
RAPPORT DE CONJONCTURE

DU COMITÉ NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

ÉDITION 2014

Extrait



CNRS ÉDITIONS

15, rue Malebranche – 75005 Paris

SECTION 12

ARCHITECTURES MOLÉCULAIRES : SYNTHÈSES, MÉCANISMES ET PROPRIÉTÉS

Extrait de la déclaration adoptée par le Comité national de la recherche scientifique réuni en session plénière extraordinaire le 11 juin 2014

La recherche est indispensable au développement des connaissances, au dynamisme économique ainsi qu'à l'entretien de l'esprit critique et démocratique. La pérennité des emplois scientifiques est indispensable à la liberté et la fécondité de la recherche. Le Comité national de la recherche scientifique rassemble tous les personnels de la recherche publique (chercheurs, enseignants-chercheurs, ingénieurs et techniciens). Ses membres, réunis en session plénière extraordinaire, demandent de toute urgence un plan pluriannuel ambitieux pour l'emploi scientifique. Ils affirment que la réduction continue de l'emploi scientifique est le résultat de choix politiques et non une conséquence de la conjoncture économique.

L'emploi scientifique est l'investissement d'avenir par excellence

Conserver en l'état le budget de l'enseignement supérieur et de la recherche revient à prolonger son déclin. Stabiliser les effectifs ne suffirait pas non plus à redynamiser la recherche : il faut envoyer un signe fort aux jeunes qui intègrent aujourd'hui l'enseignement supérieur en leur donnant les moyens et l'envie de faire de la recherche. On ne peut pas sacrifier les milliers de jeunes sans statut qui font la recherche d'aujourd'hui. Il faut de toute urgence résorber la précarité. Cela suppose la création, sur plusieurs années, de plusieurs milliers de postes supplémentaires dans le service public ainsi qu'une vraie politique d'incitation à l'emploi des docteurs dans le secteur privé, notamment industriel.

Composition de la section

Frédéric LEROUX (président de section); Franck LE BIDEAU (secrétaire scientifique); Chantal ANDRAUD; Philippe BELMONT; Jean-Marc CAMPAGNE; Gaëlle CHOURAQUI; Étienne DERAT; Stéphane DJAOUI; Sébastien GIBERT; Emmanuel GRAS; Frédéric LAMATY; Jacques LEBRETON; Philippe LESOT; Angela MARINETTI; Christophe MEYER; Florian MONNIER; Olivier OUARI; Laurent ROBIN; Caroline TOKARSKI; Laurence VIGNAU; Maxime VITALE.

Résumé

La section 12 – Architectures moléculaires : synthèses, mécanismes et propriétés – est rattachée à l'Institut de Chimie (INC). Les activités de ses chercheurs concernent le large champ de la synthèse organique allant de la synthèse de molécules en lien avec les sciences de la vie jusqu'au domaine des matériaux. Elles s'articulent autour de cinq grands axes : (1) *méthodes et concepts en synthèse*, (2) *chimie par et pour le Vivant*, (3) *chimie supra-moléculaire*, (4) *matériaux moléculaires et hybrides pour l'optique, l'électronique et la biologie* et (5) *outils pour l'analyse des molécules*. Les chercheurs de la section 12 s'intéressent donc aussi bien à la découverte de nouvelles molécules, au développement de procédés en lien avec le monde industriel, à la mise au point de nouvelles réactions et méthodes de synthèses sélectives qu'à l'étude de mécanismes réactionnels ou au développement analytique. Le savoir-faire de la transformation de la matière se retrouve également dans la conception d'assemblages supra-moléculaires et de nouveaux matériaux dotés de propriétés spécifiques.

Introduction

En janvier 2014, la section 12 était la section principale de rattachement de 26 unités (dont 1 USR, 17 UMR, 5 FR, 1 FRE, 2 GDR) avec 249 chercheurs du CNRS (147 CR et 98 DR) et 452 enseignants-chercheurs. Ses membres sont répartis comme indiqué ci-dessous sur le territoire français.

Les activités de recherche liées à la section 12 s'articulent autour de cinq grands axes.

Le premier, intitulé *méthodes et concepts en synthèse*, se décline en trois parties que sont :

- la catalyse, abordée par type de catalyseur (organométallique, organique, biocatalyseur) ou par type de réaction (catalyses multiple, duale, polymérisations),

- les technologies innovantes (micro-ondes, ultrasons, radiofréquences, photochi-

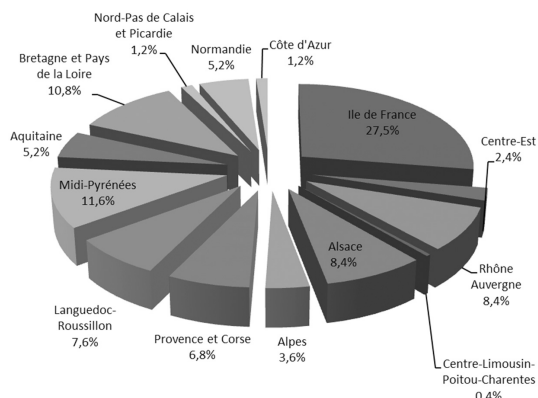
mie, mécano-chimie, hautes pressions) qui complètent de façon efficace les méthodes plus traditionnelles de synthèse,

- la mise au point de réactions sélectives (ioniques et radicalaires) et leurs applications en synthèse multi-étapes.

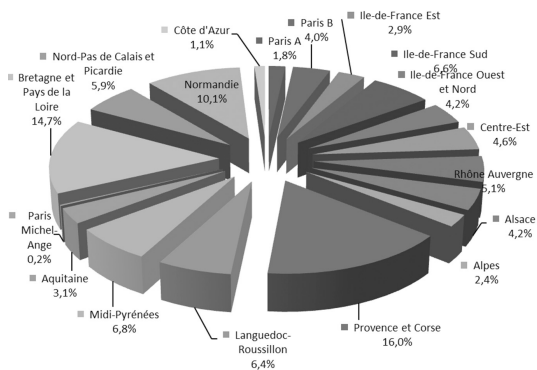
Le deuxième axe, *chimie par et pour le Vivant*, comprend les travaux de chimistes guidés tant par la compréhension du monde vivant que par la recherche de molécules qui s'en inspirent.

La *chimie supra-moléculaire*, troisième axe de recherche abordé par les chercheurs de la section 12, concerne les réalisations dans ce domaine (confinement, encapsulation, auto-assemblage...) pour des applications allant des bio-sondes jusqu'à la catalyse et aux matériaux moléculaires intelligents.

Répartition des chercheurs de la section 12 par région



Répartition des enseignants chercheurs de la section 12 par région



Nous assistons ces dernières années au développement considérable de l'utilisation des Matériaux Moléculaires en tant que matériaux fonctionnels, dans des domaines aussi variés que l'électronique, l'optique, le magnétisme ou la biologie, ce qui fait l'objet du quatrième axe intitulé *matériaux moléculaires et hybrides pour l'optique, l'électronique et la biologie*.

Enfin le dernier axe de recherche, *outils pour l'analyse des molécules*, a trait aux différentes techniques analytiques et théoriques qui soutiennent le développement des autres disciplines.

I. Méthodes et concepts en synthèse

A. Catalyse

1. Introduction

Depuis son origine, la catalyse a été un domaine fortement positionné à l'**interface** entre recherche fondamentale et recherche industrielle. Pour le démontrer, il suffit de rappeler des réactions telles que l'hydrogénation asymétrique, les couplages de Suzuki-Miyaura ou la métathèse, où les avancées conceptuelles et méthodologiques ont été immédiatement suivies, voire anticipées, par des applications industrielles. Particulièrement aujourd'hui, où les préoccupations de développement durable et de « chimie verte » sont des enjeux majeurs pour le monde industriel, la catalyse apporte des solutions et des outils pertinents, innovants et performants. Elle est préférée à l'utilisation de réactifs en quantités stoechiométriques, dans la mesure où elle assure économie d'atomes et réduction des déchets.

Pour qu'une vraie synergie se crée à cette interface entre recherche fondamentale et

recherche industrielle appliquée, il est essentiel de préserver la diversité et la spécificité de ces deux domaines d'activité et de compétence. Il est essentiel de laisser à la recherche fondamentale en catalyse son espace de création, d'approfondissement des connaissances et le temps nécessaire à transformer une intuition, une avancée conceptuelle ou une avancée méthodologique en véritable outil de production innovant.

Le développement des réactions de métathèse est l'exemple qui démontre de manière éclatante l'importance de cette démarche. À partir d'un procédé industriel, empirique et non rationalisé, le procédé Shell de métathèse d'oléfines, il a fallu plus de trente ans de recherche fondamentale sur les complexes carbéniques – découverts indépendamment, sans même soupçonner leur implication dans la métathèse – sur les mécanismes réactionnels et les catalyseurs, pour que la métathèse devienne ce qu'elle est aujourd'hui : un outil synthétique bien maîtrisé et exploitable en chimie fine, notamment dans des procédés de polymérisation. Dans ce cas précis et dans beaucoup d'autres, **la compréhension au niveau moléculaire** a permis la valorisation de l'outil catalytique et l'extension exponentielle de son domaine d'application.

