

CHIMIE NOUVELLE

LA REVUE DE CONTACT DE LA **SOCIÉTÉ ROYALE DE CHIMIE**

32^{ème} année - décembre 2014



CN 117

Chimie et archéométrie

- De Lascaux à Van Gogh :
De l'analyse de prélèvements à l'imagerie chimique
non-invasive des peintures** 1
Ina REICHE, Emilie CHALMIN

Chimie des substances naturelles

- L'huile d'Ongokea Gore (isano) :
Analyse de sa composition chimique
et valorisation par dérivatisation** 12
Joséphine K. NTUMBA, Kalulu M. TABA, Raphaël ROBIETTE

Mécanosynthèse

- Mechanosynthesis,
a method of choice in solid state synthesis** 21
Jean DUBOIS, Melwin COLACO, Johan WOUTERS

Jeunes docteurs

- Development of New Reactions Catalyzed by Copper(I)
Complexes using Silylboranes and Bisboronates
as Pronucleophiles** 31
Virginie CIRRIEZ

Publications de nos membres

- La chimie organique en BD** 36
Dictionnaire de chimie 37

Directeurs de rédaction

Bernard Mahieu
UCL, Ecole de Chimie
Place Pasteur, 1
Boite L4.01.07
1348 Louvain-la-Neuve
bernard.mahieu@uclouvain.be

Benoît Champagne
UNamur,
Département de Chimie
Rue de Bruxelles, 61
5000 Namur
benoit.champagne@unamur.be

Comité de rédaction

Kristin Bartik, ULB
Gwilherm Evano, ULB
Philippe Dubois, UMONS
Sophie Laurent, UMONS
Bernard Joris, ULG
Raphaël Robiette, UCL
Damien Debecker, UCL
Johan Wouters, UNamur
André Colas, Dow Corning

Infographie:

Emmanuel Bonaffini
emmanuel.bonaffini@brutele.be

Secrétariat

Mme Violaine SIZAIRE
ULB
avenue Franklin Roosevelt 50, CP 160/07 1050 Bruxelles
Tel : +32 2 650 52 08 Fax : +32 2 650 51 84 - email : src@ulb.ac.be
Fortis : 210-0420804-70 Dexia : 088-0169820-65

Comité directeur

Conseil de gestion

Président	C. Buess ULB	cbuess@ulb.ac.be
Vice-président	T. Randoux, Certech	Thierry.Randoux@certech.be
Présidente sortant	A. Laudet, Lhoist	alain.laudet@skynet.be
Secrétaire général	J.-C. Braekman, ULB	braekman@ulb.ac.be
Trésorier	P. Laurent, ULB	pl Laurent@ulb.ac.be
Délégué relations extérieures	P. Baekelmans, Solvay	paul.baekelmans@solvay.com
Délégué communication	A. Colas, Dow Corning	a.colas@dowcorning.com

Divisions

Chimie Médicinale	L. Provins, UCB	laurent.provins@ucb.com
Jeunes Chimistes	A. Wislez, ULG	arnaud.wislez@doct.ulg.ac.be
Histoire et Enseignement de la Chimie	B. Van Tiggelen	vantiggelen@memosciences.be
Délégué Essenscia Wallonie	C. Moucheron, ULB	cmouche@ulb.ac.be
	B. Broze, Essenscia	bbroze@essenscia.be

Sections locales

Bruxelles	A. De Wit, ULB	adewit@ulb.ac.be
Louvain-la-Neuve	R. Robiette, UCL	raphael.robiette@uclouvain.be
Mons	S. Laurent, UMONS	sophie.laurent@umons.be
Liège	A. S. Duwez, ULG	asduwez@ulg.ac.be
Namur	D. Vercauteren, UNamur	daniel.vercauteren@unamur.be

Membres protecteurs de la SRC

DOW CORNING
EXXONMOBIL CHEMICAL
ESSENSCIA
LONZA
LHOIST
SOLVAY
TOTAL PETROCHEMICALS RESEARCH FELUY
UCB

Parution : trimestrielle

Avec le soutien du Fonds National de la Recherche Scientifique.
Les articles paraissant dans Chimie nouvelle sont repris dans
CHEMICAL ABSTRACTS

Editeur responsable : Jean-Claude Braekman,
ULB, CP 160/07,
avenue Roosevelt 50, 1050 Bruxelles

Les articles sont publiés sous la responsabilité de leur(s) auteur(s).
Les annonces publicitaires sont établies sous la responsabilité des firmes.

« CHIMIE NOUVELLE » est un titre déposé

ISBN 0771-730X

Ina REICHE^{(1)*}, Emilie CHALMIN⁽²⁾

⁽¹⁾Laboratoire d'Archéologie Moléculaire et Structurale (LAMS),
UMR 8220 CNRS, Université Pierre et Marie Curie Paris VI, Tour 23-33,
Boîte Courrier 225, 4 place Jussieu, 75005 Paris, France ;
Rathgen-Forschungslabor Staatliche Museen zu Berlin Stiftung Preußischer
Kulturbesitz, 14059 Berlin, Allemagne
Tel : +49(30)266427101, Fax : +49(30)266427110,
ina.reiche@upmc.fr/ i.reiche@smb.spk-berlin.de

⁽²⁾ Université de Savoie-Mont-Blanc, laboratoire EDYTEM, UMR 5204,
Campus scientifique, 73376 Le Bourget du Lac, France ; CNRS,
laboratoire EDYTEM, UMR 5204, Campus scientifique,
73376 Le Bourget du Lac, France

De Lascaux à Van Gogh : De l'analyse de prélèvements à l'imagerie chimique non-invasive des peintures

Abstract

From Lascaux to Van Gogh: From the sample analyses to non-invasive chemical imaging of paintings

The analysis of works of art and archaeological objects aims at determining their exact nature, the provenance and circulation of raw materials, the transformation and manufacturing processes as well as their function and utility. Age determination and the discrimination of fakes are other important issues. They all intend to contribute to a better understanding of socio-economical organisation and the cognitive capabilities of former societies. From a physico-chemical point of view, the analyses have generally been performed on representative samples that allow the determination of trace elements, minor phases or crystal morphologies that are indicative of a special material feature or process and allow the establishment of objective criteria for answering the archaeological or art-historical questions. Today a new trend goes towards the increasing usage of chemical imaging methods that provide the advantage of being versatile, sensitive to trace amounts of matter, non-invasive (meaning no sampling is necessary) or at least non-destructive (meaning that the sample taken is kept after the analysis). These analytical methods have been primarily used at synchrotron sources because of the brilliant light they produce. These experiments inspired the development of laboratory or even portable equipment providing capabilities powerful enough to study art and archaeological objects. Through some case studies the new approaches

in this interdisciplinary field of investigation are highlighted in this paper. These case studies focus mainly on the study of paint matter from Palaeolithic periods ranging to those of modern times.

Mots-clés

Matière picturale, œuvre d'art, chimie analytique, méthodes synchrotron, imagerie chimique

Keywords

Pictural matter, works of art, analytical chemistry, synchrotron, chemical imaging

1. Introduction

La connaissance des sociétés anciennes passe par l'étude des traces et des œuvres d'art qu'elles ont laissées. Un champ de recherche interdisciplinaire développé depuis le 19^e siècle, la science analytique du patrimoine culturel, s'intéresse à l'étude des objets de notre patrimoine dans le but de mieux déterminer la nature exacte des objets, la provenance des matières premières, leur diffusion, leur transformation ainsi que leurs fonction et utilisation, mais aussi à déterminer l'authenticité et l'âge des objets, afin de mieux comprendre l'organisation socio-économique, les capacités cognitives, etc. des sociétés. De plus, les phénomènes d'altération, les procédés de conservation et de restauration des objets anciens sont étudiés afin de mieux évaluer le potentiel informatif contenu dans ces objets et de les préserver pour le futur.

Généralement étudiés par des approches archéologiques ou historiques, les objets du patrimoine peuvent également être analysés par des méthodes issues de la physico-chimie. Les développements d'instruments analytiques récents notamment non-invasifs permettent d'apporter de nouveaux éléments de réponse, que ce soit sur des prélèvements, directement sur l'objet ou encore dans son contexte archéologique ou muséographique. En effet, au début de l'investigation physico-chimique de ces objets du patrimoine, l'analyse consistait à effectuer un prélèvement qui était ensuite consommé par la technique utilisée. Des critères physico-chimiques obtenus par ces analyses comme par exemples des éléments présents à l'état mineur ou de trace, des micro-inclusions dans la structure ou parfois même des morphologies particulières de cristaux, à une échelle allant du méso- au nanométrique, peuvent être définis et permettent de répondre aux questionnements artistiques ou archéologiques.

Cependant, la rareté et le caractère précieux de beaucoup d'œuvres ou objets socio-culturels ont limité les autorisations à prélever pour un but d'analyse. Cette limitation rend la caractérisation physico-chimique des œuvres d'art plus difficile. Ainsi, les méthodes d'analyses non-destructives ou au moins micro-invasives sont à privilégier pour l'identification de ces critères physico-chimiques. Cette approche complètement non-invasive représente donc un enjeu majeur du domaine et un défi analytique nécessitant la mise en place d'outils analytiques performants et adaptés.

Grâce aux développements analytiques de ces dix dernières années, de nombreuses études d'objets sont devenues possibles sans contact ou dommage des œuvres. On tire notamment profit du fait que les sources de laboratoire sont devenues plus performantes, que l'adoption d'optiques focalisantes du faisceau X est possible afin de réaliser des analyses spatialement résolues et que les systèmes de détection ont été largement améliorés. De par la nature hétérogène et/ou stratifiée des œuvres, il est impératif d'analyser de grandes surfaces avec une résolution spatiale de quelques micromètres. Ainsi, une tendance actuelle consiste à élaborer des analyses chimiques en mode imagerie bidimensionnelle (2D) voire tridimensionnelle (3D)

afin de disposer d'une vision représentative de l'état de surface des œuvres ou de leur nature stratifiée, respectivement. Aux difficultés rencontrées lors des analyses non invasives se rajoute un problème supplémentaire. Certaines œuvres ne peuvent pas être déplacées pour les analyses dans un laboratoire. Ainsi, il est nécessaire d'installer de véritables laboratoires transportables en se basant sur des instruments portables sur les sites archéologiques ou dans les musées [1]. Pour permettre une compréhension complète d'un matériau, d'un état d'altération ou encore d'un procédé de fabrication, le choix d'un prélèvement s'avère parfois essentiel. Ces échantillons sont aujourd'hui étudiés par des méthodes non-invasives et peuvent être conservés pour d'autres analyses et observations.

Dans cet article nous allons donc présenter et illustrer d'une façon non-exhaustive les nouvelles analyses non-invasives 2D et 3D utilisées dans le domaine de la chimie analytique pour étudier d'une façon fine les œuvres d'art.

2. Approche intégrée

2.1. Définition et « traduction » de la problématique interdisciplinaire

Avant de rentrer dans le cœur de la matière des constituants d'un objet du patrimoine, il est nécessaire d'élaborer des stratégies expérimentales en adaptant et « traduisant » les problématiques historiques ou archéologiques en approches physico-chimiques adéquates. L'approche doit être véritablement intégrée dans les différentes disciplines et un dialogue entre les collègues doit être installé.

2.2. Élaboration de la stratégie expérimentale intégrée

L'étude de ces matériaux complexes et fragiles impose de maîtriser à la fois les outils d'observations micro-morphologiques et micro-structurales, notamment avec les méthodes synchrotron [2], [3] ou les instruments portables nouvellement mis au point, tout en continuant par ailleurs à modéliser les phénomènes sur des matériaux modernes vieilliss artificiellement et à synthétiser des matériaux modèles en laboratoire.

De plus, certains des matériaux concernés tels que les couches de peintures, de polychromie ou les matières issues du vivant ont une structure stratifiée ou hiérarchique et une composition hybride, où une phase organique et une autre minérale peuvent être étroitement imbriquées à l'échelle micro- ou nanométrique. Cette particularité fait de ces matériaux un sujet de recherche ambitieux et complexe. Comprendre les mécanismes sous-jacents d'altération nécessite de conserver dans leur état l'association des différentes phases présentes, pour obtenir des informations représentatives, alors même que nous nous trouvons aux frontières des capacités actuelles des méthodes analytiques et que ces phases sont plus ou moins altérées. Ceci nécessite un savoir-faire particulier et contraint parfois à des préparations d'échantillon fastidieuses pour des analyses ayant recours aux grands instruments tels que le synchrotron.

Dans ce domaine, il est particulièrement important de croiser les approches et de profiter des compétences de chacun pour élaborer des stratégies expérimentales efficaces et intégrées aux contextes archéologique et historique.

2.3. Interprétation des données dans le contexte

La dernière étape de notre démarche, mais une des plus cruciales de notre domaine, est l'interprétation des données analytiques dans le contexte archéologique ou historique. Ceci nécessite la considération de facteurs très variés (propriétés intrinsèques des matériaux utilisés, paramètres environnementaux, liés à l'œuvre, étapes de restauration antérieures...) et aussi issus d'autres disciplines que celle de la chimie ou de la physique. Il est important de disposer de bases de données établies avec un référentiel d'objets déterminés et connus de l'époque et de la région concernées. De plus, les conditions environnementales de la conservation sont à prendre en compte ainsi que des échantillons modèles obtenus par des simulations de procédés anciens sont à élaborer afin de confirmer un mode de fabrication proposé sur la base des données analytiques.

2.4. Méthodes synchrotron

Pour appréhender les matériaux de nature très variée et souvent complexes en raison des conditions de

conservation et des altérations multiples, le choix des méthodes analytiques se fait dans un premier temps avec les techniques de laboratoire à disposition et la faisabilité de la mesure sur l'objet entier ou à partir d'un micro-prélèvement. Pourtant depuis les années 1990, de nouvelles méthodes sont de plus en plus employées : il s'agit des méthodes utilisant le rayonnement synchrotron. En effet, la première mention de l'utilisation de rayonnement synchrotron pour l'étude des matériaux du patrimoine date de 1986 [4]. Depuis lors, le nombre de temps de faisceau accordé pour l'étude de ces matériaux sur les lignes de lumière ne cesse d'augmenter [1]. Dans cette communauté « matériau du patrimoine », un fort engouement existe surtout pour les techniques utilisant le rayonnement synchrotron comme la fluorescence des RX (SR-XRF) et la diffraction des RX (SR-XRD) [5].

Les techniques synchrotron présentent un premier avantage commun dû à la puissance du rayonnement permettant une rapidité de mesure et donc un gain de temps. Cette rapidité d'acquisition couplée à un micro-faisceau permet de réaliser des cartographies sur des zones sélectionnées des échantillons ou des objets entiers (imagerie en 2D). Une large échelle de mesure est également accessible allant du macro au nanomètre. La brillance du faisceau confère à ces techniques une grande sensibilité.

Ces méthodes dites « synchrotron » (présentées dans le Tableau 1) offrent un large panel de données mesurables (diffraction, fluorescence, absorption des rayons X en 2D et 3D) avec des spécificités et des avantages par rapport aux techniques classiques de laboratoire. Il ne s'agira pas ici de décrire les phénomènes physiques impliqués dans chacune de ces techniques (décrites par ailleurs [6]) mais bien de comprendre l'intérêt de ces techniques pour l'analyse des matériaux du patrimoine.

Le large domaine spectral issu du rayonnement synchrotron (infrarouge, visible, jusqu'aux rayons X durs) est un atout précieux pour ensuite sélectionner l'énergie adaptée aux types d'analyse souhaitée. Par des jeux de miroirs successifs, il est alors possible de sélectionner précisément l'énergie en fonction de la méthode (FTIR, fluorescence, diffraction ou absorption des rayons X) et de l'élément analysé (élément cible pour l'absorption des rayons X,

XANES (X-ray absorption near edge structure) et EXAFS (Extended X-Ray Absorption Fine Structure) et ainsi obtenir un faisceau d'une grande brillance et d'une excellente résolution en énergie.

Les méthodes basées sur le rayonnement synchrotron permettent d'accéder à trois grands types d'information :

(1) Chimique :

La SR-XRF permet d'identifier et de quantifier les éléments chimiques à partir d'une large gamme d'énergie d'excitation des rayons X accessible avec une bonne résolution en énergie ainsi qu'une limite de détection améliorée. La cartographie chimique est rendue possible grâce à l'utilisation d'un micro-faisceau et permet d'obtenir une information semi-quantitative par élément ainsi qu'une information sur la co-localisation des éléments. Des mesures en mode confocal (confocal microXRF) permettent d'accéder à la composition chimique des couches sous-jacentes.

(2) Structurale :

- La diffraction des rayons X (SR-XRD), aussi nommée diffusion de rayons X aux grands angles (WAXS) permet l'identification des phases minérales et cristallines, facilitée par le couplage avec la SR-XRF, et la détection de phases à l'état de trace. L'utilisation d'un micro-faisceau permet de sonder des coupes stratigraphiques ou la réalisation de cartographies sur des zones sélectionnées d'objet. A l'heure actuelle, le couplage avec les outils de la tomographie aux rayons X permet également la reconstruction en 3D de petits objets. Lorsqu'il s'agit de matériaux peu cristallisés, la diffusion de rayons X aux petits angles (SAXS) est employée.

- La spectroscopie d'absorption des rayons X, regroupant les 2 méthodes XANES et EXAFS, permet de sonder l'environnement structural d'un type d'atome donné, quel que soit le degré de cristallinité du matériau étudié. Différents types d'informations sont accessibles comme l'état de valence de l'atome sondé, mais aussi, le nombre de coordinence, le

	Méthodes	Paramètres mesurés	Information obtenue	2D	3D	Références
Information chimique	SR-XRF	Raie de fluorescence des rayons X	Composition élémentaire	x	x	Janssens et al. 2010 [7] Beckhoff et al., 2006 [8] Kanngießer et al., 2003 [9]
Information structurale	SR-XRD/ WAXS	Pics de diffraction	Identification des phases, proportion de chaque phase, transformations structurales, cristallinité, taille de grain, texture, défauts structuraux	x	x	Bleuet et al., 2008 [10]
	SAXS	Profils azimutaux et radiaux	Taille de particule, information sur la forme et l'orientation	x	-	Gourrier et al., 2010 et 2011 [11, 12]
	XANES/ EXAFS	Seuil d'absorption autour d'un élément cible (pré pic, seuil, jusqu'à environ 1000 eV après le seuil)	Etat de valence, coordination et distances avec les plus proches voisins	x	x	Farges, 2005 [13] Koningsberger and Prins, 1987 [14]
Information moléculaire	SR-FTIR	Bandes d'absorption infrarouge liées aux vibrations moléculaires	Information moléculaire	x	-	Cotte et al., 2009 [15]

Tableau 1 : Synthèse des principales méthodes basées sur le rayonnement synchrotron et utilisées pour l'étude des matériaux du patrimoine.

type d'atome et les distances à l'atome central. Il est alors possible d'analyser de nombreux types de matériaux (verre, métaux, céramiques, bois, tissus, papier, peintures, ossements).

(3) Moléculaire :

La spectroscopie infra-rouge à transformée de Fourier (FTIR) est utilisée pour identifier des groupes moléculaires dans des environnements divers : organique/inorganique, cristallisé/amorphe, solide/liquide/gaz. En utilisant les propriétés des faisceaux synchrotron, la SR-FTIR devient un outil performant permettant d'obtenir des données de grande qualité, de diminuer la résolution spatiale ainsi que les temps d'acquisition.

