de transistors organiques à effet de champ, de cellules solaires ainsi qu'à celles de complexes stables d'imines N-zirconiques. Elle s'est avérée également bien adaptée à la caractérisation d'espèces à courte durée de vie telles que des arsamines ($As=N$),^{4a-b} des phosphino-boranes ($B=P$)^{4c} ou des complexes instables de phosphinidènes.

[1] a) Bontemps S., Sircoglou M., Bouhadir G., Puschmann H., Howard J.-A.K., Dyer P.-W., Miqueu K., Bourissou D. *Chemistry-A European Journal*, **2008**, *14*, 731. b) Bontemps S., Gornitzka H., Bouhadir G., Miqueu K., Bourissou D., *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2006**, *45*, 1. c) Sircoglou M., Bontemps S., Bouhadir G., Saffon N., Miqueu K., Gu W., Mercy M., Chen C.-H., Foxman B., Maron L., Ozerov O.-V., Bourissou D. *JACS*, **2008**, *130*, 16729.

[2] a) Cattoën X., Solé S., Pradel C., Gornitzka H., Miqueu K., Bourissou D., Bertrand G., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 911. b) Vignolle J., Asay M., Miqueu K., Bourissou D., Bertrand G. *Organic Letters*, **2008**, *10*, 4299. c) Ghereg D., Andre E., Sotiropoulos, J.-M., Miqueu K., Gornitzka H., Escudie J. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2010**, *49*, 8704. d) Romain C., Miqueu K., Sotiropoulos, J.-M., Bellemin-Laponnaz S., Dagorne S. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2010**, *49*, 2198.

[3] Lois S., Florès J.-C., Lère-Porte J.-P., Serein-Spirau F., Moreau J.-J.E., Miqueu K., Sotiropoulos J.-M., Baylère P., Tillard M., Belin C., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 4019.

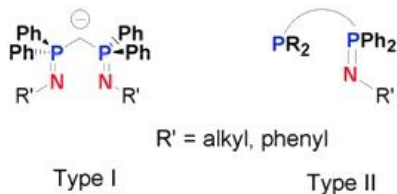
[4] a) Miqueu K., Sotiropoulos J.-M., Pfister-Guillouzo G., Romanenko V.-D. *New Journal of Chemistry*, **2001**, *25*, 930. b) Miqueu K., Sotiropoulos J.-M., Pfister-Guillouzo G., Romanenko V.-D. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2000**, 477. c) Miqueu K., Sotiropoulos J.-M., Pfister-Guillouzo G., Gaumont A.-C., Denis J.-M. *Organometallics*, **20**, **2001**, 143.

Du ligand au catalyseur, cas des iminophosphoranes

La catalyse homogène est un domaine en très forte expansion ces dernières années porté par une grande demande industrielle. La mise au point de catalyseurs efficaces, résistants et peu onéreux est en effet nécessaire à la réalisation des transformations chimiques à moindre coût économique et environnemental. Ceci requiert un important travail de conception et d'élaboration de ligands puisque ce sont leurs propriétés stéréoélectroniques qui déterminent celles des systèmes organométalliques, et donc leurs performances en catalyse.

Dans ce contexte, nous avons mis en évidence le potentiel de ligands comportant la fonction iminophosphorane (P=N) qui restent bien moins exploités que leurs analogues carbonés, les imines (C=N). L'intérêt de ces derniers tient à leurs propriétés électrodonneuses.

Lors de cet exposé, nous présenterons la synthèse de différentes familles de ligands représentés au schéma ci-après. Il s'agit d'une part, de ligands bis(iminophosphoranyl)méthanure (type I) et d'autre part, de ligands mixtes associant iminophosphorane et phosphine en version bidente et tétradente.



Pour les premiers ligands (type I), fortement donneurs, la coordination au Nd(III) sera présentée ainsi que l'utilisation des complexes résultant comme catalyseur pour la préparation d'un biopolymère.^[1] Concernant les ligands mixtes (type II), qui sont capables de se fixer sur une plus large gamme de métaux, les cas de complexes de Ni(II) à ligand bidente actifs en dimérisation sélective de l'éthylène ^[2] et de complexes de Fe(II) à ligand tétradente capables de réaliser l'hydrogénation par transfert d'hydrure ^[3] seront exposés.

[1] A. Buchard, R. H. Platel, A. Auffrant, X. F. Le Goff, C. K. Williams, P. Le Floch, *Organometallics* **2010**,29, 2892-2900 ; A. Buchard, A. Auffrant, L. Ricard, X. F. Le Goff, R. H. Platel, C. K. Williams, P. Le Floch, *Dalton Trans.* **2009**, 10219-10222.

[2] A. Buchard, A. Auffrant, C. Klemp, L. Vu-Do, L. Boubekeur, X. F. Le Goff, P. Le Floch, *Chem. Commun.* **2007**,1502-1504.