Ces dernières années, de nouveaux concepts sont apparus dans les thématiques de recherche en catalyse et ont suscité un enthousiasme croissant : « Multicatalyse », ou la combinaison de systèmes catalytiques distincts, compatibles entre eux et complémentaires, reliés ou non à un même support moléculaire ou hétérogène ; « Catalyse commutable » ou la modulation délibérée des propriétés d'un catalyseur sous l'effet d'un signal externe, redox, photochimique ou autres ; « Catalyse supra-moléculaire », ou la création/modulation de systèmes catalytiques homogènes au moyen d'interactions non-covalentes. Toutes ces stratégies, fortement bio-inspirées, peuvent apparaître aujourd'hui quelque peu élaborées et complexes mais doivent aboutir à terme à des systèmes catalytiques plus simples, plus efficaces, mieux contrôlés et plus facilement modulables que les catalyseurs actuels. Elles offrent

des perspectives importantes de valorisation et de transfert technologique. Ces stratégies sont appliquées aux diverses branches de la catalyse et elles unifient, dans un sens, le domaine.

Également, si les diverses branches de la catalyse ont chacune des objectifs et des orientations spécifiques, toutes sont confrontées actuellement à un même défi majeur : La conception rationnelle des catalyseurs. Elle implique une connaissance profonde des processus catalytiques qui se fera par l'association étroite d'outils théoriques, de techniques analytiques avancées et d'expérimentation. Si, à court terme, la conception rationnelle et prédictive ne remplacera pas le criblage systématique de catalyseurs, elle reste néanmoins un objectif ambitieux, intellectuellement stimulant et potentiellement porteur de technologies innovantes.

2. Catalyse organométallique

Depuis la découverte expérimentale du ferrocène dans les années cinquante, l'importance des métaux de transition n'a cessé de croître de manière exponentielle. La chimie organométallique et la catalyse ont pris une place à part entière comme domaines de recherche fondamentale et appliquée, et aussi comme outils prédominants de la chimie organique, pour l'élaboration de molécules toujours plus complexes dans les domaines pharmaceutique, du vivant et des matériaux. D'innombrables nouvelles réactivités ont pu être découvertes grâce à l'étude et l'élaboration de complexes organométalliques.

Pour mesurer l'importance de l'apport de la catalyse organométallique en chimie et donc dans la vie courante, il est bon de noter que trois thématiques de la catalyse organométallique ont été récompensées par le prix Nobel ces quinze dernières années : Sharpless, Noyori et Knowles en 2001 pour les réactions catalytiques d'oxydation et de réduction ; Chauvin, Grubbs et Schrock en 2005 pour la métathèse d'oléfines catalysées par des complexes de ruthénium ou de molybdène ; et enfin Heck, Negishi et Suzuki en 2010 pour les réactions de

couplage croisé catalysées par le palladium. Ces exemples célèbres de catalyse organométallique, souvent découverts des dizaines d'années avant d'être reconnus et récompensés, ont permis de lever des verrous technologiques majeurs en terme de réactivité, de sélectivité et de durabilité. Il existe néanmoins de grands défis à relever auxquels de nombreuses équipes en France s'intéressent.

Si les formations de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome *via* des réactions dites de couplage croisé ont été découvertes dans les années 70, de nombreuses améliorations et simplifications ont pu être pensées et mises au point grâce notamment à la contribution des équipes de recherche françaises. Aussi, actuellement, l'apport de métaux de transition non utilisés auparavant permet l'activation de liaisons moins réactives et notamment des liaisons carbone-chlore, carbone-oxygène et surtout carbone-hydrogène.

La connaissance approfondie des mécanismes mis en jeu dans les réactions catalytiques a permis de proposer des catalyseurs organométalliques opérant dans des conditions de plus en plus douces et surtout avec une plus grande sélectivité, qu'il s'agisse de chimio-, régio- ou énantiosélectivité. En particulier, la recherche de catalyseurs chiraux efficaces est une priorité de la catalyse moderne, car la catalyse asymétrique permet souvent l'obtention aisée de molécules cibles à haute valeur ajoutée, notamment recherchées par l'industrie pharmaceutique. Dans ce domaine, le design de ligands chiraux joue un rôle tout particulier, tout comme le screening systématique et l'optimisation fine des conditions réactionnelles.

Par ailleurs, une nouvelle catégorie de catalyseurs a émergé récemment employant des métaux peu coûteux et peu toxiques pour l'homme et l'environnement (Fe, Cu, Mn) associés à des ligands simples et aisément accessibles.

Actuellement des efforts importants sont entrepris pour augmenter l'efficacité des catalyseurs en termes de TON (Turn Over Number) et TOF (Turn Over Frequency), et également

pour améliorer leurs sélectivités. Dans ce contexte, un travail conséquent est engagé sur le design et la synthèse de ligands efficaces et sélectifs. Les ligands recherchés, non seulement permettent de moduler les propriétés du métal (densité électronique, effets stériques), mais peuvent également participer directement aux transformations catalytiques (ligands non-innocents et héli-labiles).

Historiquement la catalyse organométallique a été étudiée en phase homogène, cependant plus récemment de nombreuses équipes focalisent leurs recherches sur la recyclabilité et la réutilisation des catalyseurs organométalliques. Pour répondre à des soucis de durabilité, des stratégies innovantes ont vu le jour pour hétérogénéiser les catalyseurs par de multiples supports covalents ou non.

Les équipes françaises s'intéressent à tous ces défis majeurs, dans un contexte de très forte compétition internationale, et la catalyse organométallique marque de son empreinte le paysage de la recherche française en chimie. Cet effort est motivé par l'objectif de renouveler et de repenser la chimie organique de façon plus éco-compatible et plus économique et se traduit entre autres par la mise en application en milieu industriel des principales découvertes.

3. Catalyse organique

Si le domaine de la catalyse a longtemps été marqué par l'utilisation des métaux, ces dernières années ont vu fleurir le domaine de l'organocatalyse, la catalyse par des petites molécules organiques. Les réactions organocatalysées, comme à titre d'exemple la réaction de Hajos – Parrish – Eder – Sauer – Wiechert, ont été initialement découvertes en milieu industriel (Roche et Schering) mais ce domaine n'a réellement connu un essor qu'à partir des années 2000, avec la conceptualisation et la généralisation de ses principes. La compréhension fine des mécanismes régissant ces processus a permis l'extension à d'autres réactions mais également à d'autres modes de catalyse. Parmi les différents modes de catalyse actuellement développés, on peut noter les réactions

qui impliquent la formation d'adduits covalents substrat-catalyseur (espèces actives de type iminiums, énamines ou radicaux-cations) ou non-covalents (interactions par liaisons hydrogène, formation de paires d'ions et utilisation de contre-ions chiraux, ou enfin l'utilisation de cavités chirales comme les calixarènes par exemple). L'un des grands avantages de ces réactions réside dans la possibilité de combiner plusieurs modes d'activation au sein d'un même acte catalytique (organocatalyse bi-fonctionnelle) mais également au sein d'un même processus multiétapes, pour autoriser des réactions de type domino ou multicomposants, avec par exemple des réactions combinant des intermédiaires « iminium » et « énamine ». Des étapes organocatalysées peuvent être associées également, dans un même processus, à des étapes de catalyse organométallique et permettre, par synergie, des réactivités et des sélectivités inédites.

Les avantages intrinsèques des organocatalyseurs résident dans leur insensibilité à l'air et à l'humidité, leur facilité d'utilisation dans des conditions douces, leur coût généralement faible, leur absence de toxicité et leur accès potentiel à partir de matières renouvelables. Les réactions organocatalysées qui miment souvent les modes d'activation des enzymes, autorisent des sélectivités élevées, même si les taux catalytiques et les temps de réaction restent encore perfectibles. Depuis quelques années, ces réactions organocatalysées « classiques » (additions 1,4; aldolisations, Diels-Alder, Friedel-Crafts...) font partie de la boîte à outil du chimiste organicien et sont largement utilisées non seulement en synthèse de produits naturels, dans l'industrie pharmaceutique pour la production de molécules actives mais également en chimie des polymères.