2.5. Analyse locale sur micro-prélèvement des peintures préhistoriques

La peinture pariétale est un mode d'expression utilisé pendant une grande partie du Paléolithique supérieur, qui s'étend de 40000 à 10000 ans av. J.C., période pendant laquelle l'homo sapiens sapiens se développe en occident. Il n'a pratiquement utilisé que deux couleurs pour les représentations pariétales : le rouge (oxyde de fer ou ocre, argile riche en fer) et le noir (oxyde de manganèse ou charbon de bois ou d'os). La détermination de la nature de ces pigments a été le premier axe de recherche suggéré par les archéologues au début de la reconnaissance de l'art pariétal en 1902. Les questions associées à ces matériaux concernent actuellement l'approvisionnement en matière première, les modes de préparation (visant à les transformer en pigment puis en peinture) et les techniques d'application. L'ensemble de ces étapes permet de reconstituer la « chaîne opératoire » conduisant à la préparation de la matière picturale. Pour répondre à ces questions, l'analyse fine des matériaux permet la recherche d'indices concernant les techniques de préparation, pouvant impliquer le tri, le broyage, le mélange (de charges et de liants), ainsi que le traitement thermique [16].

Concernant la couleur de ces peintures, elle est stable dans le temps et ne présente pas d'altération chimique ou structurale (comme cela a pu être observé sur des pigments plus contemporains). Le milieu souterrain

calcaire sert d'écrin et permet une préservation de ces peintures depuis plusieurs dizaines de milliers d'années. Dès les premières analyses de ces pigments, il a été établi que la couleur rouge provenait de l'hématite ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) et le jaune de la goethite ($\alpha\text{-FeOOH}$), ces deux phases pouvant être naturellement en mélange ou non avec une matrice argileuse (ocre). Quant au noir, il s'agit soit de charbon de bois, de suie ou d'oxydes de manganèse. Pendant plusieurs décennies on parlait de noir de manganèse sans pour autant donner une nature minéralogique précise à cette grande catégorie de minéraux. En effet, les oxydes de manganèse se trouvent sous des formes allotropiques très variées dans la nature. Les minéraux se distinguent par leur composition chimique, leur structure cristalline et le degré d'oxydation du manganèse (II, III, IV ou mixte).

Il a été mis en évidence qu'il existait une diversité minérale des oxydes de manganèse dans un même site préhistorique. L'analyse structurale d'un grand nombre de pigments préhistoriques a permis de recenser différentes variétés allotropiques d'oxydes de manganèse utilisées comme pigment noir : la pyrolusite (MnO_2), la romanéchite ($\text{Ba}_2\text{Mn}_5\text{O}_{10} \cdot x\text{H}_2\text{O}$), la hollandite ($\text{BaMn}_8\text{O}_{16} \cdot x\text{H}_2\text{O}$), la cryptomélane ($(\text{K},\text{Ba})\text{Mn}_8\text{O}_{16} \cdot x\text{H}_2\text{O}$), la todorokite ($(\text{Ba},\text{Ca},\text{K},\text{Na})\text{Mn}_6\text{O}_{12} \cdot x\text{H}_2\text{O}$), la groutite ($\alpha\text{-MnOOH}$) (figure 1) et la manganite ($\gamma\text{-MnOOH}$). Ces différents oxydes ont été rencontrés seuls ou en mélanges naturels et divers types de préparation ont été mis en évidence :

- une utilisation brute comme dans le cas de la *Scène du Puits* de Lascaux (Dordogne, France) [17], ou les « mains mutilées » de Gargas (Hautes-Pyrénées, France) [18] ;
- des mélanges avec diverses charges : l'argile, le quartz et la calcite sont couramment utilisés dans de nombreux sites ; le bois de cervidé broyé se retrouve dans un grand nombre de prélèvements de Lascaux [19] ; le gypse a été rencontré dans une figure de la grotte d'Ekain (Pays Basque, Espagne) et une de Lascaux ; les feldspaths potassiques et le mica ont été identifiés à Lascaux et à Niaux [20].

L'identification des oxydes de manganèse est rendue difficile en raison de leur faible cristallinité fréquente. La méthode XANES au seuil K du Mn permet d'accéder à la nature cristalline quel que soit l'état de cristallinité et constitue donc une méthode de choix pour la caractérisation de ces oxydes dans

les micro-prélèvements de pigment préhistorique, comme à Lascaux et à Ekain. L'échantillon n'a pas besoin d'être préparé et peut être sondé et cartographié grâce à un micro-faisceau. Après comparaison avec une base de données de référence, le spectre XANES révèle par exemple une phase de groutite dans le prélèvement de l'ours ainsi que dans celui de la tête de cheval de la grotte d'Ekain (figure 1). La particularité stylistique de ces deux figures comparée à l'ensemble des chevaux rouges et noirs représentés dans la grotte d'Ekain est soulignée par la présence de cet oxyde de manganèse uniquement identifié dans ces deux figures et présentant un état de cristallinité variable d'une figure à l'autre. En effet, toutes les autres figures noires ont été réalisées au charbon de bois. La présence de trace d'exploitation dans un dépôt d'oxyde de manganèse de nature similaire à l'intérieur de la grotte pose la question d'un approvisionnement en matière première dans un environnement proche [21, 22].

La grande variété de ces préparations est un reflet des différents procédés techniques mis au point par

les peintres préhistoriques qui s'expriment dans la diversité stylistique observée dans tout l'art pariétal du Paléolithique supérieur.

Bien qu'elles aient traversé les âges, ces peintures préhistoriques restent un patrimoine fragile qu'il faut préserver. Les grottes sont des milieux très vulnérables et très sensibles aux variations de paramètres de leur environnement (qu'ils soient naturels ou anthropiques). Il existe donc des risques d'altération des peintures réalisées dans ces milieux souterrains. Parmi les phénomènes géologiques, la formation d'un voile de carbonate de calcium (CaCO_3) par dessus la peinture est l'un de ceux qui a été étudié plus particulièrement dans la Grande Grotte d'Arcy-sur-Cure (Yonne, France).

Il a été mis en évidence que la couche de pigment était préservée sous différentes couches de calcite dont une épaisse couche de calcite blanche obstruant la lisibilité des figures. La couche translucide présentant de gros cristaux de calcite directement en contact avec la couche picturale fait l'effet d'un vernis protecteur

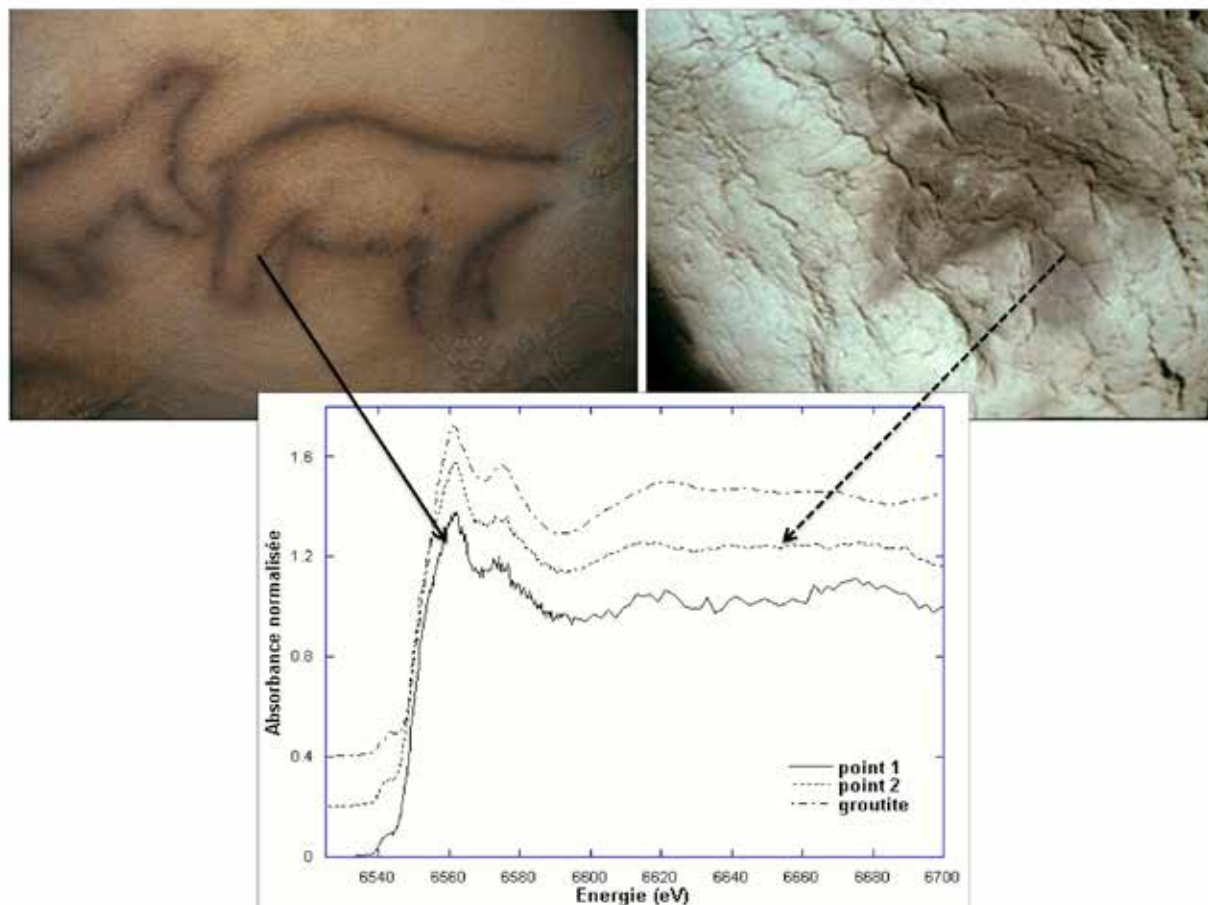


Figure 1 : Analyse par méthode XANES de prélèvements de l'ours et du cheval noirs de la grotte d'Ekain (Pays Basque espagnole, d'après [21, 22]), photographies © J. Altuna, Société des Sciences Aranzadi, Espagne.

et la calcite ne semble pas présenter un danger pour la conservation des figures préhistoriques. Il a été présumé que la calcite épaisse blanche soit formée par l'activité de micro-organismes. Ainsi, différentes couches de calcite ainsi que des calcites provenant de différents endroits dans la grotte (dépôt de surface sur l'eau des lacs et des gours) ont été prélevées et analysées avec un large panel de techniques incluant la microscopie, la spectroscopie, la microbiologie ainsi que la biologie moléculaire. L'objectif de cette étude était de comprendre l'origine biologique et /ou chimique et les mécanismes de la formation de cette couche obstruante [23]. Des synthèses en laboratoire ont été réalisées pour obtenir des carbonates de calcium dans différentes conditions (biotique ou abiotique) et avec différents paramètres (pH, présence d'inhibiteur, présence de pigment, pression de CO_2 , ...).

L'étude des interactions entre le pigment et la couche de calcite par méthode synchrotron renseigne sur l'absence de modification structurale du pigment et de la calcite pendant sa croissance. En particulier, il a été mis en évidence le rôle protecteur de la calcite

translucide qui poursuit sa croissance malgré la présence de pigment et qui finit par le piéger.

La compréhension des mécanismes de formation de calcite purement biotique ou abiotique est alors rendue possible par des observations à de fines échelles grâce au couplage de la micro-XRF, de la spectroscopie XANES et de la micro-XRD [24]. Les capacités calcifiantes des bactéries présentes dans la Grande Grotte sont alors démontrées. La présence de phases telle que la vaterite (isomorphe de la calcite) et d'une phase amorphe d'hydroxyapatite obtenues lors de la croissance de calcite biotique peut alors être utilisée comme indice de biominéralisation (figure 2) [25]. Cependant, les marqueurs de la croissance biologique n'ont pas été mis en évidence dans les échantillons archéologiques provenant de la Grande grotte d'Arcy-sur-Cure. Il est donc peu probable que les microorganismes soient à l'origine de la calcite opaque. Il s'agit plutôt d'un processus abiotique lié à un changement de conditions environnementales dans la grotte comme un réchauffement abrupt tel qu'observé dans d'autres grottes il y a 10 000 ans environ.

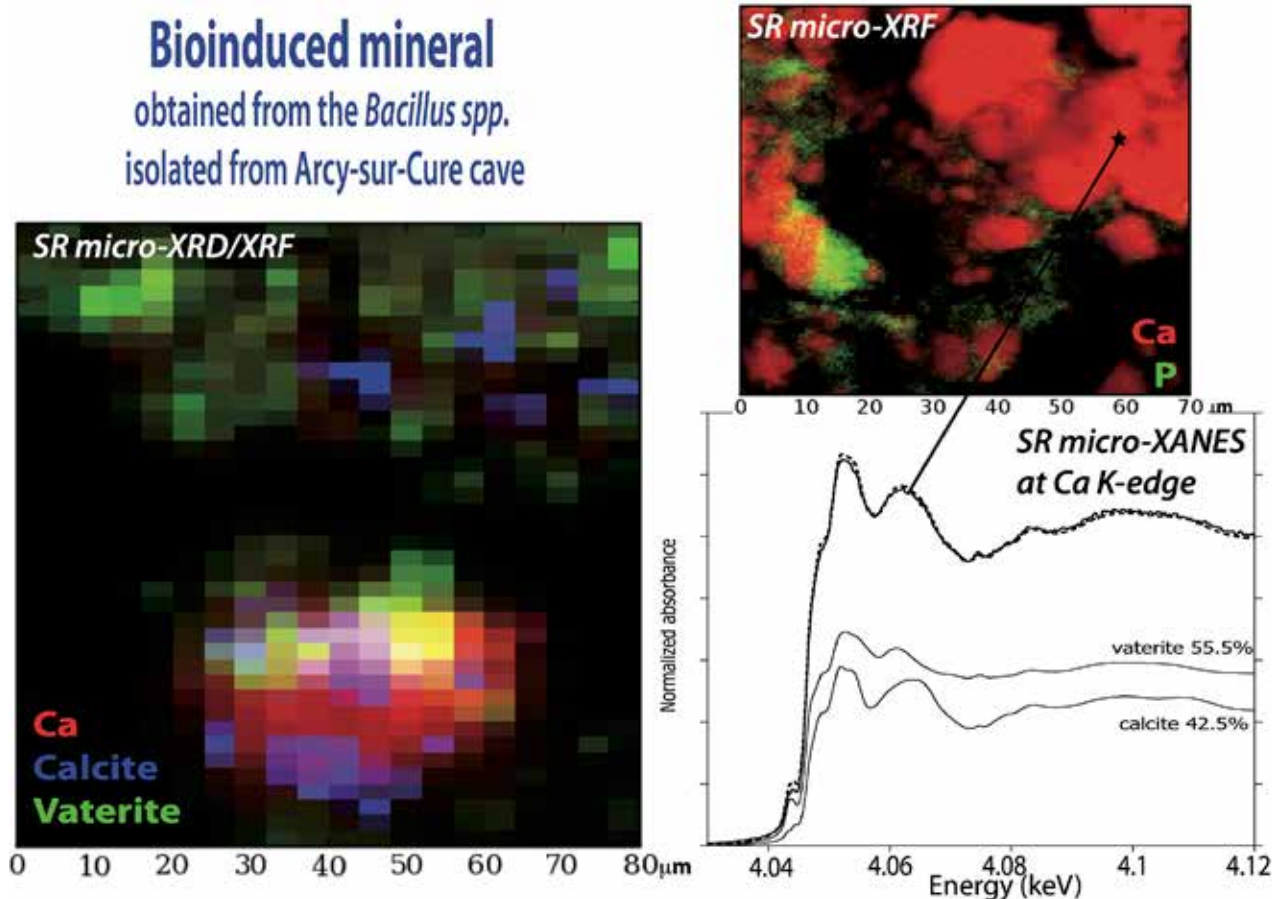


Figure 2 : Cartographie chimique en micro-SR-XRF d'un échantillon synthétique imitant les processus de formation de la calcite dans la Grande grotte d'Arcy-sur-Cure.

2.6. Imagerie non-invasive des peintures

Lors de leur conception, les lignes de lumière synchrotron n'ont pas été spécialement adaptées à l'étude des matériaux du patrimoine et des améliorations ont dû être apportées pour répondre aux contraintes de ces matériaux (ex : faisceau extrait, vidéomicroscope, encombrement, ...). Actuellement, de nouvelles lignes sont développées avec la volonté de répondre à la demande de cette communauté (par ex. le développement de l'infrastructure européenne CHARISMA, ligne PUMA à SOLEIL, IPANEMA) et d'autres lignes déjà existantes se spécialisent dans ces applications des matériaux du patrimoine (par ex. ID21 à l'ESRF, Diffabs à SOLEIL, P06 à DESY, BAMline à BESSYII, HZB, ...). Malgré des contraintes liées à la conservation des objets et à leur transportabilité (autorisation, fragilité), il est possible d'étudier certains objets anciens (statuette, tableau, objet polychrome, petits fragments archéologiques) directement sans prélèvement grâce à l'adaptabilité des supports et d'accessibilité de ces lignes de lumière (exemple d'étude de vases Etrusques [26] ou encore de manuscrits anciens [27]). Le tableau de Van Gogh intitulé « Un coin d'herbe » a ainsi pu être étudié sur la ligne L de DORIS-III (source synchrotron de 2^e génération de HASYLAB, DESY, Hambourg, Allemagne) sur une surface totale de 17,5 x 17,5 cm² balayé par un microfaisceau, révélant ainsi un tableau sous-jacent (Figure 3) [28]. Cette identification a pu être possible grâce au contraste chimique des différents pigments utilisés : blanc de plomb (PbCO₃) et blanc de zinc (ZnO) pour la surface supérieure et vermillon (HgS) et jaune de Naples (Pb₂Sb₂O₇) pour la peinture sous-jacente. L'étude d'une coupe polie par méthode

XANES au seuil K et L_{III} de Sb permet de confirmer la nature des pigments utilisés.

Des scanners de rayons X de laboratoire et même portables ont également été développés et permettent, lors d'acquisitions sensiblement plus longues, de scanner de plus grandes zones avec une résolution spatiale suffisante (néanmoins plus grossière qu'aux sources synchrotron) pour révéler les détails de la figure sous-jacente au tableau visible aujourd'hui (Figure 3).

2.7. Analyse non-invasive résolue en profondeur

Les techniques d'analyse ont généralement recours à un prélèvement ou sont limitées à l'analyse de la surface avec une profondeur d'analyse très rarement maîtrisée. Pour cette raison, nous avons développé en collaboration avec l'équipe de Prof. B. Kanngießer, de l'université technique de Berlin (TU Berlin), une technique alternative, la micro-fluorescence X en mode confocal (microXRF en mode confocal) qui rend possible l'analyse non-destructive en profondeur (jusqu'à plusieurs centaines de micromètres, selon les matériaux) de la composition chimique au niveau des éléments majeurs, mineurs et traces d'un objet avec une résolution spatiale latérale et en profondeur de l'ordre de 10 µm. Cette méthode est très prometteuse pour l'analyse de la composition chimique de la surface des objets du patrimoine culturel. Le dispositif mis au point est basé sur un système d'analyse X en mode confocal utilisant deux optiques, l'une dans le canal d'excitation et l'autre dans le canal de détection des rayons X.