[3] A. Buchard, H. Heuclin, A. Auffrant, X. F. Le Goff , P. Le Floch, *Dalton Trans.* **2009**, 1659-1667.

Synthèse de composés biologiquement actifs : avec quels outils ?

La géochimie organique s'intéresse à la matière organique présente dans les environnements naturels. Ces derniers sont aussi variés que les roches, les sols, les eaux de rivière et les météorites. Dans ces environnements, la matière organique existe à la fois sous forme de molécules solubles dans l'eau ou les solvants organiques et sous forme de macromolécules insolubles dans les solvants organiques. L'étude de cette matière organique permet d'aborder des questions majeures telles que l'origine de la vie sur Terre, le cycle du carbone, les mécanismes de fossilisation ou l'histoire du Système solaire.

Compte tenu de son hétérogénéité et de sa diversité, la matière organique naturelle doit être analysée par une grande diversité de techniques. Celles-ci incluent des techniques classiquement employées en analyse organique, comme le couplage chromatographie gazeuse - spectrométrie de masse, mais également des méthodes spécifiques des échantillons insolubles, comme la résonance magnétique nucléaire à l'état solide et même des observations en microscopie électronique, moins courantes pour les chimistes. Seule la combinaison de ces approches permet de s'affranchir de biais analytiques.

Au cours de cette conférence, deux exemples seront présentés pour illustrer comment les outils d'analyse développés en Chimie peuvent aider à résoudre des questions de Sciences de l'univers.

La synthèse par fragments, une nouvelle approche combinant la chimie et la biologie structurale pour la synthèse de médicaments

La plupart des médicaments utilisés aujourd'hui en thérapeutique sont des molécules qui agissent en se fixant sur une cible biologique, protéine ou acide nucléique, dont elles modifient le fonctionnement. Ce concept de cible thérapeutique a un peu plus de cent ans et a donné naissance à l'industrie pharmaceutique moderne.

Auparavant, pendant des siècles, la pharmacopée était constituée de produits naturels d'origine végétale, animale ou minérale, que l'homme se contentait de préparer sous forme de tisanes, décoctions ou onguents. A la fin du XIXe siècle, les chimistes ont synthétisé ou isolé les premiers produits purs dotés de propriétés thérapeutiques : quinine, acide acétylsalicylique, digitaline...

Paul Ehrlich, au début du XXe siècle, a ensuite inventé le concept de « balle magique » (magic bullet), c'est à dire la molécule dirigée sélectivement contre une cible. On est alors entré dans la chimie thérapeutique moderne.

Pendant toute la première partie du XXe siècle, la chimie thérapeutique a progressé principalement par un processus d'essai-erreur, largement à l'aveugle. Des milliers de composés étaient synthétisés, testés et modifiés pour améliorer leur efficacité. Depuis les années 60, cette approche a été bouleversée par le développement de la biologie structurale qui a permis de voir et de comprendre en trois dimensions comment les molécules thérapeutiques agissent sur leur cible. En parallèle, le développement de méthodes analytiques sophistiquées (microcalorimétrie, fluorescence...) permet aujourd'hui d'apprécier de manière quantitative les paramètres thermodynamiques de l'interaction entre un médicament et sa cible. Ces nouvelles possibilités ont permis le développement d'approches plus rationnelles pour guider la synthèse de molécules actives.

Malgré cela, le criblage massif de molécules est resté pendant longtemps l'arme principale de l'industrie pharmaceutique dans la recherche de nouveaux médicaments. Plus récemment, des approches modulaires ont été imaginées pour simplifier et accélérer le développement de nouveaux composés. Il s'agit de la synthèse par fragments. L'objectif est de construire un médicament en assemblant des modules, comme dans une sorte de Lego moléculaire. Cette approche nécessite des techniques de détection d'interaction sophistiquées comme la résonance magnétique nucléaire ou la cristallographie des macromolécules biologiques. La complexité de l'espace chimique à explorer se trouve ainsi considérablement réduite. De cette manière, il devient possible de trouver des molécules actives en testant seulement quelques dizaines de composés, ce qui est alors à la portée d'équipes académiques mixtes, associant des chimistes et des biologistes structuraux. Ce type d'approche connaît actuellement un essor important dans le secteur des biotechs et des entreprises pharmaceutiques innovantes.

Les principes de cette méthode seront exposés et il seront illustrés par des exemples d'application dans le domaine de la recherche de nouvelles molécules dotées de propriétés anti-infectieuses.

Bibliographie succincte :

Chung F, C Tisne, T Lecourt, F Dardel & L Micouin (2007). *NMR-guided fragment-based approach for the design of tRNA^{Lys}3 ligands*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**: 4489-4491.

Murray CW & DC Rees (2009) *The rise of fragment-based drug discovery*. *Nature Chemistry* **1**:187-192

Dr Frédéric Dardel
Laboratoire de Cristallographie & RMN biologiques
UMR 8015 CNRS, Faculté de Pharmacie
Université Paris Descartes
12, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06
frederic.dardel@parisdescartes.fr