Après une première génération d'organocatalyseurs, bases azotées et acides souvent chiraux et mimant des processus biologiques, de nouvelles entités organiques (paires de Lewis frustrées (FLP), carbènes N-hétérocycliques (NHC), amino-alkyl carbènes cycliques (CAAC)) ont montré leur potentiel dans l'activation de molécules organiques (aldéhydes, isonitriles, acrylates), mais également dans

l'activation de petites molécules (H₂, CO₂, CO, NH₃...) réputées jusqu'alors inertes ou nécessitant l'utilisation de complexes organométalliques élaborés. Plus récemment les FLP ont connu un nouvel essor notamment en tant que catalyseurs pour des réactions d'hydrogénation asymétrique. Ce champ d'investigation devrait connaître dans un avenir proche des évolutions rapides et spectaculaires.

D'un point de vue plus prospectif, les recherches s'orientent actuellement vers une compréhension plus fine des mécanismes mis en jeu, notamment *via* des études théoriques (DFT) pour à la fois améliorer les sélectivités, abaisser les taux catalytiques mais également permettre d'économiser des groupes protecteurs et ainsi se rapprocher des systèmes catalytiques utilisés par la nature. Sur un plan fondamental, un objectif majeur sera de mettre en évidence de nouveaux modes d'activation ou d'induction qui pourront être ensuite déclinés dans une variété de réactions.

4. Biocatalyse et valorisation des ressources naturelles

La biocatalyse (incluant enzymes et cellules entières), comme alternative dite « verte », respectueuse de l'environnement par rapport à la synthèse chimique classique, est devenue un outil incontournable dans de nombreux domaines incluant la production industrielle (pharmaceutique, cosmétique, énergie, agrochimie et matériaux organiques). Si l'efficacité des enzymes n'est plus à démontrer en termes de sélectivité, d'autres propriétés méritent d'être améliorées. C'est pourquoi de nombreux travaux visent à faire évoluer les enzymes en leur donnant plus de stabilité, plus d'efficacité en particulier envers les substrats non-naturels et plus de sélectivité en réduisant les réactions compétitives. Dans ce cadre et pour généraliser encore l'emploi des enzymes, l'utilisation de milieux non aqueux qui permettraient une meilleure solubilité des substrats reste un défi important. On sait, par exemple, que les enzymes sont plus actives dans les liquides ioniques et globalement les biocatalyses y sont plus efficaces

(vitesse, concentration, stabilité et recyclage de l'enzyme). Cependant, pour des applications industrielles, la production de liquides ioniques à grande échelle reste une limitation. Un autre axe d'investigation est l'extension du champ d'application des enzymes à de nouvelles réactions. Sont considérées en particulier les oxydations, l'halogénéation, la formation de liaisons carbone-carbone et la réduction des doubles liaisons carbone-carbone. Pour atteindre ces objectifs, il faudra augmenter le nombre de classes d'enzymes commercialement disponibles, actuellement limité à une quinzaine. De plus, il est souhaitable d'intensifier les travaux sur des enzymes autres que les lipases, les cétoréductases ou les transaminases, qui sont aujourd'hui les plus étudiées et, largement, les mieux « maîtrisées ».

Pour faire évoluer les enzymes, de nouvelles stratégies ont été mises en place. Dans le cadre de l'ingénierie des protéines, à partir d'une enzyme identifiée, on peut séquencer son génome, puis synthétiser son ADN génomique et l'optimiser à l'aide des outils bioinformatiques et de robots de criblage. À partir d'une base de données, il est également possible de sélectionner, pour une famille de gènes, les séquences qui possèdent les activités recherchées. Dans ce cas, le gène souhaité peut être acheté à une société spécialisée (environ 400 euros pour un gène de taille moyenne) puis inséré dans un microorganisme producteur. D'autre part, la connaissance de la structure tridimensionnelle du site actif de l'enzyme et des mécanismes chimiques impliqués, permet d'envisager des modifications rationnelles de celui-ci, et de créer ainsi des outils particulièrement efficaces pour une transformation donnée. Une illustration récente en est la synthèse énantiosélective, *via* une transaminase modifiée, d'une amine chirale, intermédiaire clé pour la préparation de la Sitagliptine (composé antidiabétique). Enfin, une approche en plein essor consiste à concevoir *in silico* le site actif idéal capable de réaliser la réaction chimique souhaitée. On utilise ensuite comme châssis moléculaire une enzyme connue dont on modifie la structure primaire pour créer ce site actif de manière optimale. La protéine artificielle conçue *in sili-*

co pourra être obtenue par l'expression d'un gène synthétique, comme le montre l'exemple récent d'une Diels-Aldérase (enzyme n'existant pas dans la nature).

La biologie synthétique combine donc biologie et principes d'ingénierie pour la création de nouveaux systèmes et fonctions biologiques. Son intégration dans les biotechnologies offre des perspectives industrielles importantes pour des procédés durables et performants.

Une application très importante de la biologie synthétique est la réorientation rationnelle, l'optimisation, la construction de voies métaboliques pour la synthèse de composés d'intérêts tels que des intermédiaires de synthèse à haute valeur ajoutée, des médicaments, des biocarburants ou encore des polymères (monomères). L'utilisation des nitrilases dans l'une des étapes de production du polyacrylamide et d'autres polymères illustre bien cette problématique. Un procédé biocatalytique utilisant un nitrile hydratase (cellules entières immobilisées de *Rhodococcus rhodochrous*), s'est révélé plus écologique que les procédés existant et a conduit à la production de 95 000 tonnes par an d'acrylamide avec un très haut rendement (99,9%).

Dans cet esprit, il existe aussi des travaux sur l'utilisation de plusieurs enzymes produites par une cellule pour réaliser plusieurs étapes en cascade, à partir d'un substrat donné. Un exemple récent est la production de l'acide artémisinique, un précurseur avancé de l'artémisinine (composé anti-paludique) par la levure *S. cerevisiae*, obtenue en intégrant à l'enzyme les gènes de la plante qui produit cette substance dans la nature.

Au niveau industriel, l'un des verrous principaux est le choix de l'enzyme appropriée pour un substrat spécifique, même si ce choix est simplifié aujourd'hui par le développement de la modélisation et de la bio-informatique. On peut espérer que le temps de mise au point des enzymes appropriées diminuera avec l'acquisition de nouvelles connaissances, la multiplication des exemples et la généralisation des compétences en biocatalyse.

Dans de nombreux pays, ce domaine de la biocatalyse a conduit à la création de « start-up » issues du monde académique qui sont impliquées dans le développement de procédés industriels en collaboration avec de grands groupes de l'industrie pharmaceutique en particulier. Un signe fort est aussi l'acquisition de sociétés du domaine de la biocatalyse par de grands groupes de l'industrie chimique. Dans ce nouveau contexte, la biocatalyse devrait être enseignée comme une véritable discipline, au même titre que la catalyse organométallique, dans la formation des futures générations de chimistes organiciens. Enfin, dans ce domaine, il existe une réelle interface entre chimistes et biologistes qu'il reste à développer.

Pour le futur, on peut imaginer des micro-organismes « sur mesure » capables de produire de façon efficace et sélective n'importe quels composés organiques, à l'image des procédés « chimiques ».

5. Catalyse multiple (Catalyse duale)

La catalyse a connu des développements particulièrement importants grâce à l'utilisation de catalyseurs bi-fonctionnels ou de catalyseurs chimères permettant la multiple activation de partenaires réactionnels. Ces dernières années, le développement de systèmes multicatalytiques, combinant plusieurs catalyseurs de manière orthogonale et complémentaire, a ouvert de nouvelles perspectives prometteuses en catalyse.

Ce concept relativement récent de « catalyse multiple », parfois appelé « catalyse duale », comprend aujourd'hui soit l'utilisation d'un seul des types de catalyse précédemment évoqués (catalyse organométallique, organocatalyse ou biocatalyse) ou, de manière plus novatrice ces huit dernières années, l'hétéro-association de ceux-ci. Dans cette seconde catégorie, l'association de modes d'activation profondément différents constitue la clé du développement de transformations chimiques inédites et offre de nouvelles perspectives pour le contrôle des chimio-, régio- et stéréosélectivités.

Trois formes distinctes de catalyse multiple sont identifiées à ce jour : la « catalyse multiple relais », la « catalyse duale séquentielle » et la « catalyse duale synergique ». Dans un processus catalytique de type relais, chacun des catalyseurs réalise sa propre tâche de manière séquentielle. Lorsqu'il y a incompatibilité des catalyseurs entre eux, ceux-ci peuvent être ajoutés successivement dans le milieu réactionnel ; il s'agit alors de « catalyse multiple séquentielle ». Ces deux approches sont particulièrement intéressantes, car elles permettent, de manière monotopie, de multiplier le nombre de transformations chimiques, sans avoir à isoler des intermédiaires réactionnels parfois instables.

Différemment, la catalyse multiple synergique repose sur l'activation indépendante et concomitante de réactifs différents par chacun des catalyseurs mis en jeu. Celle-ci présente alors un intérêt particulier puisqu'elle permet de concevoir et de mettre au point des réactivités singulières qui ne pourraient pas avoir lieu sans la complémentarité des catalyseurs utilisés.