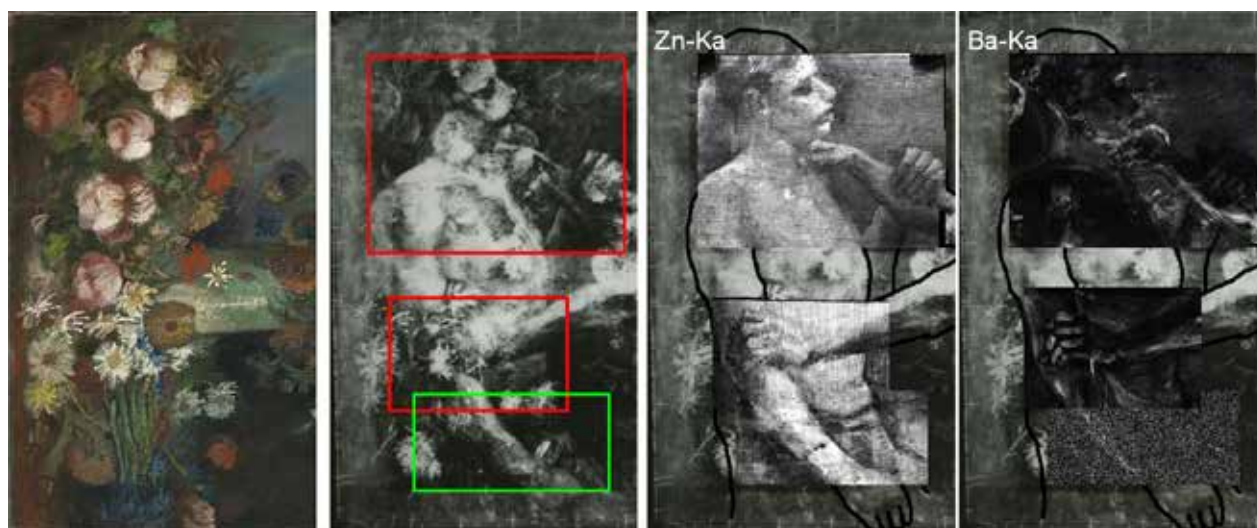


Figure 3: Cartographies chimiques d'un tableau de Van Gogh « Un coin d'herbe » par SR macro-XF et avec un instrument de laboratoire (instrument B)

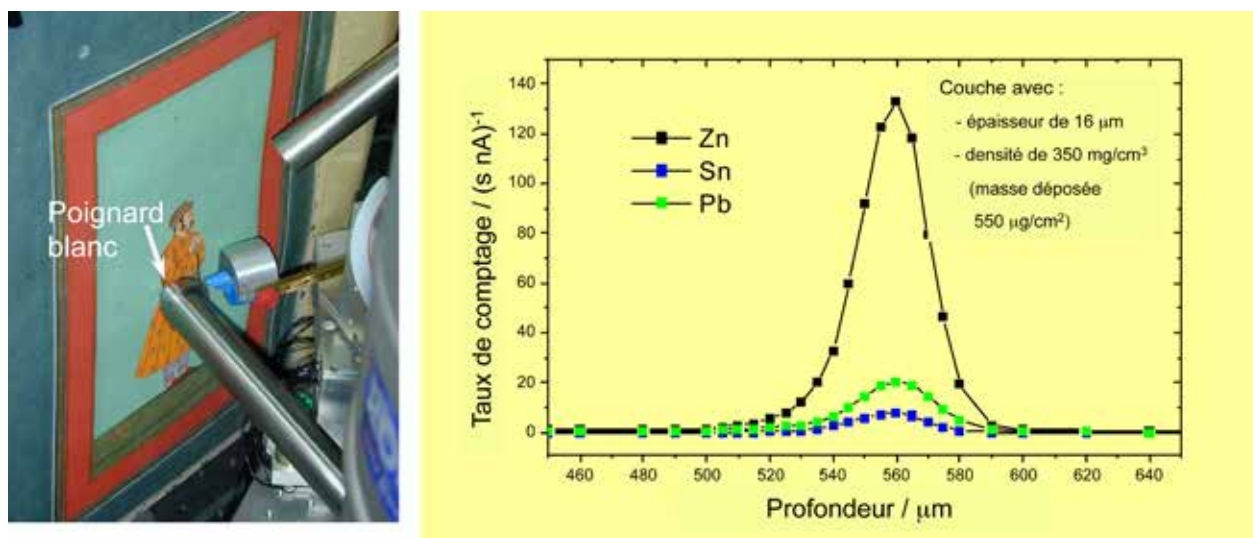


Figure 4 : Miniature indienne (n° d'inv. MIK 5004 (10) « Abdallah Zakhmi », fin du 17^e s., Musée d'Art Indien, Musées Nationaux de Berlin, Fondation du Patrimoine Culturel de la Prusse) devant le dispositif expérimental en MFX-3D à la BAMline, BESSY II, HZB avec deux profils en profondeur acquis dans deux zones différentes avec rapports d'intensité des différents éléments détectés.

Les premières expériences de cette méthode ont été réalisées en utilisant le rayonnement synchrotron (à la BAMline, BESSY II). La résolution spatiale de ce montage a été estimée autour de 30 μm dans les trois dimensions. Ces premières expériences ont montré que ce dispositif était parfaitement adapté à l'analyse non-destructive des matériaux hétérogènes tels que les peintures et la polychromie [9]. Des peintures miniatures indiennes de la période des empereurs Moghol (1526-1707) ont fait l'objet d'analyse sans prélèvement et directement sous un micro-faisceau dont la distance de focalisation est adaptée pour sonder en profondeur la composition chimique [29]. Le principe de microXRF en mode confocal permet ainsi d'obtenir des profils dans l'épaisseur des différentes couches picturales et d'en déterminer l'épaisseur en fonction de sa nature. L'analyse en profondeur et sans prélèvement d'une de ces peintures indiennes miniatures révèle une couche de 10 microns de blanc de plomb recouverte par une deuxième couche de 10 microns de cinabre (HgS). L'autre exemple montré ci-dessous (Figure 4) illustre l'analyse en microXRF en mode confocal d'une miniature indienne du Musée d'Art Asiatique de Berlin. La miniature a la particularité d'être en partie peinte avec des pigments à base de Zn ce qui était peu connu pour l'époque. Ainsi, des doutes concernant son authenticité sont apparus. De plus, l'étude montre qu'une seule couche de peinture a été appliquée sur les différentes zones de la figure contrairement à ce qui est connu pour cette technique

picturale normalement constituée de différentes couches picturales superposées. Il semble cependant qu'il s'agit d'une miniature datant de cette même époque car, en Inde, les pigments à base de Zn ont été utilisés bien avant leur utilisation en Europe. Il y a effectivement d'importants gisements de minéraux à base de Zn exploités en métallurgie dès le 5^e siècle en Inde. De plus, la réalisation des miniatures utilisant une seule couche picturale par zone semble cohérente car toutes les couches couvrent bien le papier et il est plus aisé de travailler en réserve.

Ces développements nous ont ensuite conduit à concevoir en collaboration avec l'équipe de la TU Berlin et une entreprise berlinoise, *l'Institut für Gerätebau* (IfG) un prototype de laboratoire basé sur le même principe dans l'objectif de commercialiser un dispositif de laboratoire.

Une des premières applications de ce prototype de laboratoire a concerné l'étude non-destructive des couches picturales de deux peintures de la Renaissance (Aristote et Platon, Hommes Illustres du Studiolo d'Urbino, Italie, 15^e siècle du Département des peintures du Musée du Louvre).

Il a été possible de mettre en évidence la succession de différentes couches de peintures et notamment, comme illustré dans la Figure 5, une couche à base de Pb (blanc de Pb) sur une couche à base de Hg (cinabre) sans prélèvement sur l'écharpe

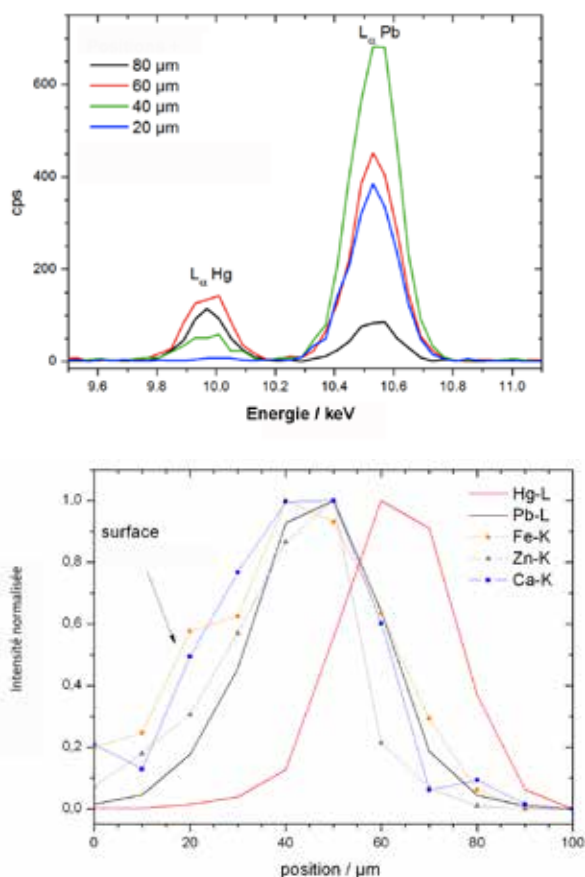


Figure 5 : a) Montage expérimental de la microXRF en mode confocal en laboratoire avec la peinture « Aristote » (Homme Illustre (N°inv. MI 645), Italie, 15^e s., Département des peintures, Musée du Louvre), b) spectres de microXRF en mode confocal à différentes profondeurs illustrant les changements de compositions chimiques et c) profil en profondeur sur un point blanc montrant la présence d'une couche à base de Pb en présence de Cu, Fe et Ca au-dessus d'une couche à base de Hg (probablement du cinabre) [30].

rose du personnage. L'épaisseur de chaque couche est évaluée à environ 10 µm [30]. Cette zone rose correspond à une zone repeinte et montre que l'écharpe a été rouge auparavant. Ainsi des modifications importantes de ce portrait ont pu être mises en évidence.

Grâce à l'étude de quelques peintures avec le dispositif de laboratoire, la microXRF en mode confocal s'est avérée très efficace et facilement applicable à l'étude des stratigraphies picturales d'une façon non-invasive avec une profondeur analytique qui peut atteindre environ 0,5 mm. De nombreuses applications de cette méthode peuvent donc être attendues aussi dans ce domaine [31].

3. Conclusions & tendances actuelles

La physico-chimie du patrimoine culturel vise à développer des approches expérimentales multi-analytiques multicritères pour comprendre des systèmes hétérogènes et complexes et répondre in fine à des problématiques archéologiques et historiques. Ceci nécessite la prise en compte de nombreux paramètres parfois issus d'approches très diverses. Des approches analytiques complètement non-destructives sont développées à l'heure actuelle mais un autre aspect original de ces recherches représente aussi le couplage d'analyse des objets anciens avec des synthèses des matériaux en laboratoire sous des conditions connues afin de modéliser les phénomènes. Ce type d'approche paraît très important pour comprendre les techniques artistiques et les phénomènes d'évolution des matériaux à long terme. Les exemples présentés dans cet article ont illustré les possibilités et les limites analytiques disponibles actuellement afin d'analyser d'une façon non-invasive en 2D ou 3D les œuvres d'art. Ces approches analytiques permettent à la fois de caractériser très finement la nature des matériaux constitutifs de nombreuses peintures, de déterminer l'origine des matières picturales, de retrouver les techniques picturales et d'évaluer les modifications (repeints, altérations, ...). Les nouvelles tendances de nos recherches vont vers de véritables « approches intégrées » où nous considérons les matériaux dans leur contexte historique ou archéologique. Les stratégies intègrent

des approches analytiques à micro- voire nano-échelle en utilisant des techniques complémentaires donnant des renseignements élémentaires, structuraux, morphologiques et spectroscopiques et en comparant les résultats à ceux des échantillons de synthèse ou ceux obtenus sur des objets d'origine connue analysés par la même méthodologie mise en place en fonction de la problématique. Par ailleurs, de nouveaux dispositifs expérimentaux, parfois portables et non destructifs, de microanalyse voient

le jour. Ils permettent d'exploiter des informations physicochimiques in situ jusque-là inaccessibles et de les utiliser pour répondre aux questionnements archéologiques, artistiques ou historiques. Cette approche expérimentale « intégrée » est la clé pour pouvoir répondre in fine aux problématiques de recherche issues des domaines de l'archéologie et de l'histoire de l'art lorsqu'il a été possible de les traduire en approches physicochimiques.

Références

- [1] Cotte, M., et al., *Synchrotron-Based X-ray Absorption Spectroscopy for Art Conservation: Looking Back and Looking Forward*. Accounts of chemical research, 2010. **43**(6): p. 705-714.
- [2] Cotte, M., et al., *Synchrotron-Based X-ray Absorption Spectroscopy for Art Conservation: Looking Back and Looking Forward*. Accounts of chemical research, 2010. **43**(6): p. 705-714.
- [3] Reiche, I. and E. Chalmin, *Synchrotron radiation and cultural heritage: combined XANES/XRF study at Mn K-edge of blue, grey or black coloured palaeontological and archaeological bone material*. Journal of Analytical Atomic Spectrometry, 2008. **23**: p. 799-806.
- [4] Harbottle, G., B.M. Gordon, and K.W. Jones, *Use of synchrotron radiation in archaeometry*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 1986. **14**(1): p. 116-122.
- [5] Janssens, K., *Synchrotron Radiation in Art and Archaeology*. Journal of Analytical Atomic Spectrometry, 2011. **26**(5): p. 883-884.
- [6] Beckhoff, B., et al., *Handbook of practical X-Ray fluorescence analysis*. Springer ed, ed. B. Beckhoff, et al. Vol. XXIV. 2006. 863.
- [7] Janssens, K., et al., *Photon-Based Techniques for nondestructive Subsurface Analysis of Painted Cultural Heritage Artifacts*. Accounts of Chemical Research, 2010. **43**(6): p. 814-825.
- [8] Beckhoff, B., et al., *Handbook of practical X-Ray fluorescence analysis*. Vol. XXIV. 2006, Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag. 863.
- [9] Kanngießer, B., W. Malzer, and I. Reiche, *A new 3D micro X-ray fluorescence analysis set-up - First archaeometric applications*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B, 2003. **211**: p. 259-264.
- [10] Bleuet, P., et al., *Probing the structure of heterogeneous diluted materials by diffraction tomography*. Nature Materials, 2008. **7**: p. 468-472.
- [11] Gourrier, A., et al., *Artificially heated bone at low temperatures: a quantitative scanning small-angle X-ray scattering imaging study of the mineral particle size*. ArchéoSciences, 2011. **35**: 191-199.
- [12] Gourrier, A., et al., *Scanning small angle X-ray scattering analysis of the size and organization of the mineral nanoparticles in fluorotic bone using a stack of cards model*. Journal of Applied Crystallography, 2010. **43**: p. 1385-1392.
- [13] Farges, F., *Ab initio and experimental pre-edge investigations of the Mn K-edge XANES in oxide-type materials*. Physical Reviews B, 2005. **71**: p. 155109.
- [14] Koningsberger, D.C. and R. Prins, *X-Ray Absorption. Principles, Applications, Techniques of EXAFS, SEXAFS and XANES*. Chemical Analysis: A Series of Monographs on Analytical Chemistry and Its Applications Vol. 92. 1987: John Wiley & Sons.
- [15] Cotte, M., et al., *Combination of FT-IR and X-rays synchrotron-based micro-imaging techniques for the study of ancient paintings. a practical point of view*. ePreservation Science, 2009. **6**: p. 1-9.
- [16] Chalmin, E., M. Menu, and C. Vignaud, *Analysis of rock art painting and technology of Palaeolithic painters*. Measurement Science and Technology, 2003. **14**(9): p. 1590.
- [17] Aujoulat, N., et al., *Lascaux : les pigments noirs de la Scène du puits. in L'art avant l'histoire, la conservation de l'art préhistorique. 10èmes journées d'études de la SFIIC*. 2002. Paris: SFIIC.
- [18] Chalmin, E., et al., *Minerals discovered in paleolithic black pigments by transmission electron microscopy and micro-X-ray absorption near-edge structure*. Applied Physics A: Materials Science & Processing, 2006. **83**(2): p. 213-218.
- [19] Chadefaux, C., et al., *Multianalytical study of Palaeolithic reindeer antler. Discovery of antler traces in Lascaux pigments by TEM*. Archaeometry, 2008. **50** (3): p. 516-534.
- [20] Clottes, J., M. Menu, and P. Walter, *La préparation des peintures magdaléniennes des cavernes ariégoises*. Bulletin de la Société Préhistorique Française, 1990. **87**: p. 170-192.
- [21] Chalmin, E., *Caractérisation des oxydes de manganèse et usage des pigments noirs au Paléolithique supérieur*, in *Geologie2003*, Université de Marne la Vallée: Marne-la-Vallée.
- [22] Chalmin, E., M. Menu, and J. Altuna, *Les matières picturales de la grotte d'Ekain (Pays Basque)*. Munibe, 2002. **54**: p. 35-51.
- [23] Chalmin, E., et al., *Biotic vs. abiotic calcite formation on prehistoric cave paintings: the case of Arcy-sur-Cure "Grande Grotte" (Yonne, France)*. Geological Society, London, 2007. **279**: p. 185-197.
- [24] Chalmin, E., et al., *Microanalysis and synthesis of calcite. Growth mechanisms on prehistoric paintings in the "Large Cave", Arcy-sur-Cure (Yonne, France)*. X-Ray Spectrometry, 2008. **37**: p. 424-434.
- [25] Chalmin, E. and I. Reiche, *Synchrotron X-ray microanalysis and imaging of synthetic biological calcium carbonate in comparison to archaeological samples coming from the Large cave of Arcy-sur-Cure (28000-24500 BP, Yonne, France)*. Microscopy and Microanalysis, 2013. **19**(06): p. 1523-1534.
- [26] Arletti, R., et al., *Polychrome glass from Etruscan sites: first non-destructive characterization with synchrotron micro-XRF, micro-XANES and XRPD*. Applied Physics A, 2008. **92**(1): p. 127-135.
- [27] Kanngießer, B., et al., *Investigation of oxidation and migration processes of inorganic compounds in ink-corroded manuscripts*. Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy, 2004. **59**(10-11): p. 1511-1516.
- [28] Dik, J., et al., *Visualization of a Lost Painting by Vincent van Gogh Using Synchrotron Radiation Based X-ray Fluorescence Elemental Mapping*. Analytical Chemistry, 2008. **80**: p. 6436-6442.
- [29] Kanngießer, B., W. Malzer, and I. Reiche, *A new 3D micro X-ray fluorescence analysis set-up - First archaeometric applications*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 2003. **211**(2): p. 259-264.
- [30] Reiche, I., et al., *Depth profiling reveals multiple paint layers of Louvre Renaissance paintings using non-invasive compact confocal micro-X-ray fluorescence*. Journal of Analytical Atomic Spectrometry, 2012. **27**: p. 1715-1724.
- [31] Mazel, V., I. Reiche, et al., *Confocal 3D micro-X-Ray Microfluorescence analysis as a new tool for the non destructive study of the elemental distributions in pharmaceutical tablets*. Talanta, 2001. **85**(1): p.556-61.

Joséphine K. NTUMBA⁽¹⁾⁽²⁾, Kalulu M. TABA⁽²⁾,
Raphaël ROBIETTE^{(1)*}

⁽¹⁾ Institut de la Matière Condensée et des Nanosciences (IMCN),
Université catholique de Louvain, Place Louis Pasteur 1 bte L4.01.02,
B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgique.
Tél: +32 (0)10 47 91 76, Fax: +32 (0)10 47 42 68,
raphael.robiette@uclouvain.be
<http://www.uclouvain.be/raphael.robiette>

⁽²⁾ Département de Chimie, Université de Kinshasa, P. O. Box 190, Kinshasa
XI, République Démocratique du Congo.

L'huile d'Ongokea Gore (isano) : Analyse de sa composition chimique et valorisation par dérivatisation

Résumé

L'Ongokea gore est un arbre de la forêt équatoriale dont les graines contiennent une grande quantité d'huile (60 %). Cependant, malgré son important tonnage annuel potentiel, aucun usage industriel de cette huile n'a été développé à ce jour. Les analyses de sa composition chimique ont montré que ses acides gras constitutifs ont la particularité de contenir deux triples liaisons conjuguées. Dans ce travail, nous avons exploré les applications potentielles de cette huile en transformant ses acides gras constitutifs en dérivés potentiellement biologiquement actifs. Pour ce faire, les triples liaisons ont été transformées en dérivés pyrrole, pyrone, pyridine, triazole, benzénique, ou encore hydrogénées ou impliquées dans une réaction de dimérisation. L'activité antibactérienne et antifongique des composés ainsi synthétisés a été mise en évidence et mesurée. Les résultats obtenus démontrent que l'huile d'Ongokea gore est une excellente source de matière première pour la synthèse de nouveaux agents antimicrobiens.