Bien qu'étant un domaine de recherche assez récent, la catalyse multiple s'est rapidement illustrée dans des domaines aussi variés que la synthèse organique ou la chimie des polymères. L'association d'un catalyseur métallique à un organocatalyseur ou celle d'un catalyseur métallique à une enzyme ont principalement été étudiées, l'enjeu majeur dans de telles transformations étant de déterminer les compatibilités entre les divers catalyseurs employés. Dans le futur, ce nouveau paradigme, ambitieux et prometteur, va sans nul doute révolutionner notre manière de concevoir des transformations catalytiques originales. Pour l'heure, l'exploration de ce nouveau concept est faiblement développée à l'échelle nationale et mériterait d'être soutenue dans un contexte international très compétitif.

6. Polymérisations

Les polymères et les matériaux moléculaires multifonctionnels jouent et vont continuer à jouer un rôle clé dans de nombreux domaines

tels que l'électronique, la conversion et le stockage de l'énergie, le magnétisme, la photonique, la chimie supportée et miniaturisée, l'imagerie biologique, la médecine ou le développement durable. Ces avancées ont été rendues possibles grâce aux travaux de recherche fondamentaux consacrés au développement de méthodes de synthèse de nouveaux polymères nanostructurés ou polyfonctionnels. En effet, il est nécessaire de contrôler la structure chimique, l'architecture et la localisation des groupements réactifs/fonctionnels pour conférer une fonction au polymère/matériau. De nouveaux catalyseurs et amorceurs, de nouvelles méthodes (polymérisation contrôlée, à séquence contrôlée, photopolymérisation) et de nouveaux monomères (valorisation des bioressources) pour les différentes techniques de polymérisation sont régulièrement mis au point. Le développement de méthodes combinant deux types de polymérisation (radicalaire contrôlée et ouverture de cycle ionique ou par métathèse, ionique et radicalaire contrôlée, ionique et ouverture de cycle par exemple) constitue une bonne illustration des progrès récents.

Ces approches ne doivent pas cesser d'être appliquées aux polymères de commodité et aux polymères de spécialité en tenant compte des critères de recyclabilité, de fonctionnalité, de biodégradabilité, de la bio-ressource et d'un coût contrôlé. En effet, la demande en matériaux polymères plus performants ne cessera de croître (matériaux polyfonctionnels, recyclables, auto-réparants, nano-structurés, hybrides).

B. Technologies innovantes

La chimie organique de synthèse actuelle est de plus en plus associée à des technologies innovantes et/ou des milieux réactionnels néotériques. Les méthodes d'activation innovantes ont bénéficié d'avancées technologiques récentes et la mise sur le marché, par les constructeurs, d'appareillages pratiques et sûrs dédiés à la chimie. On peut citer les

micro-ondes, les ultrasons, les radiofréquences, la photochimie, la mécanochemie, les hautes pressions. En photochimie les systèmes basés sur des LED (Light Emitting Diode) atteignent le domaine de l'UV proche et permettent d'avoir des sources intenses, définies en longueur d'onde avec de hauts rendements. Dans le domaine des radiofréquences les sources térahertz se développent et ouvrent un champ d'activation nouveau encore inexploré. Ces méthodes peuvent permettre la promotion de réactions rapides, efficaces, sélectives et reproductibles en économisant de l'énergie, parfois du solvant, et de ce fait contribuent à un développement durable en chimie.

D'autre part, de nouveaux milieux réactionnels aux propriétés particulières ont fait leur apparition contribuant eux aussi au développement d'une chimie éco-compatible, si tant est que leur innocuité ait été évaluée. Font partie de cette famille, les liquides ioniques, le glycérol et ses dérivés, les polyéthylènes glycols, les solvants eutectiques profonds, les fluides supercritiques. Ces milieux peuvent aussi contribuer à une amélioration des techniques de séparation ou de recyclage.

La technique de synthèse en flux continu, de plus en plus adoptée en production (intensification des procédés) fait aussi son entrée dans les laboratoires de recherche. Ces systèmes miniaturisés et sécurisés possèdent de nombreux avantages par rapport à la synthèse « en lots classique », avec notamment des échanges thermiques efficaces et rapides grâce à des rapports volume/surface favorables et une amélioration des transferts de masse, contribuant à différents niveaux à un développement durable de la chimie. On peut distinguer trois niveaux : microfluidique (quelques centaines de microlitres par minute) qui se prête au même jeu de construction que la verrerie classique et qui commence à entrer comme outils dans les laboratoires, millifluidique (quelques centaines de millilitre par minute) qui permet un transfert rapide vers l'industrie et nanofluidique (quelques centaines de nanolitre par minute) qui est au stade exploratoire. Les systèmes en goutte, où

chaque goutte peut être vue comme un micro-réacteur isolé, permettent d'envisager des tests à haut débit.

C. Synthèse multi-étapes : stratégies et méthodes

Source d'innovation dans de nombreux domaines de la recherche et du développement en chimie, la synthèse multi-étapes d'architectures moléculaires constitue le cœur de métier du chimiste organicien. Les remarquables propriétés des matériaux ou des composés biologiquement actifs auxquels elle permet d'accéder relèguent parfois la synthèse multi-étapes au second plan, celle-ci se retrouvant assimilée à un exercice technique dont le caractère fondamental n'est pas toujours reconnu à sa juste valeur. L'élaboration de nouvelles molécules offre de nombreux défis au chimiste de synthèse, car les outils dont il dispose, aussi variés et performants qu'ils puissent paraître, ne se révèlent pas toujours adaptés à la complexité structurale des cibles sélectionnées. Dès l'analyse rétrosynthétique et l'élaboration du plan de synthèse, des problèmes sont généralement mis en évidence pour réaliser certaines des transformations désirées de manière régio-, stéréo- et chimiosélective.

Dans le contexte du développement durable et d'une chimie plus respectueuse de l'environnement, établir des stratégies de synthèse efficaces et innovantes constitue un enjeu majeur. Un effort important est dévolu à la mise au point de réactions multi-composants et de réactions en cascade qui permettent d'accéder rapidement à un haut degré de complexité structurale et contribuent ainsi à une augmentation significative de l'efficacité des synthèses par la réduction du nombre d'étapes. Une autre approche repose sur le développement de réactions séquentielles monotopes évitant l'isolement et la purification de composés intermédiaires. Les stratégies visant à limiter la manipulation de groupes fonctionnels (notamment *via* des réactions d'oxydation et de réduc-

tion) et l'emploi de groupes protecteurs sont aussi considérées pour améliorer l'efficacité d'une synthèse.

Les voies de synthèse innovantes s'appuient généralement sur des réactions catalytiques et respectant le principe d'économie d'atomes. La chimie organométallique et la catalyse organométallique, notamment en synthèse asymétrique, continuent d'occuper une position de tout premier plan. L'utilisation de la catalyse organique, voire de multi-catalyses, dans les étapes clés de synthèses multi-étapes devrait connaître de nombreuses applications dans les années à venir. De même, le regain d'activité observé en chimie radicalaire (développement de nouveaux précurseurs, nouvelles transformations et réactions en cascade, catalyse photorédox...) apporte des outils supplémentaires chimiosélectifs au chimiste de synthèse.

À l'image de l'impact qu'ont eu les couplages-croisés catalysés par le palladium et les réactions de métathèse sur la synthèse organique, les développements récents relatifs à la fonctionnalisation de liaisons carbone-hydrogène devraient contribuer à l'élaboration de nouvelles stratégies performantes. L'apport de ces différentes approches est particulièrement bien illustré en chimie des matériaux fonctionnels et en synthèse totale de produits naturels.

De par leurs architectures moléculaires complexes et originales, les produits naturels bioactifs constituent une excellente source d'inspiration pour le développement de méthodes et de stratégies de synthèse innovantes. Inversement, l'application d'une méthode développée à la synthèse totale d'un produit naturel complexe constitue une excellente démonstration de son intérêt en chimie organique. La synthèse totale permet d'accéder à des quantités plus importantes de produits naturels bioactifs, parfois indispensables pour poursuivre l'évaluation des propriétés biologiques, palliant ainsi le problème de ressources insuffisantes par extraction de la biomasse. La structure initialement proposée pour un produit naturel peut être confirmée ou infirmée grâce à la synthèse totale. En outre, la synthèse

offre un accès à des analogues qui ne sont pas disponibles dans l'écosystème. Un des aspects principaux est d'aboutir à des analogues structuraux simplifiés qui conserveraient (voire amélioreraient) leurs activités et pouvoir établir des relations de type structure/activité. Les enjeux sociétaux de la synthèse totale de produits naturels sont donc importants, car ils engendrent non seulement des retombées en matière de santé (bioactivités prometteuses) mais également dans des domaines connexes à la chimie.

La pratique de la synthèse totale est un exercice difficile qui amène régulièrement à revoir les stratégies de synthèse envisagées au gré des déconvenues rencontrées. Elle requiert une excellente et vaste connaissance des différentes méthodes et outils synthétiques. En se basant, par exemple, sur des considérations biogénétiques, le chimiste peut aussi chercher à imiter la nature et développer une approche biomimétique concise et élégante induisant en peu d'étapes une remarquable complexité moléculaire. La synthèse totale de produits naturels doit également prendre en compte les préoccupations environnementales et composer avec une stratégie plus «verte». En effet, l'épuisement des matières premières fossiles organiques fait l'objet d'une grande attention dans la société et la science d'aujourd'hui. L'utilisation d'autres ressources renouvelables comme produits de départ devrait être davantage prise en compte lors de l'élaboration de stratégies de synthèse.

Pour terminer, il faut souligner le rôle particulièrement formateur de la synthèse totale et la reconnaissance que suscite cet apprentissage tant par le monde industriel que le milieu académique. Cependant, les moyens humains importants requis pour être compétitifs au niveau international constituent un frein à son développement, notamment dans le système académique français. En outre, le taux de publication des chercheurs impliqués dans cette discipline est souvent plus faible, ce qui contribue à en réduire l'attractivité. Afin de contrer cette situation dégradée, le premier Symposium Francophone de Synthèse Totale a été créé et organisé en 2011. Cette manifes-

tation, devenue pérenne, vise à faire émerger un pôle français de synthèse totale en fédérant les différents acteurs.

II. Molécules par et pour le vivant

Parmi les architectures moléculaires au cœur des centres d'intérêt de la section 12, les molécules relevant du vivant représentent une préoccupation essentielle d'un bon nombre d'acteurs de la recherche attachés à cette section. Cette thématique se caractérise par une dualité intrinsèque, à savoir les molécules pour comprendre le vivant et les molécules inspirées du vivant.

Ces molécules d'intérêt se déclinent dans diverses séries incluant soit les bio-macromolécules, leurs constituants et spécificités structurales (saccharides, lipides, acides aminés et peptides, acides nucléiques naturels ou modifiés et oligonucléotides), soit les molécules naturelles (alcaloïdes, terpènes, macrocycles...). Les travaux effectués dans ce domaine ont pour objectif le développement de nouvelles méthodes chimiques permettant d'accéder à des entités valorisables dans le domaine de l'interface chimie-biologie. Ces activités sont étroitement liées à nombre de thématiques constituant les contours de cette section (en particulier la synthèse totale et le développement de méthodes de synthèse organiques dédiées, les matériaux biocompatibles, la synthèse éco-compatible...). Certaines stratégies de synthèse de molécules naturelles sont bio-inspirées ce qui permet d'enrichir la diversité chimique. Réciproquement de nouvelles méthodes de synthèse s'appuient sur l'utilisation naturelle ou non d'entités issues du vivant (enzymes, acides aminés, sucres, acides nucléiques). De manière complémentaire, le recours à des matières premières biosourcées, pour le développement d'arborescences de composés chimiques,

valorise des ressources jusqu'alors inexploitées. Cela représente un enjeu majeur dont les résultats contribueront au caractère durable de la chimie organique dans un futur post-pétrochimique.

Dans un cadre particulièrement associé au domaine du vivant, il est essentiel de citer :

(a) Les innovations dans le domaine de la vectorisation des molécules bioactives, à savoir les nouveaux vecteurs macromoléculaires, supramoléculaires et systèmes auto-organisés (dendrimères, liposomes, polymères...). Ce domaine nécessite des méthodes de synthèse robustes afin d'accéder rapidement aux vecteurs chimiques dont la caractérisation et les propriétés nécessitent également des compétences en physico-chimie, un champ disciplinaire relevant aussi de la section 12. En outre, ces composés de synthèse complexes doivent être biocompatibles puisque leur utilisation finale cible le vivant.

(b) La mise au point de méthodes pratiques reposant sur la compréhension fine des mécanismes moléculaires pour établir de nouveaux outils pour l'imagerie. Ceux-ci pourront ensuite donner accès à une visualisation des interactions moléculaires, permettant d'appréhender la complexité des phénomènes biologiques par leur déconvolution en systèmes chimiques simples. La multimodalité (imagerie nucléaire, imagerie optique, imagerie magnétique) apparaît comme une quête importante et, par-delà le dogme, elle doit s'inscrire dans un continuum allant de la molécule au corps entier en passant par la cellule. Le couplage d'applications diagnostiques et thérapeutiques est également un aspect dont l'expansion est souhaitable. Ces développements donnent aux chimistes une place centrale pour l'intégration de l'ensemble des paramètres requis pour le marquage de molécules d'intérêt biologique (faible taille, solubilité en milieu physiologique, fonctions de greffage, etc.).

(c) Le développement de nouveaux matériaux pour étudier le vivant tels que les architectures supramoléculaires (études de modèles de systèmes biologiques) ou les biopuces dont la spécificité est associée aux cibles et dont la

généralisation est un prérequis à la mise au point de méthodes de criblages. Par ailleurs, le développement de nouveaux systèmes moléculaires pour la production et le stockage de l'énergie sont également en partie inspirés des milieux vivants, couplant les propriétés de composants organiques et d'un cœur métallique.

Ici encore l'exploitation de ressources biosourcées renouvelables apparaît comme un élément indispensable pour le développement durable de systèmes énergétiques innovants.

(d) La chimie du fluor. Cet élément chimique est aujourd'hui incontournable en sciences de la vie, voire même de notre vie quotidienne. On considère actuellement qu'environ la moitié des molécules agrochimiques et le quart des molécules pharmaceutiques contiennent au moins un atome de fluor. Plusieurs centaines de milliers de molécules contenant au moins un atome de fluor ont été répertoriées et trouvent des applications par exemple en : i) médecine et pharmacologie (neuroleptiques, anticancéreux, antibiotiques, anti-inflammatoires, anesthésiques, antidépresseurs, transporteurs d'oxygène et substitués du surfactant pulmonaire); ii) en imagerie médicale et radiomarquage (tomographie par émission de positrons (TEP), échosonographie).

En France, dans le sillage d'Henri Moissan (1^{er} prix Nobel français), les recherches dans le domaine de la chimie du fluor ont toujours été très soutenues tant au sein des sociétés industrielles que dans le monde académique. Cette recherche fondamentale en France est portée par un large réseau, le GIS Fluor (réseau français du fluor : <http://www.reseau-fluor.fr>), créé au début des années 2000 et soutenu par le CNRS. Une quarantaine de laboratoires français de référence dans différents domaines liés à la chimie du fluor (synthèse organique, matériaux inorganiques, polymères et surface, médicaments, nouvelles technologies) en sont membres. L'implication de grandes entreprises françaises permet de lui donner un éclairage tout particulier. Sa principale mission dans le domaine de la chimie du fluor et des composés fluorés est d'identifier

des orientations scientifiques claires pouvant avoir un impact sociétal important, notamment en termes de santé publique et, *in fine*, de recommander aux organismes de recherche la mise en place et le développement de travaux interdisciplinaires, en fonction des enjeux technologiques et économiques décelés.

(e) La Chimiothèque Nationale. Celle-ci est dédiée à la valorisation scientifique et industrielle dans les domaines pharmaceutiques et phytosanitaires, des produits de synthèse et extraits naturels des laboratoires qui en sont membres. Elle permet d'identifier le patrimoine des laboratoires et de mettre en exergue leur potentiel. Dans un contexte social et économique difficile, valoriser les produits de la synthèse et les extraits naturels des laboratoires est devenu une nécessité.

La Chimiothèque Nationale, créée en 2003, réunit et relie quarante-deux établissements de recherche et d'enseignement supérieur dont l'unité de Gestion de la Chimiothèque Nationale est l'instrument opérationnel. La Chimiothèque Nationale se situe au centre du lien entre les chimistes organiciens, les biologistes, les chimoinformaticiens et les industriels. L'activité inventive des membres de la section a permis d'enrichir la collection de la Chimiothèque Nationale qui regroupe 54 454 composés répertoriés, dont 42 240 composés en plaque et 14 514 extraits naturels.

Les multiples criblages des substances de la Chimiothèque Nationale ont permis de valoriser les collections des laboratoires membres, par la publication de plus d'une centaine d'articles, d'une vingtaine de brevets dont six sous licence, la création de sept sociétés et l'arrivée d'une molécule en phase clinique 2 (maladie d'Alzheimer).

Les recherches relevant des molécules par et pour le vivant, au sein de la section 12, visent à apporter des outils moléculaires innovants permettant de comprendre l'origine et la nature des phénomènes biologiques, offrant ainsi de nouvelles approches et perspectives. C'est un point important car l'implication dans la compréhension du vivant ne place aucunement la chimie au service de la biologie. Le rôle

du chimiste dans le développement de systèmes moléculaires est capital puisqu'il est le seul à pouvoir établir et engager les voies de synthèses. Il est évident que ce domaine de recherche est profitable aux participants uniquement s'il s'enrichit d'échanges réciproques entre les chimistes, les biologistes et/ou les physico-chimistes. Les membres de la section 12 impliqués dans ce domaine sont la charnière indispensable et doivent rester une force de proposition.