Mots-clefs

Ongokea gore, huile d'isano, acide gras, composition chimique, dérivatisation, bactéricide, fongicide.

Ongokea Gore (isanic) oil: analysis of its chemical composition and valorisation by derivatisation

Abstract

Ongokea gore is a tree of the equatorial forest whose seeds are rich in oil (60%). However, although an important potential production

capacity, no industrial application of this oil has been developed so far. Analysis of its chemical composition showed that its constitutive fatty acids have two conjugated triple bonds. In this work, we have explored potential applications of this oil by transforming its constitutive fatty acids into pyrrole, pyrone, pyridine, triazole and benzenic derivatives. They also have been hydrogenated or involved in a dimerization reaction. Antibacterial and antifungal activities of synthesized compounds were measured and evidenced. Obtained results show that Ongokea gore seed oil is an excellent source of raw material for the synthesis of new antimicrobial agents.

Keywords

Ongokea gore, isanic oil, fatty acid, chemical composition, derivatisation, antibacterial activity, anti-fungal activity

1. Introduction

Les huiles et graisses végétales naturelles sont de plus en plus utilisées dans l'industrie alimentaire, cosmétique, pharmaceutique et chimique. Elles sont en effet une source d'énergie, de vitamines et d'acides gras indispensables pour le corps [1]. En outre, sous forme de cosmétique, elles protègent la peau et, à travers les pommades et les essences, elles transportent les vertus curatives des médicaments.

Les différents acides gras qui composent les huiles et les graisses en déterminent la qualité et les applications

potentielles. En particulier, le taux d'insaturation et la nature de ces dernières (doubles ou triples liaisons) sont des facteurs importants. Dans ce cadre, les huiles contenant des acides gras ayant au moins deux triples liaisons conjuguées (polyynes conjugués) constituent une classe de composés uniques présentant un éventail intéressant d'activités biologiques telles que des propriétés antibactériennes, antimicrobiennes, antifongiques, anti-HIV, pesticides, antiprotozoaires, etc. [2, 3] Cette classe de polyynes contient plusieurs familles dont l'une, la famille des Olacacées, est constituée d'un genre, *Ongokea*, particulièrement intéressant pour ses diynes conjugués, mais peu étudié.

L'*Ongokea gore* est un arbre de la forêt tropicale humide rencontrée au Cameroun, au Ghana et en République Démocratique du Congo. C'est un arbre de grande dimension atteignant jusqu'à 40 mètres de hauteur et 1 mètre de diamètre (Figure 1). Son bois est jaunâtre, dur et homogène, son écorce grisâtre et rugueuse et sa graine sphérique, oléagineuse, comestible et recouverte d'une coque assez dure [4-6]. Ces graines ont été rapportées pour contenir 60 % d'huile (appelée communément huile d'isano ou encore huile de Boleko) ; la capacité de production totale en cette huile étant estimée à plus de 10.000 tonnes par an [6]. Malheureusement, à cause de sa composition chimique particulière, cette

huile a déçu plus d'un industriel qui essaya d'en tirer parti. En effet, malgré son excellent pouvoir détersif, le savon mou obtenu par saponification potassique de cette huile se révèle être inutilisable à cause de sa couleur rougeâtre, de la difficulté de sa décoloration et de son odeur très désagréable [5]. Ainsi, à part une utilisation pour la toilette par les femmes habitant aux alentours de la forêt équatoriale où poussent les arbres d'*Ongokea*, aucun usage bien déterminé de cette huile n'a été trouvé jusqu'ici.

L'huile d'isano a cependant fait l'objet de plusieurs études quant à sa caractérisation structurale dans les années 50, 60 et 70 [7-11]. De ces travaux, il ressort que cette huile est riche en acides gras insaturés. En effet, les analyses UV et IR ont montré que les triglycérides de l'huile d'isano sont principalement composés d'acides gras possédant un motif diyne conjugué. Au total, plus de dix composés acétyléniques différents constituant ces triglycérides ont été détectés. Cependant, dû à la complexité de cette huile, seul quelques-uns de ces acides gras ont pu être isolés (sous forme de méthyl ester). Certains ont pu être clairement identifiés : l'acide isanique (1), quatre acides possédant une fonction alcool adjacente au motif diyne ainsi que deux contenant un groupement carbonyle conjugué (Figure 2) [9].



Figure 1 : L'arbre *Ongokea gore* (gauche) et son fruit (droite)

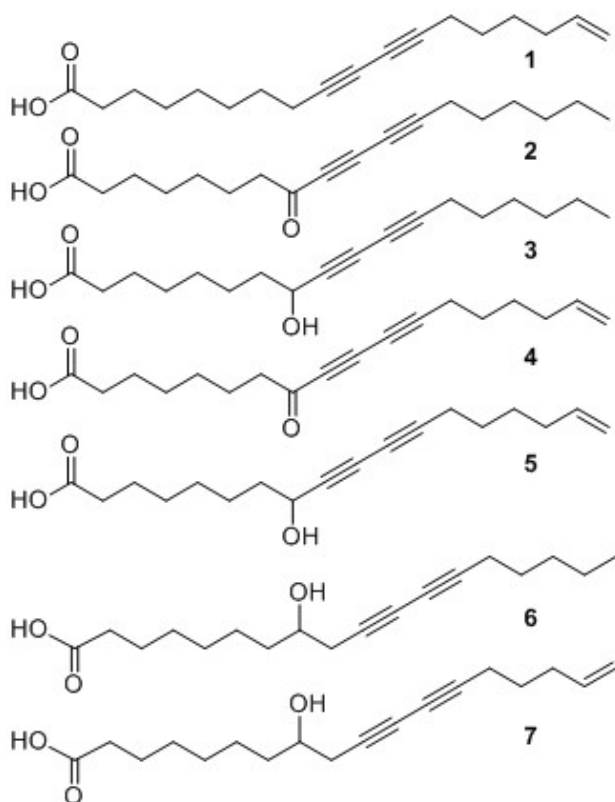


Figure 2 : Structure des acides gras de l'huile d'isano isolés et identifiés par Morris (1-7) [9].

En raison de l'importance économique que peut représenter cet oléagineux pour l'industrie chimique, notre attention s'est portée sur les développements possibles de cette huile sous-utilisée qu'est l'huile d'isano. Le premier objectif de notre étude a été d'extraire l'huile des graines d'*Ongokea gore* et de compléter sa caractérisation physico-chimique et structurale [14]. Nous avons ensuite entrepris d'explorer les applications potentielles de l'huile d'isano en évaluant les activités antimicrobienne et antifongique de ses acides gras constitutifs ainsi qu'en transformant ces derniers en dérivés pouvant être biologiquement actifs.

2. Séparation et caractérisation

Notre étude sur la caractérisation physico-chimique de l'huile d'isano nous a confirmé que les graines d'*Ongokea gore* sont riches en huile (environ 55%) [12]. Elle nous a également montré que cette huile a des propriétés physico-chimiques comparables à certaines huiles qui sont déjà utilisées comme matières premières dans l'industrie du vernis, du shampoing, du savon ou du biodiesel.

Nous sommes également parvenus à isoler une série d'acides gras constitutifs de l'huile par chromatographie sur colonne de silice flash et HPLC semi-préparative. Après purification, sous forme d'esters éthyliques, la structure chimique de six acides gras (1,8-12, Figure 3) a pu être déterminée par IR, (HR) MS, RMN (^1H , ^{13}C , COSY, HMQC, HMBC). Ces analyses nous ont permis de montrer que cinq de ces acides gras ont deux triples liaisons conjuguées, tandis que le sixième est un époxyde de configuration *cis*. Le premier de ces acides gras, l'acide isanique (1), fait partie des acides précédemment isolés et caractérisés par Morris (voir ci-dessus) [9]. Les cinq autres acides (8-12) n'avaient, eux, jusqu'à présent, jamais été identifiés dans l'huile d'isano. Nos méthodes de séparation ne nous ont pas permis d'isoler les autres acides gras décrits par Morris (2-7); l'ester éthylique de l'acide 7 a cependant pu être observé dans le brut de réaction. Comme signalé par Miller [11], nous avons trouvé que l'acide gras le plus abondant dans l'huile (38%) est l'acide isanique (1); la proportion relative des acides gras 1/8/9/10/11/12/7/acides non-identifiés étant 38/2/4/2/3/3/16/32 (déterminé par RMN ^{13}C quantitative).

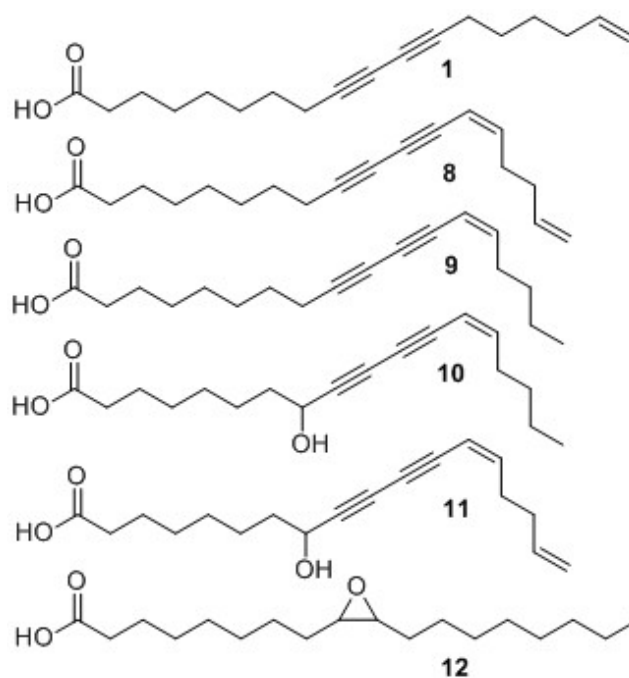


Figure 3 : Structure des acides gras de l'huile d'isano que nous avons isolés (sous forme d'ester éthylique) et identifiés (1,8-12).

3. Dérivatisation

L'exploitation industrielle des huiles et des graisses pour les produits alimentaires et l'oléochimie est surtout basée sur la modification chimique du motif ester [13]. Les modifications chimiques des insaturations présentes dans les chaînes d'acides gras sont plus rares. Etant donné la particularité des acides gras de l'huile d'isano de posséder des motifs diyne, c'est cependant sur la modification de l'une ou des deux triples liaisons de ce motif que nous nous sommes basés pour synthétiser de nouveaux dérivés. En effet, la grande diversité de transformations que peut subir le motif diyne permet de conduire, à partir de ce dernier, à une grande variété de composés différents pouvant être potentiellement biologiquement actifs.

Tous les dérivés d'acide gras synthétisés dans le cadre de ce travail ont pour matériel de départ l'ester éthylique d'acide isanique (**1'**). Le choix de cette fraction est simplement basé sur le fait que l'acide isanique est le constituant majoritaire de l'huile d'isano. Les transformations décrites ci-après devraient cependant être applicables aux autres composés diynes constituant l'huile.

Toutes les transformations effectuées sur l'ester éthylique de l'acide isanique (**1'**) sont reprises dans le Schéma 1. Il est à noter que tous les composés synthétisés ont été totalement caractérisés par RMN (^1H , ^{13}C , COSY, HMQC et HMBC), IR et (HR)MS.

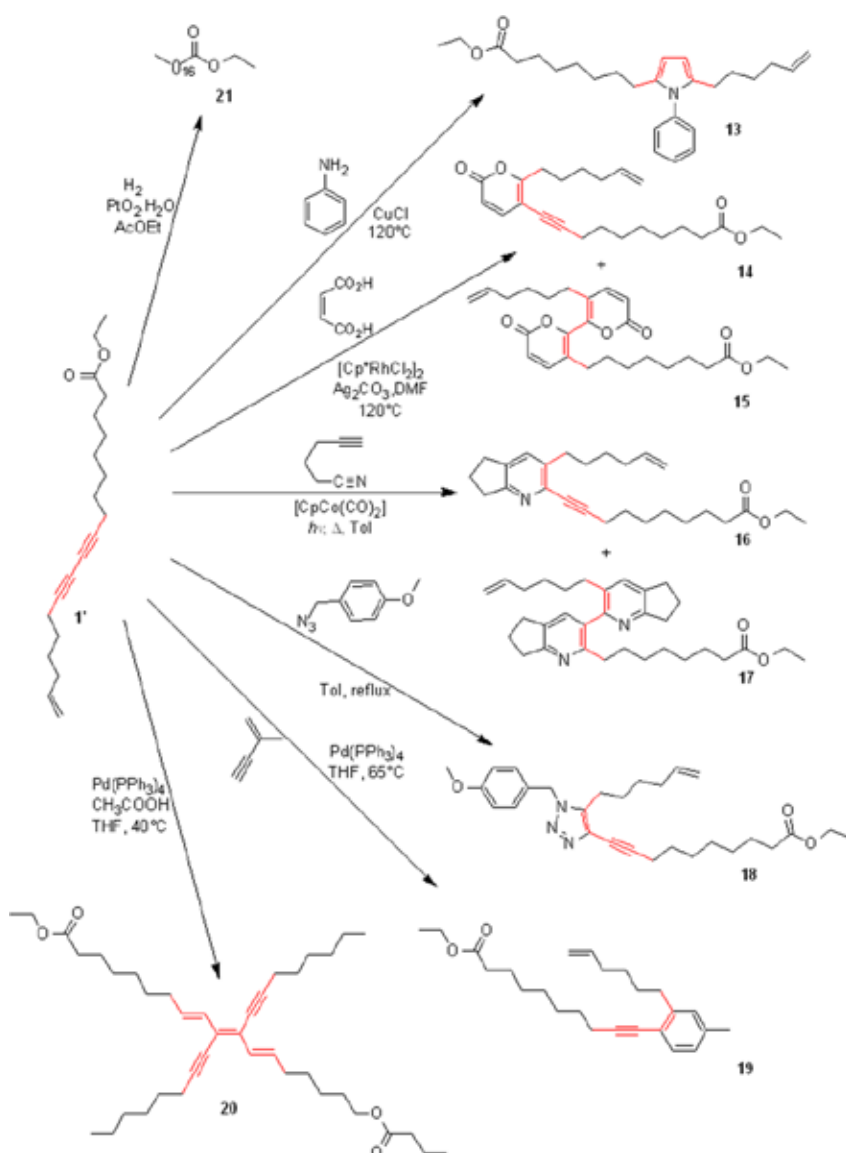


Schéma 1 : Réactions de dérivatisation de l'ester éthylique de l'acide isanique (**1'**)

- Formation de pyrrole (13) :

Les pyrroles sont des composés hétérocycliques importants ayant des propriétés pharmacologiques intéressantes telles que des propriétés antibactériennes, antivirales, anti-inflammatoires, antitumorales et antioxydantes [14]. Le groupement pyrrole est également présent dans de nombreux composés naturels, tels que l'hème, la chlorophylle, et la vitamine B12.

Compte tenu de sa grande importance, de nombreuses méthodes ont été mises au point pour la synthèse du noyau pyrrole. Parmi celles-ci, la méthode développée par Qingwei [15] permet la formation de pyrrole à partir d'aniline et d'un diyne en présence de CuCl. L'application de cette méthode à **1'** nous a permis d'obtenir le dérivé pyrrole correspondant (**13**) avec un rendement de 64 % après purification par chromatographie sur gel de silice.

- Formation de 2H-pyran-2-ones (14 et 15) :

Le motif 2H-pyran-2-one consiste en un ester cyclique (lactone) insaturé à six chaînons. Ces composés présentent tout un éventail d'activités biologiques, se révélant être antifongiques, antibiotiques, cytotoxiques, neurotoxiques et phytotoxiques [16].

Miura a récemment montré que le motif diyne pouvait être transformé en noyau 2H-pyran-2-one par couplage avec l'acide maléique et décarboxylation en présence de carbonate d'argent et d'un catalyseur au rhodium [17]. L'application de cette méthode à **1'** a conduit à l'observation d'un seul produit (**14**) par analyse RMN ¹H. Un prolongement du temps de chauffage (de 24h à 72h) a cependant permis d'obtenir aussi la bis 2H-pyran-2-one **15**. Les composés **14** et **15** ont été isolés avec des rendements de 42% et 19%, respectivement.

- Formation de pyridines (16 et 17) :

La pyridine est un hétérocycle présent dans de nombreux produits naturels et pharmaceutiques [18]. D'abondantes méthodes de synthèse des dérivés pyridine ont été rapportées, certaines faisant intervenir un composé alcyne comme réactif. Nous avons retenu, dans le cadre de ce travail, la cyclotrimérisation [2+2+2] cobalt-catalysée décrite par Saá *et al.* [19]. L'application de cette méthodologie à **1'** nous a

permis d'isoler, avec une régiosélectivité totale, la monopyridine **16** ainsi que la bipyridine **17**, avec un rendement de 29 et 18 %, respectivement.

- Formation d'un 1,2,3-triazole (18) :

Les triazoles possèdent non seulement une valeur thérapeutique (activités antimicrobiennes, antifongiques, antimitotiques, anti-inflammatoires, anticonvulsives, etc.), mais sont aussi des intermédiaires dans la préparation de nombreux composés d'intérêt dans l'industrie chimique [20]. La méthode de préparation la plus répandue et la plus efficace pour former le cycle 1,2,3-triazole est la réaction de Huisgen [21]. Elle consiste en une cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azide et un alcyne. La réaction de l'azide de paraméthoxybenzyle avec **1'** au reflux du toluène a conduit au triazole **18** avec un rendement de 41% après chromatographie sur colonne de gel de silice.

- Formation d'un composé benzénique (19) :

Les composés benzéniques sont trouvés dans une grande variété de composés d'origine naturelle [22]. En conséquence, notre attention a été portée vers la synthèse d'un composé benzénique par cross-benzannulation [4+2] pallado-catalysée entre diyne et ényne [23]. L'application de cette méthodologie au diyne **1'** nous a permis d'isoler le dérivé aromatique **19** avec un rendement de 70% après purification.

- Dimérisation (20) :

Les matériaux et polymères organiques conjugués comme les 1,2-divinyl-1,2-diéthynyl éthène (DVDEE) sont des unités de base pour la construction de matériaux plus importants qui ont des applications électroniques, optiques et photochimiques [24]. Leurs propriétés intéressantes trouvent leur origine dans leur arrangement π -conjugué unique. Dans cette étude, le diyne conjugué **1'** a subi une dimérisation en présence d'acide acétique et de palladium tétrakis pour donner le DVDEE correspondant avec un rendement de 65% après purification.

- Hydrogénation (21) :

La plupart des huiles végétales importantes contiennent un taux élevé en acides gras insaturés, et nécessitent par

conséquent une stabilisation contre l'auto-oxydation [25]. Une méthode de choix pour la conversion partielle ou totale des acides gras polyinsaturés instables en acides gras plus stables est l'hydrogénation catalytique. Nous avons donc envisagé l'hydrogénation du diène **1'** via la méthode proposée par Trost et *al.* (H_2 , $PtO_2 \cdot H_2O$) [26]. Ceci nous a permis d'obtenir l'ester hydrogéné **21** avec un rendement de 98%. Cette même méthode d'hydrogénation a également été appliquée directement sur l'huile avec succès (95% en rendement).

4. Evaluation des activités antibactérienne et antifongique

Les activités antimicrobienne et antifongique *in vitro* des composés **1'**, **10'** et **13** à **21** ont été évaluées par la méthode de diffusion des disques de Kirby-Bauer ainsi que par la méthode de microdilution, selon les recommandations du NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) [27, 28]. Un panel de cinq bactéries et de deux champignons pathogènes de référence fourni par l'Institut National de Recherche Bio-médicale (INRB) de Kinshasa (République Démocratique du Congo) a été utilisé dans cette étude. Il s'agit de : *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 (bactéries gram-négatif), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* résistante à la Méthycilline ATCC 33591 (bactéries gram-positif),

Candida albicans ATCC 10231 (levure), *Geotrichum candidum* ATCC 34614 (levure).

4.1. Méthode de diffusion des disques

Cette méthode est un test préliminaire qui permet de déterminer qualitativement la sensibilité des bactéries et des champignons pathogènes de référence vis-à-vis des produits testés. Elle consiste en la diffusion de nos agents potentiellement antimicrobien ou anti-fongique (20 μ L d'une solution de 200 μ g/ml) à partir de disques dans un milieu de culture solide (boîte de Petri), qui a étéensemencé avec l'inoculum (la bactérie ou le champignon). L'activité est déterminée en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition (diamètre du disque inclus) après 24 heures d'incubation à 37°C; la taille de cette zone étant proportionnelle à la sensibilité bactérienne ou fongique vis-à-vis du composé. Les valeurs rapportées constituent la moyenne de trois répétitions. Les activités antimicrobienne et antifongique ont été considérées au-delà d'un diamètre de 6,4 mm, et ont été classées comme suit: (-): 6,4 à 10 mm, (+): 11 à 16 mm, (++) : 17 à 25 mm.

L'activité antimicrobienne des dérivés **1'**, **10'**, et **13** à **21** a été évaluée contre cinq espèces bactériennes (Tableau 1). A titre de contrôle positif, ces tests ont également été réalisés avec un antibiotique de référence, la gentamycine. Les résultats obtenus indiquent l'absence de toute activité antimicrobienne pour les composés **1'**,

Dérivés ^{b,c}	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>S. aureus</i> ATCC 33591
1'	-	-	-	-	-
10'	-	-	-	-	-
13	-	-	++	++	-
14	+	+	-	+	+
15	+	-	+	-	-
16	+	-	-	+	+
17	+	-	+	++	-
18	+	+	-	-	+
19	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-
Gentamycine	++	++	+	++	++

Tableau 1. Activité antibactérienne *in vitro* de deux acides gras (sous forme d'ester éthylique) de l'huile d'isano et des produits de synthèse par la méthode de diffusion des disques^a

^a Les résultats ont été interprétés en termes de diamètre de la zone d'inhibition (-): 6,4 à 10 mm, (+): 11 à 16 mm, (++) : 17 à 25 mm. ^b Tous les composés sont de concentration 200 μ g/disque (sauf la gentamycine; 10 μ g/disque). ^c **1'** et **10'** sont, respectivement, les esters éthyliques correspondant aux composés **1** et **10**.

10' et **19-21** alors que les composés **13-18** montrent une activité antimicrobienne significative. De manière générale, les bactéries à Gram positif (*S. aureus* ATCC 25923 et ATCC 33591) se sont révélées plus sensibles à nos composés que celles à Gram négatif (*E. coli*, *P. aeruginosa* et *K. pneumoniae*), particulièrement *E. Coli* qui est sensible vis-à-vis de tous les dérivés montrant une activité, excepté **13**. Le dérivé **13** est, en effet, actif uniquement envers deux lignées, *K. pneumoniae* et *S. aureus* ATCC 25923. Il a cependant montré l'efficacité la plus élevée contre ces deux cultures.

Le dérivé **14** est le seul à avoir une activité sur quatre des cinq bactéries étudiées, seul *K. pneumoniae* lui a manifesté une résistance. Le composé **15** possède, quant à lui, une activité antimicrobienne relativement faible contre *Escherichia coli* et *K. pneumoniae*.

L'activité antifongique des dérivés **1'**, **10'**, et **13** à **21** a été évaluée envers deux champignons (Tableau 2). A titre de contrôle positif, ces tests ont également été réalisés avec un antifongique commercial de référence, le fluconazole. Les résultats obtenus montrent que les composés **13-18** présentent une activité inhibitrice significative sur les deux souches, *Candida albicans* et *Geotricum candidum*, tandis que les composés **1'**, **10'** et **19-21** ne présentent, à nouveau, aucune activité inhibitrice. L'inhibition observée des dérivés **13-18** est systématiquement plus efficace pour *Geotricum candidum*.

4.2. Méthode de microdilution en milieu liquide

La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI), la Concentration Minimale Bactéricide (CMB)

et la Concentration Minimale Fongicide (CMF) des composés **13-18** ont été déterminées par la méthode de microdilution pour la CMI suivit d'un ensemencement en stries sur gélose pour la CMB et la CMF [27, 28]. La méthode de microdilution consiste en une incubation des microbes dans une microplaque en polystyrène en présence d'une solution de concentration variable de nos composés (série de dilutions de manière à obtenir une gamme de concentration allant de 100 µg à 0,39 µg/ml). Après 24h d'incubation à 37°C, l'activité est évaluée par un test colorimétrique MTT.

La CMI a été considérée comme la concentration la plus faible pour laquelle une inhibition complète de la croissance visible d'un microbe est observée. La CMB et la CMF sont la plus faible concentration permettant de tuer complètement les bactéries et les levures, respectivement [29, 30]. Le rapport CMB/CMI ou CMF/CMI permet de préciser le caractère bactéricide/fongicide ou bactériostatique/fongistatique du composé concerné, c.-à-d. si le dérivé tue la bactérie/levure (effet cytotoxique) ou inhibe sa croissance (effet cytostatique). En effet, lorsque ce rapport est supérieur à 4, le composé est dit bactério- ou fongistatique alors que si ce rapport est inférieur ou égale à 4, il est dit bactériou fongicide [30].

Quatre bactéries pathogènes ont été utilisées dans cette étude, deux bactéries à Gram Positif, *Staphylococcus aureus* sensible et *Staphylococcus aureus* résistant à la méthycilline et deux à Gram négatif *E. coli* et *K. pneumoniae*. Cette évaluation a été réalisée uniquement sur les composés **13** à **18** ayant présentés une activité lors du test de sensibilité (voir 4.1).

Dérivés ^{a,c}	<i>C. albicans</i> ATCC 10233	<i>G. candidum</i> ATCC 34614
1'	-	-
10'	-	-
13	+	++
14	+	+
15	+	+
16	+	++
17	+	++
18	+	++
19	-	-
20	-	-
21	-	-
Fluconazole	++	++

Tableau 2. Activité antifongique de deux acides gras (sous forme d'ester éthylique) de l'huile d'isano et des produits de synthèse par la méthode de diffusion des disques^a

^a Les résultats ont été interprétés en termes de diamètre de la zone d'inhibition (-): 6,4 à 10 mm, (+): 11 à 16 mm, (++) : 17 à 25 mm.

^b Tous les composés sont de concentration 200 µg/disque (sauf le fluconazole: 15 µg/disque). ^c **1'** et **10'** sont, respectivement, les esters éthyliques correspondant aux composés **1** et **10**.

Les valeurs de CMI obtenues par cette méthode sont en bon accord avec les résultats qualitatifs obtenus par la méthode de diffusion des disques (Tableau 3). Les résultats confirment que le pyrrole **13** est le composé le moins efficace contre *E. coli* (CMI 100 µg/ml) mais le plus actif contre les bactéries *K. pneumonie* et *S. aureus* ATCC 25923. La mono pyridine **16** ne présente, elle, pas d'activité inhibitrice significative contre *K. pneumonie* mais révèle une bonne activité contre les bactéries *S. aureus* résistantes à la méthycilline. Les composés **14** et **18** révèlent, eux, une activité inhibitrice plus faible que les autres.

Les valeurs de R (rapport CMB/CMI) confèrent le caractère bactéricide ($R \leq 4$) à tous les dérivés testés (**13-18**) face aux quatre lignées de bactéries considérées (Tableau 3). Seul l'antibiotique de référence, la gentamycine, est caractérisé par une activité bactériostatique dans le cas de *K. pneumonie* ($R = 16$)

L'étude a également été faite sur les deux levures utilisées dans la méthode de diffusion des disques, *Candida albicans* et *Geotricum candidum* (Tableau 4). Il en ressort que tous les dérivés présentent une activité antifongique plus importante que leurs activités antibactériennes. En effet, les CMI des dérivés sont comprises entre 50 et 6,25 µg/ml contre *Candida* et 6,25 et 1,56 µg/ml contre *Geotricum* alors que les activités inhibitrices contre *E. coli*, la bactérie la plus sensible aux composés de cette étude, sont comprises entre 100 et 12,5 µg/ml. De manière générale, les souches *Geotricum candidum* ont une plus grande sensibilité vis-à-vis de nos composés (**13-18**) que celles de *Candida albicans*. Tous les dérivés testés se sont révélés être fongistatiques contre les 2 levures considérées, mis à part les dérivés **14** et **15** qui montrent une activité fongicide contre *G. candidum*.

Cmpd	<i>E. coli</i> ATCC 25922			<i>K. pneumonie</i> ATCC 1388			<i>S. aureus</i> ATCC 25923			<i>S. aureus</i> ATCC 33591		
	CMI	CMB	R	CMI	CMB	R	CMI	CMB	R	CMI	CMB	R
13	100	100	1	6,25	25	4	12,5	12,5	1	100	>100	-
14	25	50	2	100	100	1	25	50	2	50	>100	-
15	12,5	12,5	1	25	100	4	50	50	1	50	50	-
16	25	25	1	>100	>100	-	25	100	4	12,5	>100	-
17	50	100	2	25	50	2	12,50	50	4	100	>100	-
18	50	100	2	100	100	1	≥100	≥100	-	100	100	1
Genta.	≤0,12	0,23	2	0,94	15	16	≤0,12	0,12	≥1	≤0,12	0,12	1

Tableau 3. Activité antibiotique exprimée en CMI (µg/ml), CMB (µg/ml) et CMB/CMI (R) des produits actifs^a

^a Tous les composés ont été testés aux concentrations suivantes : 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125, 1,5625, 0,78 et 0,39 µg/ml. Sauf la gentamycine (Genta.) qui a été testée aux suivantes : 30, 15, 7,5, 3,75, 1,88, 0,94, 0,47, 0,23, 0,12 µg/ml.

Cmpd	<i>C. albicans</i> ATCC 10233			<i>G. candidum</i> ATCC 34614		
	CMI	CMF	R	CMI	CMF	R
13	25	>100	-	1,56	25	16
14	12,5	>100	-	12,5	25	2
15	50	>100	-	6,25	25	4
16	6,25	>100	-	1,56	25	16
17	50	>100	-	3,12	100	32
18	6,25	>100	-	6,25	100	16
Fluconaz.	≤0,12	0,94	-	1,88	3,75	2

Tableau 4. Activité antifongique exprimée en CMI (µg/ml), CMF (µg/ml) et CMF/CMI (R) des produits actifs^a

^a Tous les composés ont été testés aux concentrations suivantes : 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125, 1,5625, 0,78 et 0,39 µg/ml. Sauf le fluconazole qui a été testé aux concentrations suivantes : 30, 15, 7,5, 3,75, 1,88, 0,94, 0,47, 0,23, 0,12 µg/ml.

5. Conclusion

Nous avons synthétisé une série de dérivés à partir de l'acide gras diacétylénique majoritaire contenu dans l'huile d'*Ongokea gore*, l'acide isanique. L'évaluation des activités antibactérienne et antifongique de l'acide isanique et des produits de dérivatisation a ensuite été réalisée. Il ressort des résultats obtenus que les esters d'acides gras **1'** et **10'** ne présentent aucune activité antibiotique ou antifongique vis-à-vis des bactéries et levures étudiées. Il en est de même pour les dérivés **19**, **20** et **21**. En ce qui concerne les autres composés (**13-18**), leurs activités antibiotiques sont évidentes vis-à-vis de nombreuses bactéries pathogènes. Ce sont cependant leurs activités fongostatiques qui sont les plus remarquables, avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) allant de 50 à 6,25 µg/ml. Ce travail établit ainsi l'utilisation potentielle de l'huile d'*Ongokea gore* dans le domaine pharmaceutique. Certains des dérivés synthétisés dans cette étude (**13-18**) peuvent en effet potentiellement servir comme lead intéressant pour la conception de médicaments et le développement de nouveaux antibiotiques ou antifongiques.

Références

- [1] F.D. Gunstone, "Vegetable oil in food technology: composition, properties and uses" (1st edition), Ed. Oxford: Blackwell Publishing, **2002**.
- [2] A.L.K. Shi Shun, R.R. Tykwinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1034.
- [3] M. Senn, S. Gunzenhauser, R. Brun, U. Séquin, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1565.
- [4] E.-L. Adrians, "Les oléagineux du Congo Belge" (2^e édition), Ed. Bruxelles, **1951**.
- [5] E. De Vries, *Oléagineux* **1957**, 12, 427.
- [6] J.A. Kneeland, D. Kyriacou, R.H. Purdy, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1958**, 35, 361.
- [7] R.C. Badami, F.D. Gunstone, *J. Sci. Food Agric.* **1963**, 14, 863.
- [8] F.D. Gunstone, A.J. Sealy *J. Chem. Soc.* **1963**, 5772.
- [9] L.J. Morris, *J. Chem. Soc.* **1963**, 5779.
- [10] R.W. Miller, D. Weisleder, R. Kleiman, R.D. Plattner, C.R. Smith, *Phytochemistry* **1977**, 16, 947.
- [11] R.W. Miller, D. Weisleder, R.D. Plattner, C.R. Smith, *Lipids* **1977**, 12, 669.
- [12] J.K. Ntumba, L. Collard, K.M. Taba, R. Robiette, *Lipids* **2014**, soumis.
- [13] C. Scrimgeour, "Chemistry of Fatty Acids" (6th edition), Ed. Fereidoon Shahidi: Bailey's Industrial Oil and Fat Products, **2005**.
- [14] A. Rahmatpour, *Journal of Organometallic Chemistry* **2012**, 712, 15.
- [15] Q. Zheng, R. Hua, China Patent 201010034393, **2011**.
- [16] I.J.S. Fairlamb, L.R. Marrison, J.M. Dickinson, F.-J. Lua, J.P. Schmidt, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 4285.
- [17] M. Itoh, M. Shimizu, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11427.
- [18] X. Xin, D. Wang, X. Li, B. Wan, *Tetrahedron* **2013**, 69, 10245.
- [19] J.A. Varela, L. Castedo, M. Maestro, J. Mahia, C. Saa, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5203.
- [20] A.R. Katritzky, Y. Zhang, S.K. Singh, P.J. Steel, *Arkivoc* **2003**, xv, 47.
- [21] L. Liang, D. Astruc, *Coordination Chemistry Reviews* **2011**, 255, 2933.
- [22] M.D. Watson, A. Fechtenkötter, K. Müllen, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 1267.
- [23] V. Gevorgyan, Y. Yamamoto, *J. Organometal. Chem.* **1999**, 576, 232.
- [24] D.H. Camacho, S. Saito, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 924.
- [25] A. Philippaerts, P.A. Jacobs, B.F. Sels, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5220.
- [26] B.M. Trost, M.J. Bartlett, A.H. Weiss, A.J. von Wangelin, V.S. Chan, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 16498.
- [27] Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), "Reference method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts", Approved Standard - Third Edition, M27-A3, Wayne, PA, USA **2008**.
- [28] National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), "Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically", Approved Standard - Third Edition, M100-S12, Wayne, PA, USA **2002**.
- [29] G.A. Pankey, L.D. Sabath, *Clinical Infections Disease* **2004**, 38, 864.
- [30] M.A. Pfaller, D.J. Sheehan, J.H. Rex, *Clin. Microbiol. Rev.* **2004**, 17, 268.

Jean DUBOIS⁽¹⁾, Melwin COLACO⁽²⁾ & Johan WOUTERS⁽¹⁾

⁽¹⁾ Department of Chemistry, University of Namur,
rue de Bruxelles, 61, 5000 Namur, Belgium,
jean.dubois@unamur.be

⁽²⁾ St Joseph's College, Bangalore, India

Mechanosynthesis, a method of choice in solid state synthesis

1. Introduction

“Mechanosynthesis” is the use of mechanical energy to promote chemical reactions. Since the mid-90's, this term has been used in the context of reactions in which molecules are brought together in planned sequences, positions, and orientations as observed by scanning tunneling microscope. K. Eric Drexler is often described as “the founding father of nanotechnology”, as he established fundamental principles of molecular engineering and outlined development pathways for advanced nanotechnologies [1]. This approach opened potentially exciting applications in assembly of molecular-scale devices and led to a method for synthesizing diamonds by mechanically removing/adding hydrogen atoms and depositing carbon atoms. In this context, self-assembly is described as “supramolecular synthesis”. Hence, weakly guided assembly that relies on weak bonds can similarly be described as “supramolecular mechanosynthesis”.

In a more general way, “mechanosynthesis” refers to the process in which reactions are activated mechanically and lead to a variety of molecular or supramolecular compounds, usually starting from solids. The source of mechanical energy used to force molecules to react is classically obtained by grinding a physical mixture of two (or more) different partners in a mortar or a ball mill (Figure 1). Under some experimental conditions, it is advantageous to add a few drops of solvent to the solids leading to so-called liquid-assisted grinding

(LAG). In some cases, chemical reactions can also be initiated between a solid reactant and a liquid: in that case, the process is called kneading.

a)



b)



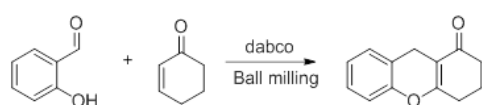
Figure 1: Classical equipment used for solid state mechanosynthesis. a) Mortar and pestle b) Retsch MM400 vibration mill.

Mechanosynthesis offers advantages over conventional chemical synthesis usually occurring in solution or in gas phase. Among the advantages, one finds the possibility of reducing side reactions leading to higher yields and/or better conversions. In many cases, better conversions could be attributed to the elimination of byproducts and volatile reactants when the reaction is carried out at elevated temperatures. The absence of any solvent – or presence of limited amounts of solvent in the case of LAG – is another advantage of this approach and justifies this method as a green alternative to conventional chemical synthesis. This approach is thus attracting interest as a result of environmental and sustainability issues. The term ‘solvent-free’, usually associated to a mechanochemical synthesis could however be misleading. Indeed, in some cases, ‘solvent molecules’ can be present in the solid reactants as molecular solvates (*e.g.* hydrated salts). In addition, a solvent-free reaction does not necessary exclude

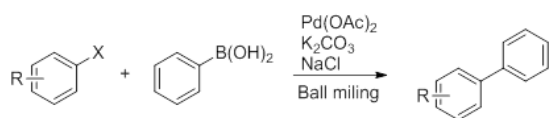
the use of solvent in the subsequent work-up and purification steps.

Examples of such types of reactions can be found in the history of chemistry as illustrated by the reduction of AgCl to Ag by reaction with Zn or Cu in a pestle and mortar carried out by Michael Faraday around 1820. In modern chemistry, molecular mechanochemistry developed significantly in the 1980s and 90s, in particular when applied to the synthesis of co-crystals. Formation of those co-crystals (see also discussion) involves the formation of non-covalent bonds, mainly H-bonds or ionic coordination to metals. At the same period, covalent organic synthesis in solvent-free reactions between solids initiated by grinding was described [2, 3].

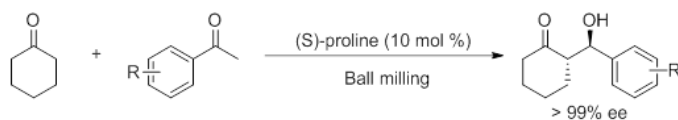
Since then, this approach has been generalized to the synthesis of a variety of chemical families including organic, metal-organic, and supramolecular synthesis.