III. Chimie supramoléculaire

La chimie supramoléculaire, reliée aux systèmes polymoléculaires connectés entre eux par le biais de liaisons non-covalentes, représente un vaste domaine d'activité, lié à la conception de systèmes (supra) moléculaires pour le confinement, l'encapsulation, l'auto-assemblage ou la commutation en liaison, en vue du développement de nouveaux projets s'étendant depuis les bio-sondes jusqu'à la catalyse et les matériaux moléculaires intelligents.

L'existence de liaisons non-covalentes engendre une stabilité et une organisation des entités auto-assemblées, sous contrôle thermodynamique, assurées par des liaisons intermoléculaires faibles, qui ouvrent la voie au développement d'associations macromoléculaires, telles que les membranes, les micelles, ou les liposomes.

Les systèmes « hôte-invité » représentent également un domaine très important en chimie supramoléculaire, dans le cadre de la reconnaissance moléculaire, des interactions « drug-receptors » dans le cas des phénomènes biologiques mais aussi dans le cadre de la détection et du transport des analytes par des cargos moléculaires naturels ou artificiels, etc. Dans ce domaine, il convient de souligner, par exemple, le concept de bio-sondes dans lesquelles les substrats porteurs interagissent avec les cibles moléculaires biologiques. De nombreuses sondes sont actuellement large-

ment développées dans le cadre de ce concept « hôte-invité ». Celui-ci est également à la base de la conception d'agents de contraste pour l'imagerie moléculaire, au sein desquels les propriétés de chiralité, les propriétés magnétiques ou de fluorescence des systèmes supramoléculaires sont prometteuses.

L'association d'une molécule hôte et d'un substrat a récemment ouvert la voie à un nouveau domaine d'investigations, la « catalyse supramoléculaire ». La possibilité de reconnaissance sélective d'un substrat de la part d'un récepteur moléculaire, spécifiquement fonctionnalisé et porteur d'un site catalytique, peut conduire à un accroissement spectaculaire d'activité en termes de chimio-, stéréo-, et énantio-sélectivité des réactions catalytiques.

Un autre sujet d'importance concerne la conception d'objets moléculaires réactifs et l'étude des processus dynamiques, qui interviennent dans le domaine de la machinerie moléculaire. Ce vaste domaine de recherche peut conduire à des applications variées. On peut citer, par exemple, la conception d'hôtes commutables ou le développement de polymères supramoléculaires, qui présentent une grande importance en sciences des matériaux auto-réparables.

Globalement, le domaine de la chimie supramoléculaire, par la conception d'objets nouveaux, doués de propriétés spécifiques, propriétés le plus souvent inatteignables avec des systèmes covalents conventionnels, est caractérisé par une créativité fondamentale et un aspect transdisciplinaire qui doivent être poursuivis.

IV. Matériaux moléculaires et hybrides pour l'optique, l'électronique et la biologie

Nous assistons ces dernières années au développement considérable de l'utilisation

des matériaux moléculaires en tant que matériaux fonctionnels pour des domaines aussi variés que l'électronique, l'optique, le magnétisme ou la biologie. Les possibilités qu'offre la chimie alliée à l'ingénierie moléculaire et/ou supramoléculaire ouvrent en effet la voie à la réalisation de matériaux optimisés dans leur fonctionnalité depuis l'échelle de la molécule jusqu'à celle du composant. Il s'agira d'identifier les spécificités des matériaux organiques par rapport à l'application visée en exploitant au mieux leur caractère original et innovant au regard de ce que d'autres matériaux font déjà. La richesse et la diversité des matériaux organiques ouvrent en effet la voie à des applications difficilement accessibles avec d'autres matériaux.

La recherche en France sur les matériaux moléculaires est bien implantée, et le rôle des chimistes de la section 12 dans ce domaine est essentiel. En particulier, l'essor des nanosciences est actuellement croissant et les chimistes, notamment ceux de la section 12, sont susceptibles de jouer un grand rôle dans les domaines suivants : (a) conception de micro-systèmes pour différentes applications en électronique, optoélectronique, micro-fluidique en lien avec une évolution vers la miniaturisation ; (b) conception de nanomatériaux intelligents et fonctionnels organiques ou hybrides ; (c) conception de nanomatériaux pour les sciences de la vie (biologie, thérapie ou diagnostic en médecine) : nanobiosondes pour l'imagerie, nanocargos pour des processus de vectorisation, nanoparticules pour la thérapie.

D'une façon générale, le devenir des matériaux moléculaires fonctionnels est lié à la mise en œuvre de matériaux présentant non seulement des propriétés de plus en plus sophistiquées mais également adaptées au cahier des charges en termes de qualité (stabilité thermique, photochimique, innocuité...) en vue d'une utilisation industrielle. La conception de systèmes moléculaires pour des applications variées en électronique (transport de charges, de photons, conversion photovoltaïque, transistors, capteurs), en optique (détection, affichage et stockage de l'information, défense), en biologie (conception de

sondes, imagerie, thérapie, diagnostique) basées sur des propriétés spectroscopiques, électroniques, optiques, électro-optiques ou magnétiques et leur mise en œuvre dans des dispositifs nécessitent le développement d'architectures de plus en plus élaborées. En fonction de l'application, celles-ci doivent répondre à la fois à des contraintes de fonction et de forme en adéquation avec l'environnement.

La mise en œuvre de ces architectures fonctionnelles, qui conduit à un ajustement de la structure moléculaire en vue d'une modulation des propriétés de ces entités moléculaires, se situe à l'interface de la chimie organique, des sciences des matériaux, de la physique, et de la biologie. Le rôle du chimiste ne se limite pas à la conception et à la synthèse de la molécule fonctionnelle mais il implique également la prise en compte du cahier des charges complet lié à l'application visée, avec notamment la prise en compte de la compatibilité de la molécule dans l'environnement lié à l'application. Cette démarche, de type « bottom-up », requiert d'intégrer le passage de la molécule « isolée » au matériau (« dur » ou « mou »), en prenant en compte les interactions inter-moléculaires pour l'efficacité finale de l'édifice.

Dans ce cadre, les chimistes doivent développer une ingénierie moléculaire et/ou supramoléculaire « interactive » ciblée pour des matériaux répondant à un cahier des charges bien précis en vue de l'application visée. On citera ainsi :

(a) *l'ingénierie de « fonction »* destinée à contrôler les propriétés (spectroscopiques, physiques, magnétiques...) des molécules ou assemblages pour l'application visée. Bien que, dans de nombreux domaines, l'ingénierie concernant la relation structure moléculaire/propriétés ait été largement établie, l'optimisation des propriétés moléculaires ou l'exploration de nouveaux domaines (par exemple le proche IR dans la fenêtre de transparence des milieux biologiques ou les longueurs d'onde télécommunications pour l'absorption multiphotonique) requièrent un investissement important de la part des chimistes molécularistes. Cet investissement concerne aussi bien

la synthèse de molécules purement organiques (linéaires à dendritiques) que celle de complexes de coordination, dans lesquels le métal joue un rôle prépondérant sur les propriétés de l'édifice. À cet égard, la collaboration avec des chimistes théoriciens est généralement primordiale, à la fois pour prédire mais également interpréter les propriétés. Par ailleurs, l'engouement pour les systèmes multifonctionnels (mise en œuvre dans le même matériau, d'au moins deux propriétés telles que l'opto-magnétique, l'opto-mécanique, la conduction/magnétisme, la luminescence/propriétés d'optique non-linéaire...) résulte de la richesse remarquable des structures moléculaires permises par une chimie organique de synthèse toujours plus performante. De telles associations de propriétés dépassant généralement leur simple juxtaposition, l'étude des propriétés conjointes engendrées pourrait conduire à des fonctionnalités très riches et à de nouvelles applications à exploiter.

(b) *l'ingénierie de «forme»* qui doit être réalisée de façon à optimiser les propriétés de la molécule fonctionnelle dans son environnement d'application. Cette phase se place au-delà du choix de la molécule modèle dont les propriétés microscopiques auront été optimisées, au préalable, en vue de l'application choisie.

En conséquence, la synthèse de matériaux hybrides avec une profonde compréhension et un contrôle des relations microstructures-propriétés devient cruciale. Ce travail d'ingénierie dépendra largement du type d'application visée. Les verres inorganiques à porosité variable, dont la synthèse utilise des méthodes de chimie douce, et les polymères dans lesquels les molécules actives sont incorporées simplement comme dopant ou par greffage ont été pendant une longue période les matrices d'accueil privilégiées, soit sous forme de systèmes massifs, soit sous forme de films minces. Dans ce cadre, les biopolymères ont pris un essor grandissant ces dernières années.