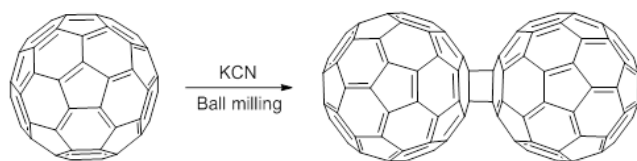
Domino oxa-Michael-aldol reaction
Synlett, 2008, 2702-2704



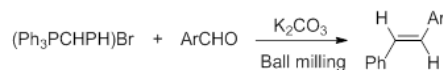
Suzuki reaction
Synth. Commun., 2000, 30, 3501-3509



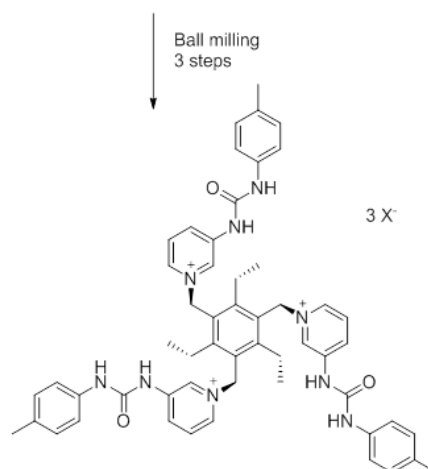
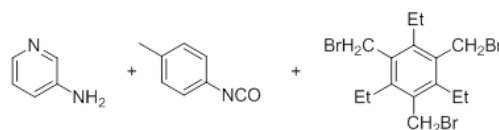
Proline-catalyzed asymmetric aldol reaction.
Angew. Chem., Int. Ed., 2006, 45, 6924-6926



Fullerene dimerization
Nature, 1997, 387, 583-586
Chem. Soc. Rev., 2013, 42, 7535-7570



Wittig reaction
JACS, 2002, 124, 6244-6245



Combined neat or liquid assisted grinding
synthesis of a supramolecular anion host
CrystEngComm, 2006, 8, 735-741

Figure 2: Selected examples of reactions performed by mechanochemistry.

Reviews cover those aspects [4-7] and some examples of reactions are provided in Figure 2.

The mechanisms underlying the process are still poorly understood. Among the processes that potentially explain the efficiency associated with mechanosynthesis are mass transfer mediated by a vapor phase and mechanochemical reactions mediated by an eutectic or by an amorphous phase (*e.g.* [8]).

Classical methods for the characterization of the solids obtained after mechanosynthesis include X-ray diffraction analysis of the powder samples and calorimetric measurements (melting points of reactants and/or products). Changes induced by the reaction can also be followed by IR spectroscopy and NMR (either directly on the solid samples or after dissolution in an appropriate solvent). Solid-state reactions can also in some cases lead to changes in color. These changes offer an interesting opportunity to visually account for chemical changes induced by mechanical stress. Recently, new methods have been designed and developed to monitor *in situ* the changes that accompany solid-state reactions [9].

In the present short contribution, we focus on two selected applications of mechanosynthesis related to project areas developed by our group. The first application deals with the solid-state preparation of co-crystals using grinding. The second application describes the formation of new covalent products starting from solid reactants. This second area is exemplified by the formation and characterization of (na)phthalimides and imines after grinding of corresponding (na)phthalic anhydrides or aryl ketones and amines.

The selected examples illustrate the rather advanced experimental setup and underline the efficacy of the solid-state formation of desired products in good to excellent yields. Structural characterization by X-ray diffraction of products and potential reaction intermediates also suggests that the solid state reaction could proceed *via* intra-solid rearrangements that potentially involve co-crystal intermediates.

2. Case studies on selected examples from de lab.

2.1. Mechanosynthesis of co-crystals

The development of new solid forms of active pharmaceutical ingredients (APIs) is an important aspect of pharmaceutical solid material sciences. Over the past decade mechanochemical methods, have appeared as efficient methods for the synthesis of single- and multi-component crystalline solids (co-crystals and salts). Applications of mechanochemistry in the synthesis and discovery of new pharmaceutical forms have been presented [10, 11]. Neat grinding and liquid-assisted grinding are as highly efficient means to synthesise and screen pharmaceutical co-crystals.

Co-crystallization of sulfadimidine with a variety of carboxylic acid co-crystal formers (*e.g.* benzoic, anthranilic, salicylic, and acetylsalicylic acids (aspirin) by grinding were among the first pharmaceutically relevant molecules to be reported in the 90s [12].

In collaboration with the pharmaceutical industry, our group has been active in the study of co-crystals of racetams (*e.g.* [13]). In this context, *Piracetam*, (2-oxo-1-pyrrolidineacetamide), is a good example. It illustrates the possibility of formation of a variety of co-crystals using H-bonds or coordination to a metal cation (Figure 3). In these studies, organic acids (*e.g.* gentisic acid, *p*-hydroxybenzoic acid, tartaric acid, citric acid, mandelic acid) and inorganic salts have been selected as co-formers. Interestingly, co-crystallization of racetams with Li⁺ salts leads to ionic co-crystals and opens the perspective of formation of co-drugs, *i.e.* the co-administration of two (or more) pharmaceutical ingredients co-crystallized in a single solid form (*e.g.* [14, 15]). Many of these solids were obtained by mechanosynthesis.

In a similar context, we showed that amino-acids are interesting co-formers for the synthesis of pharmaceutical co-crystals [16]. These co-formers lead to zwitterionic co-crystals as exemplified in the case of the 1:1 *L*-prolinium – *S*-naproxene co-crystal (Figure 3c).

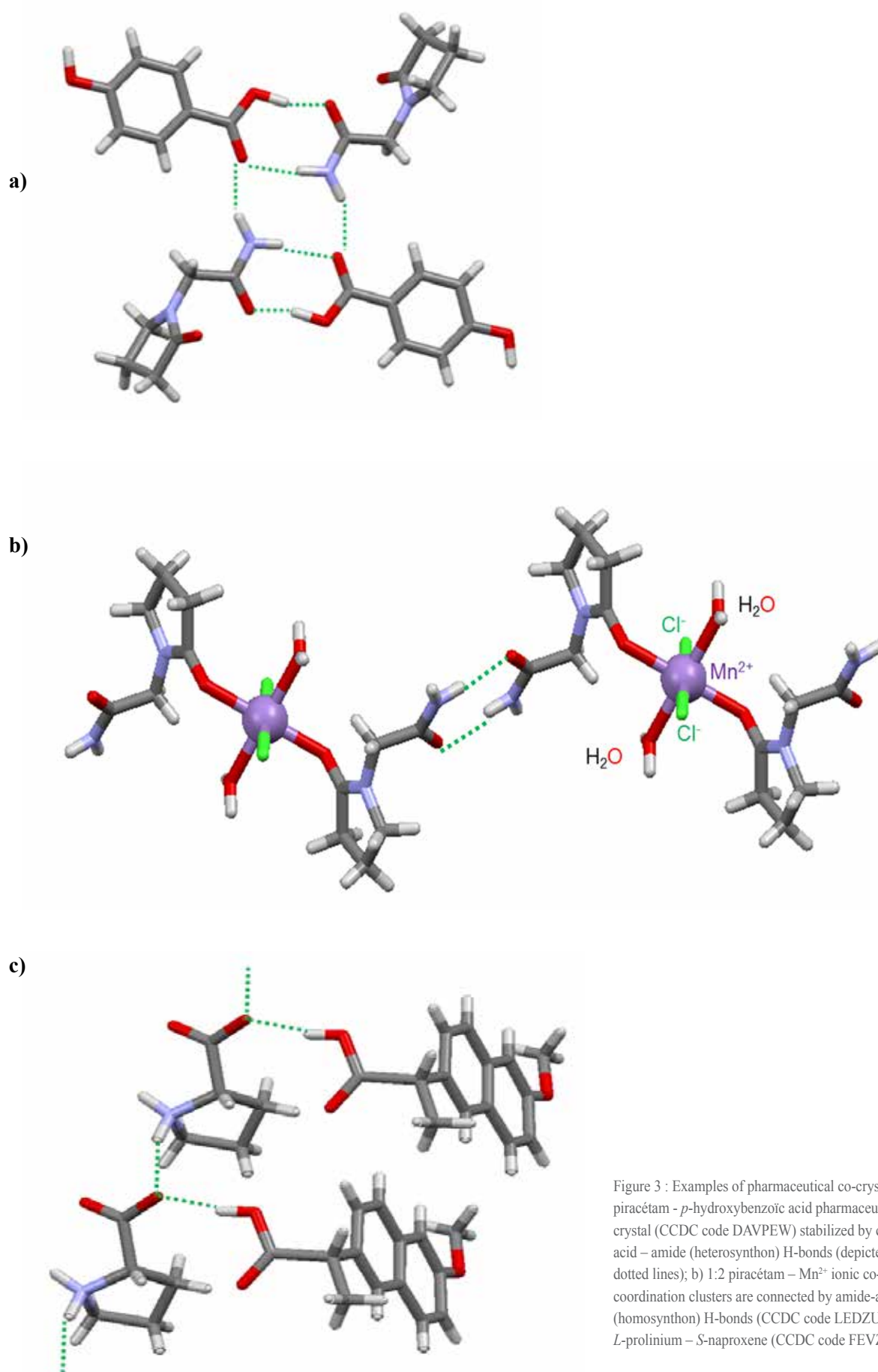


Figure 3 : Examples of pharmaceutical co-crystals. a) 1:1 piracétam - *p*-hydroxybenzoïc acid pharmaceutical co-crystal (CCDC code DAVPEW) stabilized by carboxylic acid – amide (heterosynthon) H-bonds (depicted as green dotted lines); b) 1:2 piracétam – Mn^{2+} ionic co-crystal; coordination clusters are connected by amide-amide (homosynthon) H-bonds (CCDC code LEDZUP); c) 1:1 *L*-prolinium – *S*-naproxène (CCDC code FEVZUD).

One of the main reasons to prepare pharmaceutical co-crystals using mechanochemistry is the fact that the resulting solids can present enhanced physico-chemical properties [17]. This is illustrated, in the case of caffeine or theophylline that form co-crystals with dicarboxylic acids [18, 19]. Co-crystals obtained with oxalic acid by mechanosynthesis, demonstrate enhanced hydration stability compared to the solid APIs.

Similarly, co-crystallization of nicotinamide with *S*-ibuprofen and *RS*-ibuprofen by liquid-assisted grinding leads to solids with higher melting points, as a result of extended hydrogen bonding [20].

Besides synthesis of pharmaceutical co-crystals, mechanosynthesis has been successfully used for the synthesis of pharmaceutical salts. For example, salts of trimethoprim and pyrimethamine with pharmaceutically acceptable carboxylic acids (*e.g.* formic, acetic, maleic, fumaric, succinic, glutaric or salicylic) have been obtained by grinding [21].

Mechanochemistry is also used for the synthesis of metal complexes and metal-organic frameworks [7]. Using this principle, Braga and co-workers used mechanical grinding to prepare derivatives of the neuroleptic drug gabapentin with zinc and copper(II) chlorides [22]. In collaboration with the same group, we showed that the ionic-cocrystal obtained by grinding piracetam with lithium salts afford new solids with improved physico-chemical properties [14]. The $\text{PIR} \cdot \text{LiCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ co-crystal obtained by grinding converts to an anhydrous form at ca. 75°C, which is then stable up to ca. 240°C, when it melts.

Co-crystallization of carbamazepine with saccharin was used as a model to study the mechanism of neat grinding co-crystallization [23]. These authors

show that co-crystallization of saccharin and carbamazepine proceeds through an intermediate amorphous phase.

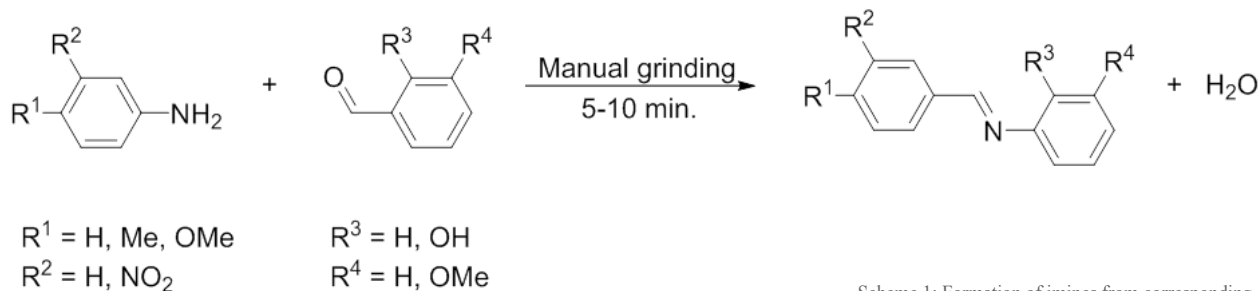
The ability to construct pharmaceutical co-crystals on a large scale is an important issue for the industrial applications of mechanosynthesis. Recent advances have been made as proposed by C. Medina et al. [24] including a scalable solvent-free process for pharmaceutical co-crystallization by using twin screw extrusion.

In most cases pharmaceutical co-crystals with improved properties are discovered by a trial-and-error process. In this process, mechanosynthesis, in particular LAG, plays a key role. The fact that the outcome of such co-crystallization synthesis remains largely unpredictable opens interesting perspectives in terms of Intellectual Properties and patents. This makes mechanosynthesis of co-crystals an attractive approach for the pharmaceutical industry.

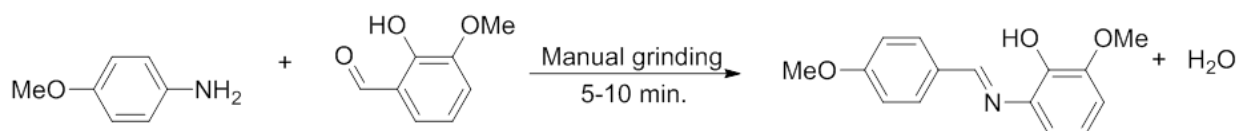
2.2. Mechanosynthesis of imines

The second application consists in the formation of new covalent products starting from solid reactants. To confirm the viability of the technique, we entered this field by studying the synthesis of various imines from a series of amines and aldehydes as starting material. (Scheme 1)

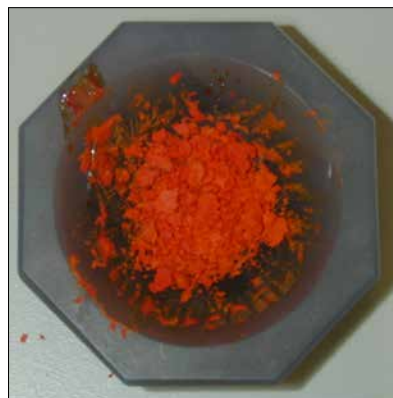
Mixtures of a selected amine (p-toluidine, p-anisidine or 2-nitroaniline) and an aldehyde (benzaldehyde or o-vanillin) (Scheme 1) were ground using mortar and pestle for 5 to 10 min. For benzaldehyde, which is a liquid at room temperature, the resulting wet paste was ground (kneaded) following the general procedure. The ground products obtained were characterized by calorimetry (melting point),



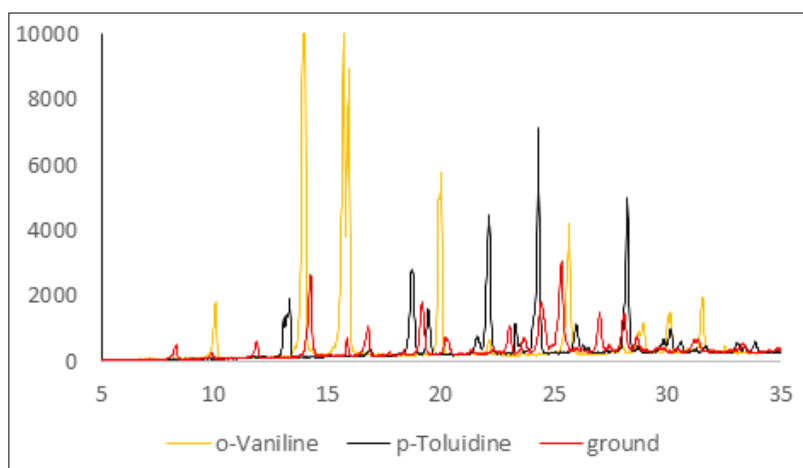
Scheme 1: Formation of imines from corresponding substituted benzaldehyde and aniline derivatives.



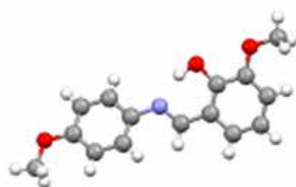
a)



b)



c)



Orthorhombic P2₁2₁2₁
(No. 19) a=5.5367(3)
b=9.3147(4)
c=25.4160(13)
V=1310.77(11) Z=4
R=0.0406

Figure 4 : Mechano-synthesis of (E)-2-methoxy-6-((4-methoxyphenyl)imino)methylphenol obtained by grinding **p-toluidine** and **o-vanillin**. a) visual aspects of the reaction : p-toluidine (1) o-vanillin (2) Grinding of o-vanillin and p-toluidine after 5 minutes (3); b) comparison of powder X-ray data; c) Single crystal structure of the final product after recrystallization from EtOAc/HOAc.

NMR, powder X-ray diffraction (PXRD) and, when possible, by single X-ray crystallography (SCXRD).

Results are illustrated in the case of p-toluidine and o-vanillin (Figure 4). X-ray diffraction data measured on both powders and single crystals confirm unambiguously the formation of the product. NMR data indicate 100% conversion of the reactants. The advancement of the reaction can be monitored by observing a color change. We noticed a transition from brown and white for reagents to orange for the product (Figure 3a).

Similarly, in the case of 2-nitroaniline and o-vanillin, X-ray diffraction data confirm the formation of the product ((E)-2-methoxy-6-(((3-nitrophenyl)imino)methyl)phenol). NMR data indicate 100% conversion of the reactants. Here, we obtained two polymorphic forms of the product. One shows coplanarity between the two aromatic rings. The other crystal structure shows a twist angle of 27° between the two aromatic rings.

In the case of 2-nitroaniline and benzaldehyde, the grinding at room temperature does not lead to the formation of the desired product, but leads instead to a simple mixture of reagents. However, heating of the ground sample at 50°C results in the formation of the desired (E)-N-(3-nitrophenyl)-1-phenylmethanimine.

These examples confirm data published in literature (e.g. [25]) and illustrate the viability of mechanosynthesis as a simple, clean, and efficient method for the preparation of hydroxy-substituted Schiff bases. The resulting molecules have potential applications as photo and thermo-chromic materials.

2.3. Mechanochemistry of imides

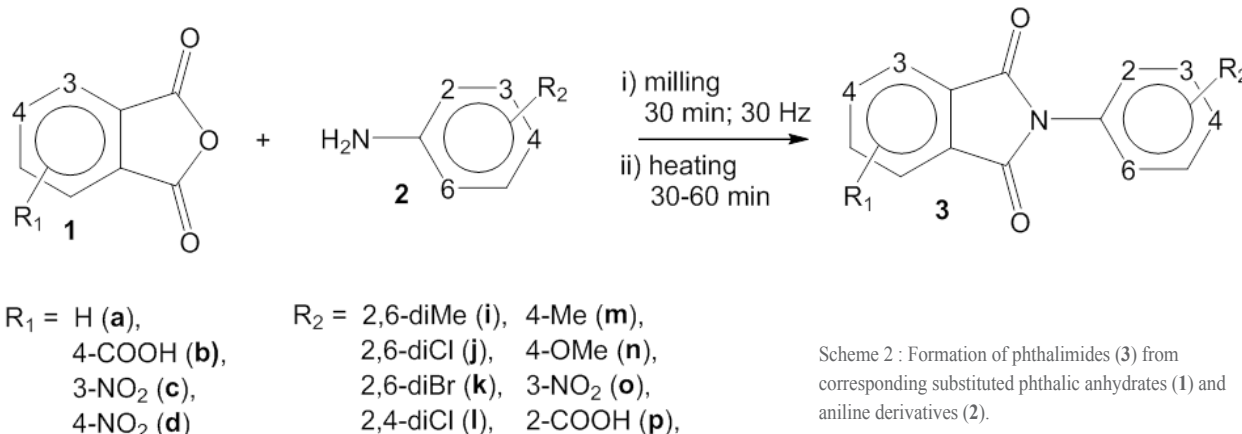
2.3.1. Phthalimides

Classically, synthesis of phthalimides is performed by dehydrative condensation of phthalic anhydride at high temperatures with primary amines, when the amine is available. When the amine is not readily accessible, the direct N-alkylation of phthalimides with alcohols under Mitsunobu conditions and of potassium phthalimide with alkyl halides (Gabriel Synthesis) are popular alternative approaches.

Mechanochemistry is an interesting alternative for the synthesis of these compounds and we have tested this reaction on a series of model phthalimides (3, Scheme 2).

Solid mixtures of different substituted phthalic anhydric acids, **1**, and substituted anilines, **2**, were ground using a Retsch MM400 ball mill operating at 30 Hz for 30 min. For 2,6-dimethyl-aniline (**2i**, Scheme 2), which is a liquid at room temperature, the resulting wet paste was ground following the general procedure. The ground products obtained were further heated in a metal block thermostat (MBT 250, Kleinfeld). In each case, the outcome was characterized by calorimetry (melting point), NMR, powder X-ray diffraction (PXRD) and, when possible, by single X-ray crystallography (SCXRD).

In all cases, the heated ground product corresponded to a new solid. Its color was different from the one of the starting reactants and its physicochemical properties (in particular melting points) were distinct from those of the starting phthalic anhydrides and anilines.



For example, grinding of phthalic anhydride (**1a**) with aniline derivatives led to either an amorphous solid (with aniline **2i**) or a physical mixture (with anilines **2k** and **2n**) of the starting reactants. Heating of the resulting solids allowed formation of the corresponding phthalimides (**3ai**, **3ak** and **3an**) as white crystalline powders.

In the case of N-phthaloyl-2,6-dimethylaniline (**3ai**, m.p. 204°C), X-ray diffraction data measured on both powders and single crystals (Figure 5) confirm unambiguously the formation of the product. NMR data indicates 100% conversion of the reactants. Interestingly, the powder diffractogram of the ground product ($2\theta = 7, 10$, and 13.5°) is not only different from the starting phthalic anhydride (**1a**, $2\theta = 13, 17$, and 23°) [2,6-dimethyl-aniline (**2i**) is a liquid] but also from the final N-phthaloyl-2,6-dimethylaniline (**3ai**, $2\theta = 11, 15, 19$ and 22°) product obtained after heating. This suggests that the unheated solid

corresponds to an intermediate state that needs to be heated to form the final phthalimide product.

Among other applications, phthalimides are suitable protective groups in peptide synthesis. Some of these compounds are also of potential interest in drug design.

2.3.2. Naphthalimides

Naphthalimides can also be obtained by mechanochemistry starting from naphthalic anhydride and an amine as illustrated here.

For example, the reaction of 3-nitro-1,8-naphthalic anhydride, 3NNA, with either 2,6-dimethylaniline, DMA (a liquid) or 2,6-dibromolaniline, DBA, (white crystalline solid) can be initiated by grinding together the reactants. These mechanochemical reactions can be followed by a change in color, as illustrated in Figure 6.

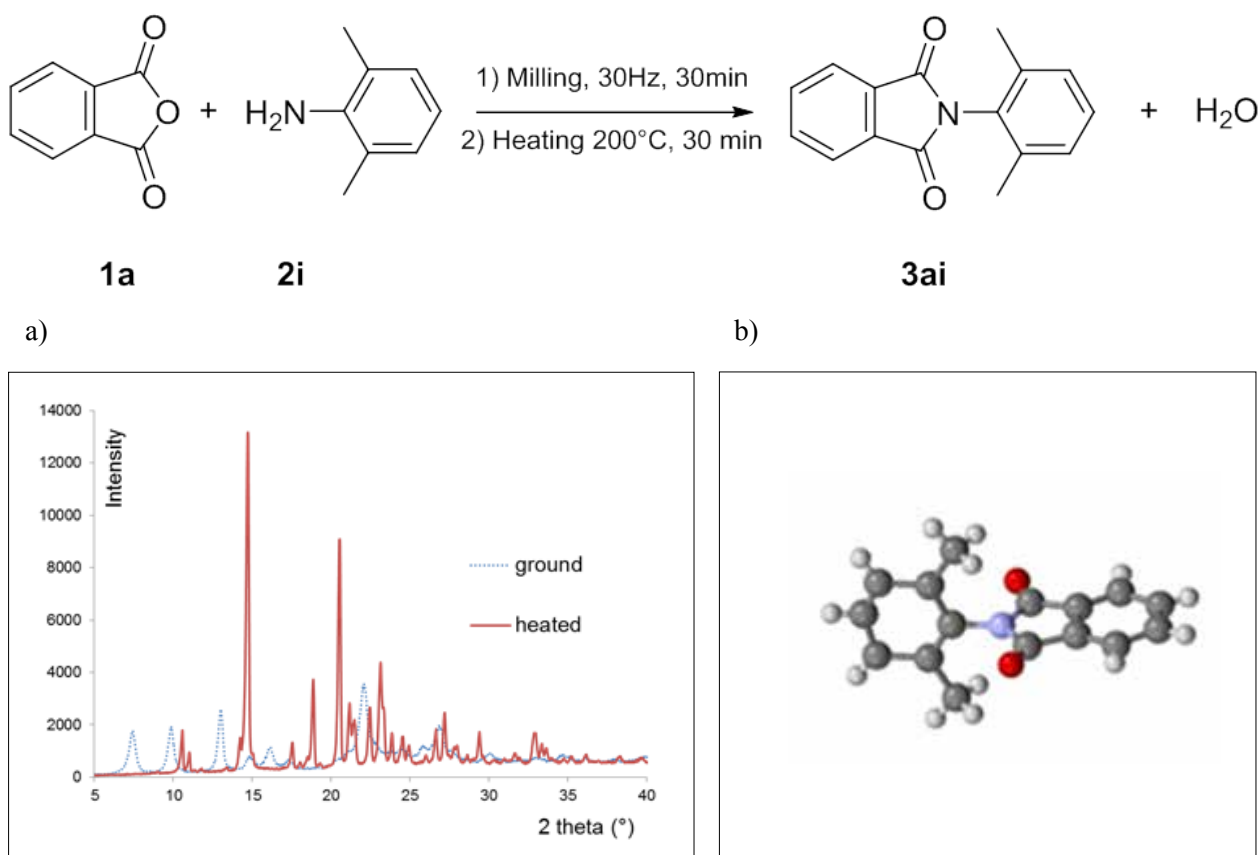


Figure 5: X-ray diffraction analysis of the solid corresponding to N-phthaloyl-2,6-dimethylaniline (**3ai**), obtained after grinding of **1a** and **2i** and heating to 200°C. a) Powder diffractograms recorded before and after heating of the ground sample and b) single crystal structure confirming formation of the phthalimide product.

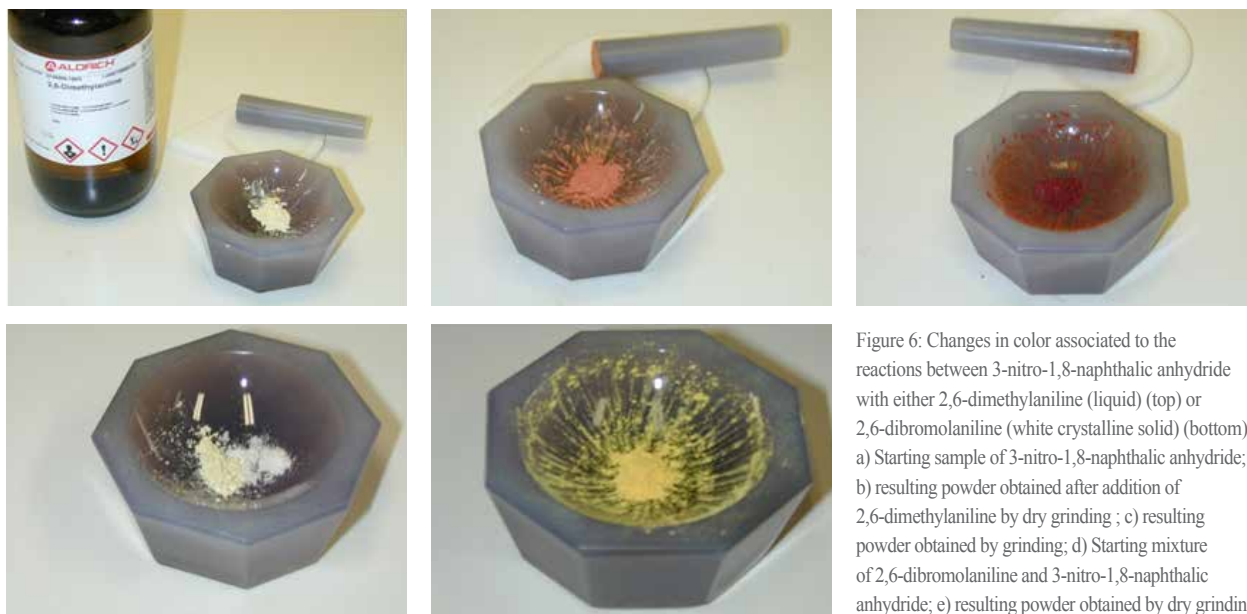


Figure 6: Changes in color associated to the reactions between 3-nitro-1,8-naphthalic anhydride with either 2,6-dimethylaniline (liquid) (top) or 2,6-dibromolaniline (white crystalline solid) (bottom). a) Starting sample of 3-nitro-1,8-naphthalic anhydride; b) resulting powder obtained after addition of 2,6-dimethylaniline by dry grinding; c) resulting powder obtained by grinding; d) Starting mixture of 2,6-dibromolaniline and 3-nitro-1,8-naphthalic anhydride; e) resulting powder obtained by dry grinding.

The resulting solids have been characterized (NMR, melting points, crystallography) and do correspond to naphthalimides. Conversion to the final products is favored by heating of the samples, similarly to what we observed for phthalimides.

We have generalized these reactions to other anhydrides, including 1,4,5,8-naphthalenetetracarboxylic dianhydride. Similar reactions have been described in literature. In particular, Zaworotko very elegantly showed that during the course of the mechanochemical procedures for preparing N-organophthalimides, intermediate co-crystals could be isolated; he therefore introduced the term “co-crystal controlled solid-state synthesis, C³S³” to this mechanochemical approach [26].

2.3.3. Maleinimides

To prove that mechanochemistry is functional for the synthesis of compounds of pharmaceutical interest, we studied synthesis of RG108 analogues, compounds that show potential as epigenetic modulators. To illustrate this, we use as example of this project the synthesis of a maleimic derivate of RG108, **4** (Figure 7). Room temperature grinding of maleic anhydride and L-tryptophan led to the formation of a first intermediate product, **4-O**. This compound appears to be the open form of desired product **4**. Heating the ground solid sample at 120 °C led to the formation of a mixture of **4-O** and final product **4**, as deduced by NMR analysis of the final solid.

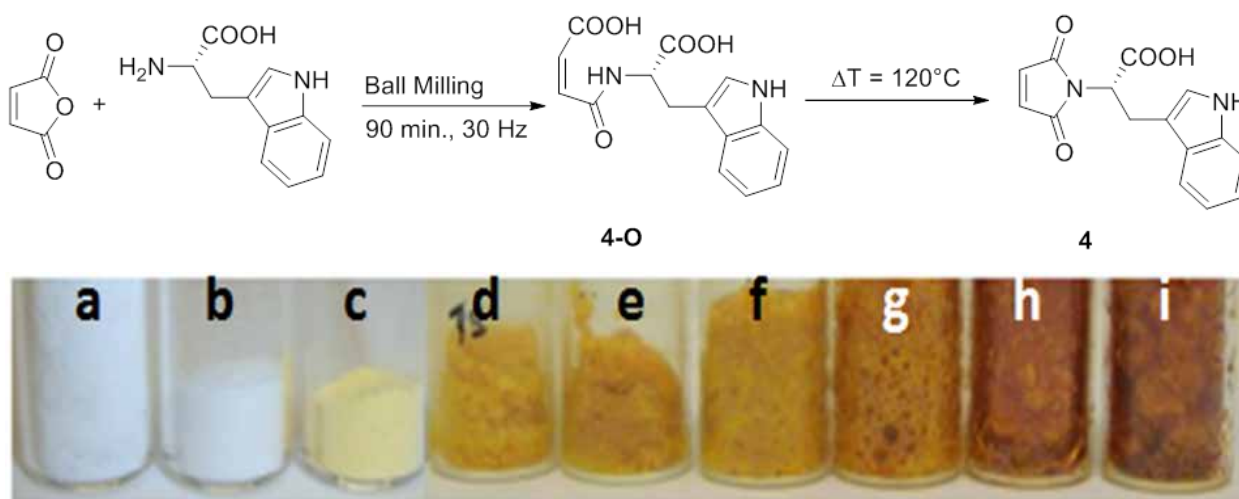


Figure 7: Synthetic route to compound **4** via mechanochemistry. Changes in color related to the synthetic steps : a) maleic anhydride b) L-tryptophan c) after 90' of ball milling d) milling for 15' at 100°C e) milling for 15' at 110°C f) milling for 15' at 120°C g) milling for 15' at 130°C h) milling for 15' at 145°C i) milling for 15' at 160°C.

We have studied the influence of the heating on the formation of **4** from its open form (Figure 7a-i). Grinding of reactant results in the complete conversion of reagents (a, b) to **4-O** (pale yellow powder (c)). Heating to 120°C leads to the formation of **4** (orange powder). At higher temperatures, there is decomposition of reagents.

This last example illustrates the importance of mechanosynthesis of compounds of pharmaceutical interest.

3. Conclusion

Mechanosynthesis offers advantages over more conventional chemical synthesis usually occurring in solution or in gas phase. Among the advantages, one finds the possibility of reducing side reactions leading to higher yields and/or better conversions.

In the present contribution, selected applications of mechanosynthesis related to projects areas developed in our group have been presented. The first application dealt with the solid-state preparation of co-crystals. The second application described formation of imines and (na)phthalimides after grinding of corresponding aryl ketones or (na) phthalic anhydrides and amines.

The selected examples illustrate a relative advanced experimental setup and underlines the efficacy of solid-state formation of desired products in good to excellent yields. Structural characterization by X-ray diffraction of products and potential reaction intermediates also suggests that the solid state reaction could proceed *via* intra-solid rearrangements that potentially involves co-crystal intermediates.

References

- [1] K.E.Drexler, *Proc. Natl Acad. Sci.* 1981, **78**, 5275-5278.
- [2] F. Toda, H. Takumi and M. Akehi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1990, 1270.
- [3] K. Tanaka and F. Toda, *Chem. Rev.* 2000, **100**, 1025.
- [4] D. Braga, F. Grepioni, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, **43**, 4002-4011.
- [5] G. Kaupp, *Top. Curr. Chem.* 2005, **254**, 95.
- [6] S. L. James, Ch. Adams, C. Bohm, D. Braga, *et al.*, *Chem. Soc. Rev.* 41, 2012, 413-447.
- [7] S. L. James and T. Friščić, *Chem. Soc. Rev.* 2013, **42**, 7487-7740.
- [8] O. Dolotko, J.W. Wiench, K.W. Dennis, V.K. Pecharsky, V.P. Balema, *New J. Chem.*, 2010, 34, 25-28.
- [9] T. Friščić, I. Halasz, P. J. Beldon, A.M. Belenguer, F. Adams, S.A.J. Kimber, V. Honkimaki and R. E. Dinnebier, *Nature Chemistry*, 2013, **5**, 66-73.
- [10] T. Friščić, A.V. Trask, W. Jones, W. D. S. Motherwell, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 7546-7550.
- [11] T. Friščić, W. Jones in *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, (J. Wouters and L. Quéré, Eds) RSC, 2012.
- [12] M.C. Etter, Susan M.Reutzell, C.G. Choo, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 4411-4412.
- [13] J. Wouters, A. Tilborg, L. Quere in *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, (J. Wouters and L. Quéré, Eds) RSC, 2012.
- [14] D. Braga, F. Grepioni, L. Maini, D. Cappuci, S. Nanna, J. Wouters, L. Quéré *Chem. Commun.* 2012, **48**, 8219-8221.
- [15] J. Wouters, F. Grepioni, D. Braga, R. Kaminski, S. Rome, L. Aerts, L. Quéré *CrystEngComm* . 2013, **15**, 8898-8902.
- [16] A.Tilborg, B.Norberg and J.Wouters, *Eur. J. Med.Chem.* 2014, **74**, 411-426.
- [17] N. Biswas in *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, (J. Wouters and L. Quéré, Eds) RSC, 2012.
- [18] A. V. Trask, W. D. S. Motherwell, W. Jones *Cryst. Growth Des.* 2005, **5**, 1013-1021.
- [19] A. V. Trask, W. D. S. Motherwell, W. Jones *Int. J. Pharm.* 2006, **320**, 114-123.
- [20] D. J. Berry, C. C. Seaton, W. Clegg, R. W. Harrington, S. J. Coles, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, R. Storey, W. Jones, T. Friščić, N. Blagden *Cryst. Growth Des.* 2008, **8**, 1697-1717.
- [21] A. V. Trask, D. A. Haynes, W. D. S. Motherwell, W. Jones *Chem. Commun.* 2006, 51-53.
- [22] D. Braga, F. Grepioni, L. Maini, R. Brescello, L. Cotarca *CrystEngComm* 2008, **10**, 469-471.
- [23] C. Maheshwari, A. Jayasankar, N. A. Khan, G. E. Amidon, N. Rodríguez-Hornedo *CrystEngComm* 2009, **11**, 493-500.
- [24] C. Medina, D. Daurio, K. Nagapudi, F. Alvarez-Nunez *J. Pharm. Sci.* 2010, **99**, 1693-1696.
- [25] M. Zbačnik and B. Kaitner, *CrystEngComm*, 2014, **16**, 4162-4168.
- [26] M. L. Cheney, M. J. Zaworotko, S. Beaton, R. D. Singer, *J. Chem. Edu.*, 2008, **85**, 1649-1651.

Acknowledgments

Authors thank A. Tilborg, B. Norberg, A. Carletta, M. Navet and S. Lanners for valuable contribution to this work. A series of undergraduate students also participated to the mechanosynthesis of naphthalimides.

Virginie CIRRIEZ

Université catholique de Louvain, Institut de la matière condensée et des nanosciences (IMCN), Pôle Molecules, Solids and Reactivity (MOST),
Group of Professor Olivier Riant,
Place Louis Pasteur 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium,
virginie.cirriez@uclouvain.be



Development of New Reactions Catalyzed by Copper(I) Complexes using Silylboranes and Bisboronates as Pronucleophiles

This thesis has been done under the supervision of Professor Olivier Riant.

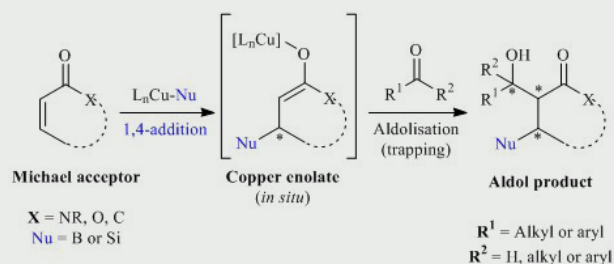
In this thesis, we attempted applying the 1,4-addition/aldolisation domino reaction, which was previously developed in our group [1], to new Michael acceptors bearing a fluorine substituent on the double bond and to new silylboranes. Several interesting adducts were obtained. We also tried to develop an enantioselective version of the borylation reaction. We also developed a strategy for the synthesis of new cationic copper(I) complexes bearing a bifluoride (HF_2^-) counteranion. These complexes were then used in the borylation reaction and have shown a good reactivity.

In a later point, we also developed new methodologies for the copper-catalyzed 1,2-addition of silyl nucleophiles to several electrophiles. Our method enables efficient, simple and general synthesis of acylsilanes and enantiomerically enriched α -hydroxysilanes in high yields.