Cette ingénierie impliquera une fonctionnalisation des molécules modèles (a) pour le passage au matériau (greffage en matrice sol-gel ou polymère pour la photonique, l'électronique, à la surface de nanoparticules métal-

liques, de systèmes mésoporeux...) ou (b) pour la compatibilité aux milieux ou systèmes biologiques visés pour l'imagerie, la thérapie ou le diagnostic (hydrosolubilité, amphiphilie pour l'imagerie au sein des membranes, introduction de fonctions de ciblage). Cette adaptabilité au milieu de fonctionnement devra prendre en compte la modulation des propriétés des molécules dans leur environnement d'application : modification des propriétés de luminescence en milieu biologique, effet plasmon avec les nanoparticules métalliques, interactions moléculaires en matrice sol-gel ou polymère.

V. Outils pour l'analyse des molécules

A. Introduction

Sans la contribution des Sciences Analytiques et Théoriques, les Sciences Chimiques n'auraient certainement pas connu l'essor observé durant ces dix dernières années dans des domaines scientifiques variés tels la synthèse totale, la méthodologie de synthèse, l'élaboration des matériaux ou l'architecture des biomolécules.

Sans minimiser le rôle des spectroscopies IR, UV ou des méthodes optiques, cinq grandes méthodes d'analyse indispensables à la communauté des biochimistes ont bénéficié de développements méthodologiques *spectaculaires*. Ces progrès ont permis d'accéder à une information ciblée et résolue à la fois dans le temps et dans l'espace (à l'échelle de la molécule, voire des atomes) mais aussi d'atteindre des limites de détection toujours plus basses. À titre d'exemple, on pourra citer les progrès remarquables de la chromatographie moderne (nanochromatographie liquide à haute pression : nanoUHPLC,

nanoUltraPerformance Liquid...), la spectrométrie de masse, SM, (résolution isotopique, technique multidimensionnelle, imagerie...), les rayons X (RX), (efficacité des détecteurs, mesures résolues en temps, instruments portables), la résonance paramagnétique électronique, RPE, (imagerie, technique pulsée, hauts champs) et la résonance magnétique nucléaire, RMN très haut champs (THC), sondes cryogéniques, polarisation dynamique nucléaire, RMN ultrarapide).

Indéniablement, si ces différentes avancées, à la fois technologiques et méthodologiques, ont déjà permis de lever de nombreux verrous analytiques, elles présagent aussi de leur capacité à résoudre les « défis chimiques » de demain. Seules ou en combinaison (HPLC/SM, RMN/HRMS, HPLC/RMN), ces méthodes (dont l'automatisation grandissante facilite leur utilisation) jouent un rôle essentiel à la fois dans le processus d'identification moléculaire (analyse de routine ou d'échantillons complexes) mais aussi dans la compréhension des interactions à l'échelle moléculaire et supramoléculaire.

B. Spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse est une technique ubiquitaire. Elle se caractérise par la grande diversité des géométries d'appareillages disponibles (entre les techniques d'ionisation, les types d'analyseurs et les couplages chromatographiques) et, en conséquence, par une dispersion des coûts d'acquisition extrêmement importants (supérieurs à vingt).

Ces dernières années, des avancées majeures ont été réalisées. D'une part, l'apparition des analyseurs de type Orbitrap a permis un accès généralisé aux mesures de masse haute résolution en routine, avec une résolution supérieure à cent mille et une précision atteignant quelques ppm. L'introduction de la mobilité ionique a également autorisé la distinction d'isomères géométriques (par exemple des oligomères linéaires ou ramifiés de même masse).

D'autre part, l'introduction de source de désorption de champ (FD/FI field desorption/field ionization) de nouvelle génération a facilité l'analyse des complexes organométalliques. Par ailleurs, l'apparition de sources de type DESI (desorption electrospray ionization) autorise maintenant l'analyse de molécules organiques directement déposées sur une surface et à pression atmosphérique.

À champ magnétique constant, les derniers instruments de type FT-ICR (Fourier transform ion cyclotron resonance) utilisant des cellules ICR harmonisées ont vu leur résolution multipliée par un facteur dix. La possibilité d'atteindre un facteur résolusif de dix millions et une précision de quelques ppb (partie par milliard) permet de résoudre les pics isotopiques, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives, en traçage et identification des molécules organiques mais aussi de suivre l'évolution de mélanges très complexes (pétrole, biohuiles) lors de leur raffinage.

À l'interface entre la chimie et de la biologie, les domaines les plus actifs sont la métabolomique, la protéomique et l'analyse environnementale. Ces domaines voient leurs champs d'applications s'étendre par la conjonction de progrès conséquents en instrumentation (miniaturisation conduisant à des gains en sensibilité) et en développement d'outils d'analyse informatique performant. Par exemple, à partir de moins d'un microgramme de protéines, il est aujourd'hui possible d'identifier plus de vingt milles peptides (*via* les spectres de fragmentation). Un millier de protéines sont ainsi caractérisées sur la base d'une analyse.

Les objectifs actuels sont tournés vers l'analyse des molécules intactes (lipides, protéines, complexes protéiques jusqu'à plusieurs millions de Da...) sans aucune hydrolyse en leurs constituants. Les techniques décrites précédemment sont également étendues à l'étude des polymères agro-sourcés natifs ou modifiés.

Les instruments FT-ICR sont accessibles à la communauté dans le cadre du TGE CNRS FT-ICR à haut champ. La diversité des méthodes d'ionisation et d'activation du parc de spectromètres combinée à une expertise/compétence spécifique (protéomique « bottom-up » et « top-

down», métabolomique, pétroléomique, glycomique, ADN et complexes non-covalents, polymères, etc.) des différents sites du réseau offre la possibilité d'analyser des molécules de structures aussi variées que complexes. L'acquisition d'instruments FT-ICR de nouvelle génération et de plus haut champ (15 Tesla) devrait permettre à la communauté scientifique d'accéder à ces objectifs et de maintenir une visibilité internationale.

Enfin, couplé à la puissance des récents moyens de calcul et des algorithmes de traitement des «big data», le développement de techniques 2D analogues à celles utilisées en spectroscopie RMN est désormais exploré.

C. La RPE

Au cours des dernières années, les développements significatifs de la RPE, à la fois technologiques (hauts champs, nouvelles cavités, efficacité impulsionnelle...) et méthodologiques (DEER : double electron-electron resonance, HYSCORE : hyperfine sub-level correlation...), ont conduit également à des avancées remarquables et remarquées dans de nombreux domaines (biologie structurale, matériaux organiques, inorganiques et hybrides, molécules sondes, nanoélectronique). Par exemple, la RPE apparaît aujourd'hui comme un outil indispensable à l'étude et à l'optimisation de nouveaux matériaux dédiés à l'énergie ou la catalyse, notamment *via* une plus grande compréhension des mécanismes fondamentaux et du rôle spécifique des espèces paramagnétiques (radicaux organiques ou inorganiques) dans le contrôle de leurs propriétés.

Récemment, une interaction très forte avec la RMN a émergé, permettant des développements importants notamment pour les techniques d'hypermagnétisation (Polarisation Dynamique Nucléaire «DNP» (dynamic nuclear polarisation) associées à la RMN du solide, liquide et l'IRM) ou l'étude biostructurale de protéines paramagnétiques. Les chimistes organiciens de la section 12 ont également contribué à ces avancées, en développant

notamment de nouvelles sondes paramagnétiques avancées.

La mise en place d'une plate-forme nationale TGE CNRS RPE (réseau RENARD) proposant un ensemble de spectromètres RPE et de compétences variées (bas et hauts champs, ondes continue et impulsionnelle, imagerie, basses températures) offre la possibilité d'étudier de manière détaillée (processus dynamiques, structures géométriques et électroniques) de nombreux systèmes. L'accès aux différents sites de cette plate-forme ouvre la voie à un large panel de collaborations impliquant de nombreux utilisateurs non-experts.

L'imagerie et la microscopie RPE sont actuellement des champs qui devraient connaître de forts développements dans les années à venir. Compte tenu des enjeux liés à la chimie des matériaux, l'arrivée d'appareillages RPE «très haut champs» (263 GHz) permettrait à la communauté française RPE de maintenir une visibilité à l'échelle européenne et internationale.

D. La RMN

La commercialisation de spectromètres RMN «haut champs» et «très haut champs» (HC/THC) (jusqu'à 1,0 gigahertz en 2009), dédiés à l'analyse des solides ou des liquides, et utilisant (ou non) la technologie des sondes de mesure cryogéniques multi-noyaux performantes a conduit à des avancées importantes en chimie structurale et analytique (noyaux peu sensibles ou faiblement abondants) mais aussi en protéomique et en métabolomique.

Il est à noter que des progrès techniques significatifs ont été réalisés en RMN du solide de composés dia- ou paramagnétiques, notamment depuis la commercialisation de sonde RMN «MAS» (Magic Angle Spinning) capables de mettre en rotation des rotors de 0,75 mm de diamètre externe à une vitesse de 110 kilohertz. Couplées à des progrès méthodologiques (technique de découplage et/ou de polarisation, synchronisation, séquences d'impulsion multi-dimensionnelles), les performances ana-

lytiques de la RMN du solide commencent à égaler celles du liquide. Une harmonisation complète de ces deux outils si différents *a priori* est clairement envisageable durant la prochaine décennie.

Récemment, le développement de spectromètres RMN équipés pour la DNP (Dynamic Nuclear Polarisation) en rotation à l'angle magique (fréquences MAS < à 20 kHz) a permis d'augmenter la sensibilité de la RMN de plusieurs ordres de grandeur, révélant l'importance de cette technologie. Les premiers équipements RMN-DNP 400 et 800 MHz implantés en France ont démontré l'intérêt de cette approche pour de nouvelles problématiques analytiques, telles que la caractérisation de surfaces de matériaux hybrides nanostructurés, de microcristaux, de biomolécules, inaccessibles avec des spectromètres RMN conventionnels. En 2014, le premier système RMN-DNP 800 MHz commercial a été installé afin d'améliorer la résolution de cette technique. Cependant, les gains en sensibilité observés à 800 MHz restent inférieurs à ceux obtenus à 400 MHz et l'efficacité de la DNP à très hauts champs doit encore être améliorée.

D'un point de vue plus magnétique, l'apparition de matériaux supraconducteurs «haute température» (HTSC) offre de nouvelles opportunités pour le développement des aimants RMN à très hauts champs (> 1 000 MHz). Un projet national de spectromètre RMN opérant à 1 200 MHz a été sélectionné en 2014 pour être basé à Lille. Pour être réellement impactant, ce projet d'envergure devra impérativement s'accompagner d'un «saut» technologique majeur dans le domaine de la conception des aimants supraconducteurs. En terme de sensibilité, ce nouveau type d'aimant offrira notamment de nouvelles opportunités pour la détection des isotopes peu sensibles, qui représentent presque la moitié des isotopes observables par RMN mais aussi la caractérisation des défauts, ou des interfaces dans les matériaux organiques, inorganiques ou hybrides. Par ailleurs le gain en résolution et la sensibilité obtenue à 1,2 gigahertz pourront se révéler déterminants

pour l'étude des systèmes biologiques complexes ou des matériaux avancés.

L'accès ou l'utilisation de très grands instruments dans le cadre des grandes infrastructures de recherche multi-sites (les TGE-RMN, TGE FT-ICR et TGE-RPE) est un atout remarquable. Ces plate-formes techniques ont apporté énormément à la communauté des physico-chimistes puisque l'accès à des instruments d'exception, dans le cadre de projets de recherche préalablement évalués, est possible. Si ces infrastructures de pointe (uniques en Europe) sont cruciales dans un contexte scientifique très compétitif, elles doivent aussi et surtout s'appuyer sur une recherche nationale solide constituée d'un ensemble d'entités actives de plus petites tailles (laboratoire, équipe, groupe), possédant une expertise et des thématiques de recherches originales et propres, originales et variées.

E. Analyse structurale et modélisation

Le domaine de la modélisation des réactions chimiques recouvre plusieurs aspects. Même s'ils sont connectés par une méthodologie sous-jacente issue de la mécanique quantique, ils sont néanmoins sensiblement différents dans leur mise en œuvre. La compréhension des phénomènes fondamentaux autour de la liaison chimique est un axe très important qui reste cependant du ressort d'équipes de recherche très spécialisées. En revanche, l'utilisation des outils issus de ces groupes a largement percolé vers les groupes de chimie expérimentale *via* trois voies : l'adjonction d'un spécialiste en chimie computationnelle, l'implication d'un chercheur réorientant ses compétences vers la modélisation et la mise en place d'une collaboration forte avec un groupe spécialisé en simulation.

Il est actuellement possible de dégager trois grands axes où les apports de la modélisation, en lien avec les observations expérimentales, sont de plus en plus notables. Le premier axe est évidemment celui de la

description des étapes élémentaires mises en œuvre au cours d'une réaction chimique. Il s'agit de comprendre l'enchaînement des étapes au cours de synthèse d'objets moléculaires de plus en plus complexes, tant du point de vue de la taille que de la structure électronique. L'étape ultime dans ce domaine reste la compréhension des sélectivités et on peut noter que l'approche incluant une meilleure exploration de l'espace conformationnel est récemment en expansion. Le second axe est celui de la structure tridimensionnelle des objets moléculaires. Il y a là un changement conceptuel important qui n'apparaît pas toujours dans la bibliographie scientifique. Il est désormais classique d'engager la mise au point d'une nouvelle classe de réactions ou de catalyseurs par une optimisation des structures fondées sur une approche théorique. On peut noter, en particulier, qu'il est désormais possible de concevoir «*ab initio*» des théozymes et que celles-ci ont montré des activités catalytiques intéressantes. Le troisième axe est lié au second puisqu'il concerne à nouveau les structures mais en lien avec les différentes analyses permettant de les identifier.

Il est maintenant usuel de simuler les paramètres de la spectroscopie IR ou RMN et de confronter les résultats théoriques aux valeurs expérimentales. Cette méthodologie a été à l'origine de la réattribution (stéréochimique) de centres stéréogènes de produits naturels, au cours des dernières années, *via* la prédiction des spectres de dichroïsme circulaire, par exemple. On peut aussi citer l'optimisation des paramètres structuraux en lien avec des contraintes issues des couplages internucléaires scalaires et dipolaires (RMN), ce qui permet d'accéder à la structure de composés microcristallins non-résolvable par les techniques cristallographiques.

Globalement toutes les méthodes analytiques sont touchées par cette évolution : attribution des bandes de transition électronique, prédiction à l'aveugle des fragmentations en spectrométrie de masse, analyse de signaux RPE, calcul des paramètres Mössbauer... Évidemment, cette explosion des méthodes théoriques se fait en lien avec l'accroissement

notable des moyens de calculs, que ce soit à l'échelle des unités *via* l'acquisition de clusters de calculs, *via* la structuration des méso-centres de calculs à l'échelon régional ou encore par la montée en puissance des équipements nationaux (GENCI).

Conclusion

Les activités de recherche de la section 12 couvrent un large champ allant de la synthèse organique à la synthèse de molécules en lien avec les Sciences de la Vie et des Matériaux. Cela regroupe donc aussi bien la découverte de nouvelles molécules, la mise au point de nouvelles réactions et méthodes de synthèse que l'étude de nouveaux mécanismes réactionnels ou le développement analytique «multi-spectroscopies». Le savoir-faire de la transformation de la matière se retrouve également dans le développement d'assemblages supramoléculaires et de nouveaux matériaux mais aussi dans les études théoriques et les techniques analytiques, qui sont quatre parties intégrantes de l'activité des chercheurs de la section.

L'étendue des activités de la section 12 positionne à l'interface avec d'autres sections de l'INC mais également avec d'autres instituts tels que l'INSB, l'INP et l'INEE.

Les performances des chercheurs en termes de bibliométrie ne peuvent pas être facilement comparées et dépendent de la recherche effectuée (synthèse totale, études méthodologiques, préparation de nouveaux matériaux, analyse moléculaire...). C'est pourquoi il est impossible d'évaluer des dossiers en se basant uniquement sur ce critère. Il est donc indispensable que la section 12 puisse continuer à les évaluer dans leur ensemble en utilisant aussi d'autres indicateurs bien définis (http://www.cnrs.fr/comitenaional/doc/criteres/ce_sections_2012_16.pdf).

Dans cette période économique difficile, la section 12, tout comme les autres sections du Comité National, s'inquiète de la situation

particulièrement préoccupante de l'emploi scientifique en France. Il ne faut pas oublier que la recherche et l'enseignement supérieur restent à la base du développement social et économique de notre pays pour les années à venir.

Par ailleurs, et afin de rester compétitif au niveau international, nous devrions permettre,

aux chercheurs et notamment aux jeunes qui ont été embauchés par le CNRS au regard de leur excellence scientifique, de se consacrer entièrement à leur métier de chercheur avec les moyens financiers adéquats. Le temps passé à trouver des financements pour la réalisation de projets se fait en effet au détriment de la recherche proprement dite.

Comité national de la recherche scientifique. « Section 12- Architectures moléculaires : synthèses, mécanismes et propriétés ». *Rapport de conjoncture 2014*, [édition PDF en ligne]. ISBN : 978-2-271-08746-1. Disponible sur : <http://rapports-du-comite-national.cnrs.fr/>