1. Domino Reaction: Introduction and Objectives

The development of new catalytic methods has been an area of intense research in recent years and particular efforts are currently devoted to transition-metal-catalyzed reactions. We are thus

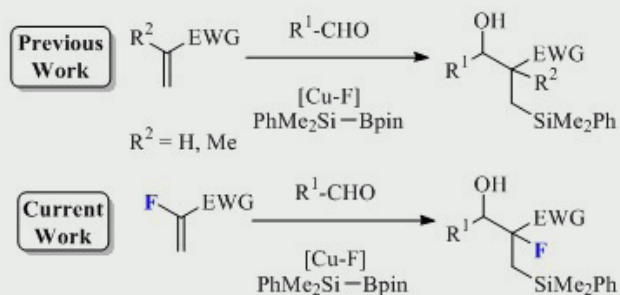
interested in developing new reactions catalyzed by copper(I) complexes. Our group has a history in the development of new methodologies for the copper catalyzed 1,4-addition/aldolisation with several nucleophiles [1]. The 1,4-addition/aldolisation reaction is classified as a domino type reaction. This means that these two reactions are occurring successively and, in our case, catalyzed by copper(I) complexes. Indeed 1,4-addition reactions using *in situ* formed Cu-B or Cu-Si can be further exploited when ran in the presence of an electrophile, inducing an inter- or intramolecular trapping of the addition product. In our case, the aldolisation process involves trapping the copper intermediates with aldehydes or ketones to furnish aldol products in one step (Scheme 1).



Scheme 1. 1,4-addition/aldolisation domino reaction.

The first objective was therefore to try to extend the silylation reaction to new substrates. Using the copper(I) nucleophilic species developed in our

group, we endeavoured to apply this strategy to Michael acceptors bearing a fluorine substituent on the double bond. The ultimate goal was the formation of chiral quaternary centres bearing a fluorine substituent (Scheme 2).

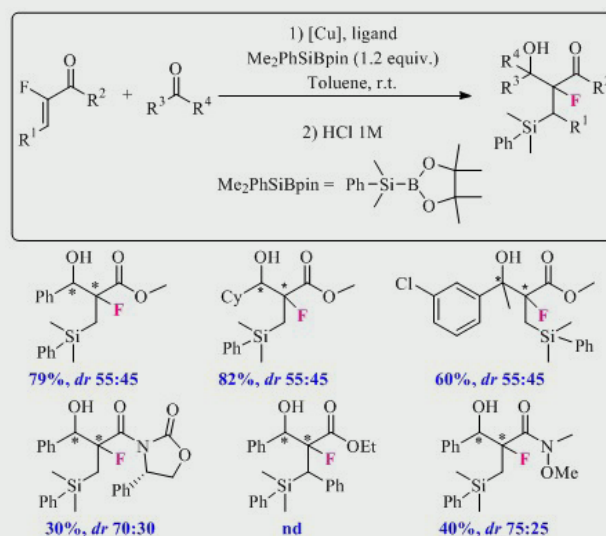


Scheme 2. Extension of the silylation reaction.

The development of new air and moisture stable cationic copper(I) complexes which could be used in various catalytic reactions was also envisaged during this project [2]. These new catalysts allowed us to avoid some of the drawbacks encountered in some reactions, such as the use of additives (NaO^tBu, silver salts, etc...) or reproducibility of reactions. The use of hydrogen bifluoride as counteranion was also envisaged due to its interesting characteristics to activate our system [2]. Our aim was thus to use these new chiral cationic complexes in various catalytic processes and develop a non racemic version of the borylation domino reaction.

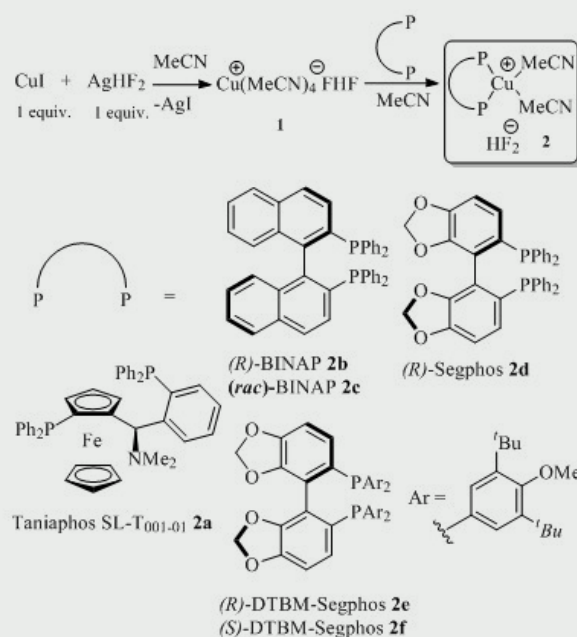
2. Domino Reaction: Results

The desired substrates bearing a fluorine substituent were thus synthesized. We were able to isolate several interesting adducts with moderate to good yields but with low diastereoselectivity in almost all cases (Scheme 3). A good diastereoselectivity was only achieved when we used acryloyl oxazolidinones or Weinreb acrylamides as substrates (*dr* up to 75:25). Syntheses of other silylboranes were also performed and we found that they had almost the same reactivity as Suginome's reagent (Me₂PhSiBPin).



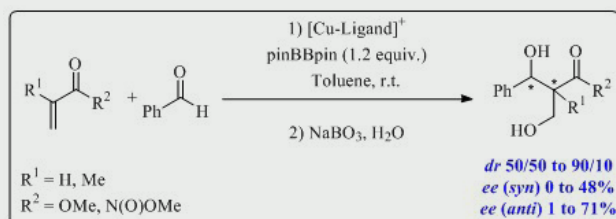
Scheme 3. Silylation reaction with fluorine substrates.

Concerning the development of new air and moisture stable cationic copper(I) complexes, a strategy was developed. We found that the reaction of copper(I) iodide with silver(I) hydrogenfluoride in acetonitrile gave, after filtration, the tetrakis(acetonitrile) copper(I) hydrogen(bifluoride) intermediate **1** *in situ*. The addition of various diphosphine ligands afforded, after removal of the solvent, the new cationic complexes **2a-f** in excellent yields (Scheme 4). It is important to mention that these complexes are also air and moisture stable both in the solid state and in solution.



Scheme 4. Development of new cationic copper(I) complexes.

These complexes were consequently used in our borylation reaction and a good reactivity towards our domino process was shown. Good diastereoselectivities with these copper complexes were observed, however enantioselectivities were always low. Moderate to good enantiomeric excesses were only achieved when a low diastereoisomeric ratio was obtained (Scheme 5).

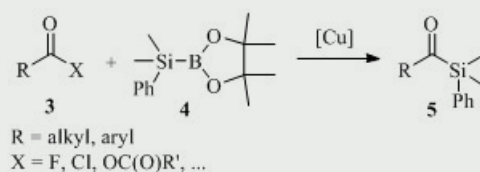


Scheme 5. Enantioselective version of the borylation reaction.

In conclusion, we were able to synthesize some interesting adducts with quaternary centres bearing a fluorine substituent with moderate diastereoselectivities. We have shown that the use of other silylboranes in our domino reaction was possible. A strategy for the synthesis of new cationic copper(I) complexes was also developed and these complexes were quite active in our process. Unfortunately, we were not able to obtain the desired products with good diastereoselectivity and enantioselectivity.

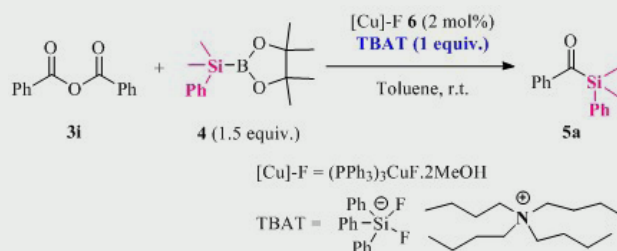
3. Copper-Catalyzed 1,2-Addition

Another important goal was to develop new reactions for the synthesis of interesting building blocks in organic synthesis. Acylsilanes $[\text{RCOSi(R')}_3]$ are compounds in which a silane fragment is directly attached to a carbonyl group resulting in unique chemical properties. The use of acylsilanes in organic synthesis has increased significantly over the last few years due to the discovery of valuable new transformations and some improvements in the synthetic methods leading to acylsilanes [3]. Such compounds are versatile intermediates in organic synthesis [4, 5, 6]. We thus envisaged a new strategy for the preparation of acylsilanes through acylation of a copper(I)-silyl intermediate (Scheme 6).



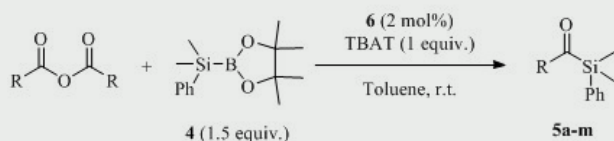
Scheme 6. Synthesis of acylsilanes.

Our investigation started with a screening of different acid derivatives and the best yield was obtained using benzoic anhydride. To establish suitable reaction conditions, we then optimized the solvent, the reaction temperature, the copper source and the addition of different additives. Afterwards, we concluded that running the reaction in strictly dry toluene at room temperature with 2 mol% of catalyst **6** and a fluoride source was the optimal result. Indeed, acylsilane **5a** was obtained in 93% isolated yield after 6 hours with addition of 1 equivalent of tetrabutylammonium triphenyldifluorosilicate (TBAT) and a slow addition of **4** (Scheme 7).



Scheme 7. Optimal conditions for the synthesis of **5a**.

With the new optimal conditions in hand, it was then possible to study the scope of this reaction. First of all, the desired anhydrides have been prepared starting from the corresponding acyl chlorides with moderate to good yields [7]. Our methodology was then applied to these substrates and results are shown in table 1. Under the previously defined conditions, the reaction gave satisfactory results for all types of substituents. The reaction tolerated quite well both electron-deficient (Table 1, entries 3-4, 6-7 and 9) and electron-rich (Table 1, entries 2, 5 and 8) aromatic systems. The *para*- or *meta*-position of the substituent does not influence the desired reactivity. Satisfyingly, aliphatic substituents also underwent the desired reaction and the corresponding acylsilane was isolated in high yield (Table 1, entry 11).

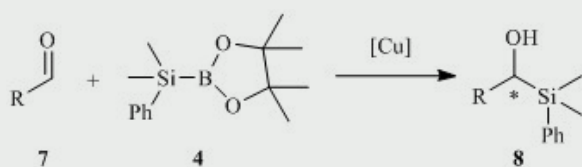
Table 1. Scope of the reaction.

Entry	R	Product	Yield ^[a] (%)
1	Ph	5a	93
2	4-(MeO)C ₆ H ₄	5b	52
3	4-(Cl)C ₆ H ₄	5c	76
4	4-(Br)C ₆ H ₄	5d	82
5	4-(Me)C ₆ H ₄	5e	98
6	4-(F)C ₆ H ₄	5f	89
7	3-(F)C ₆ H ₄	5g	85
8	3-(Me)C ₆ H ₄	5h	>99
9	3-(Br)C ₆ H ₄	5i	67
10	2-naphthyl	5j	68
11	Cy	5k	82
12	2-thiophene	5l	46
13	2-furyl	5m	47

[a] Isolated yield.

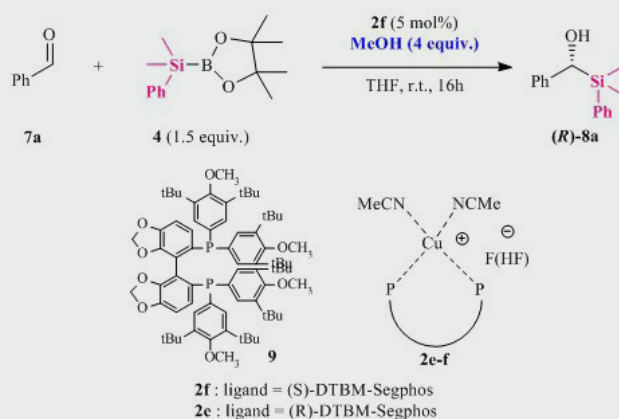
In conclusion, we have developed a new strategy for the synthesis of acylsilanes by using symmetrical carboxylic anhydrides that can be accessed from commercially available acyl chlorides. Good to excellent yields were obtained with various substrates. This methodology is mild, practical and does not require strongly basic precursors [8].

Afterwards, our interest turned to the addition of the copper(I)-silyl intermediates to aldehydes, thus generating α -hydroxysilanes in a catalytic one-step reaction. Optically active α -hydroxysilanes are regarded as a class of chiral organometallic compounds containing a functional group. These molecules and their derivatives have been used for stereocontrolled C-C bond formation and rearrangements, which resulted in a wide variety of chiral organic compounds [9, 10, 11, 12, 13]. The majority of literature-known methods for the preparation of α -hydroxysilanes are based on the asymmetric reduction of acylsilanes [14]. Starting from commercially available aldehydes in the presence of Sugimoto's reagent **4** and a copper catalyst, the process should lead to the corresponding α -hydroxysilanes. And by using chiral ligands, high enantioselectivities could be achieved (Scheme 8).

**Scheme 8.** Synthesis of α -hydroxysilanes.

Our investigation started with benzaldehyde which was selected as a model substrate for initial screening. Reaction of **7a** with Me₂PhSiBpin reagent **4** and CuF(PPh₃)₃·2MeOH **6** as the copper catalyst, at room

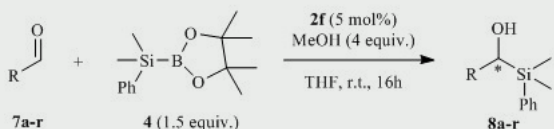
temperature was completed in 2h to afford the racemic α -hydroxysilane in 39% isolated yield. To establish suitable reaction conditions, we optimized the reaction temperature, the solvent and we screened different catalysts and additives thus concluding that running the reaction in THF at room temperature with CuCl/NaO^tBu as catalyst and a sterically hindered ligand ((*S*)-DTBM-Segphos **9**) was the optimal result. We also found that the addition of methanol led to significant improvement of both yield and enantioselectivity. However, we found that those conditions gave fairly irreproducible results for both yields and enantioselectivities with significant drops regarding the enantioselection. Thus, we decided to use our new cationic complexes in the copper-catalyzed 1,2-addition of a silicon nucleophile to aldehydes. Reaction of **7a**, reagent **4** and 5 mol% of copper complex **2f** under the previously established optimal conditions, was completed in 16h to afford the (*R*)- α -hydroxysilane (**R**)-**8a** in >99% *e.e.* and 87% isolated yield (Scheme 9). The absolute configuration of compound **8a** was determined according to the literature data's [14].

**Scheme 9.** Optimal conditions for the synthesis of (*R*)-**8a**.

Optimal reaction conditions were then applied to various aromatic and aliphatic aldehydes (Table 2). Regarding aromatic aldehydes, both electron-donating as well as electron-withdrawing groups were well tolerated. The electronic substitutions on

the aromatic ring did not affect the enantioselectivity. However, aromatic aldehydes with functional groups at the *ortho*-position proved to be less reactive and gave the product in moderate yields (Table 2, entries 3 and 16) as a consequence of the steric hindrance at the *ortho* position. To our delight, we found that aliphatic aldehydes were also well tolerated (Table 2, entries 9, 12 and 13).

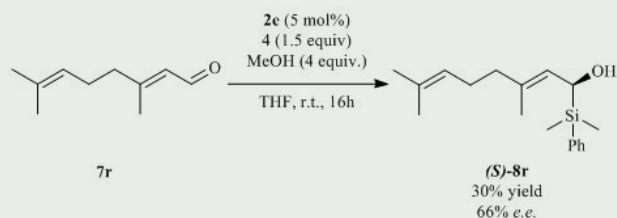
Table 2. Copper-catalyzed 1,2-addition to aldehydes: Substrate scope.



Entry	R	Product	Yield (%) ^[a]	ee (%) ^[b]
1	Ph	(R)-8a	87	>99
2 ^[c]	Ph	(S)-8a	82	>99
3	2-MeC ₆ H ₄	8b	51	99
4	2-thiophene	8c	99	>99
5	4-MeC ₆ H ₄	8d	78	96
6	4-(MeO)C ₆ H ₄	8e	53	96
7	3,4-(MeO)C ₆ H ₄	8f	80	95
8	4-PhC ₆ H ₄	8g	95	95
9	Cy	8h	67	>99
10	1-naphthyl	8i	60	96
11	3-(MeO)C ₆ H ₄	8j	99	96
12	CH ₂ CH ₃	8k	60	87
13	Ph(CH ₂) ₂	8l	88	>99
14	4-(CN)C ₆ H ₄	8m	98	95
15	3-ClC ₆ H ₄	8n	99	94
16	2-BrC ₆ H ₄	8o	66	93
17	4-FC ₆ H ₄	8p	98	98
18	4-CF ₃ C ₆ H ₄	8q	65	>99

[a] Isolated product yield after flash chromatography on silica gel. [b] Data determined by chiral HPLC analysis. [c] Reaction with catalyst 2e.

Finally, we decided to check the reactivity of more challenging substrates such as α,β -unsaturated aldehydes for which competition between 1,2- and 1,4-addition could be expected. Aldehyde **7r** reacted with Me₂PhSiBpin in the presence of copper complex **2e** under optimal conditions to afford the (*S*)- α -hydroxysilane **8r** in 66% *e.e.* and 30% isolated yield (Scheme 10). Such structures are particularly attractive as they could be employed in various useful transformations such as the Ireland-Claisen rearrangement [15].



Scheme 10. Copper-catalyzed 1,2-addition to citral **7r**.

In conclusion, we report here the first example of the highly reactive and enantioselective addition of a silicon nucleophile to aldehydes catalyzed by newly developed copper(I) complexes. A series of

aromatic and aliphatic aldehydes were converted to the corresponding α -hydroxysilanes in excellent *e.e.* and good to high yields. Thus, this method provides a new, efficient and practical route to form chiral silane compounds from readily available aldehydes [16].

Acknowledgments

Financial support from the “Université Catholique de Louvain” is gratefully acknowledged.

References

- [1] (a) Deschamp, J.; Chuzel, O.; Hannedouche, J.; Riant, O., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1292-1297. (b) Chuzel, O.; Deschamp, J.; Chausteur, C.; Riant, O., *Org. Lett.* **2006**, 8, 5943-5946. (c) Welle, A.; Petriguet, J.; Tinant, B.; Wouters, J.; Riant, O., *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 10980-10983. (d) Welle, A.; Cirriez, V.; Riant, O., *Tetrahedron* **2011**, 68, 3435-3443.
- [2] (a) Vergote, T.; Nahra, F.; Welle, A.; Luhmer, M.; Wouters, J.; Mager, N.; Riant, O.; Leyssens, T., *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 793-798. (b) Vergote, T.; Nahra, F.; Peeters, D.; Riant, O.; Leyssens, T., *J. Organometallic Chem.* **2013**, 730, 95-103.
- [3] Patrocínio, A. F.; Moran, P. J. S., *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 07-31.
- [4] a) P. C. B. Page, M. J. McKenzie Product Subclass 25: Acylsilanes. In *Science of Synthesis*; I. Fleming, Ed.; Thieme: Stuttgart, 2001, 4, 513-568. b) M. N. Garrett, J. S. Johnson Product Subclass 4: Silicon compound. In *Science of Synthesis*; I. Fleming, Ed.; Thieme: Stuttgart Knowledge update 2012/2, 4, 1-85 and references cited therein.
- [5] a) B. F. Bonini, M. Comes-Franchini, M. Fochi, G. Mazzanti, A. Ricci, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 567, 181-189. b) A recent perspective paper on some acylsilanes: G. R. Boyce, S. N. Grezler, J. S. Johnson, X. Linghu, J. T. Malinowski, D. A. Nicewicz, A. D. Satterfield, D. C. Schmitt, K. M. Steward, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4503-4515.
- [6] (a) Brook, A. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1886-1889. (b) A. G. Brook, *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 77-84. (c) W. H. Moser, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2065-2084 and references cited therein.
- [7] (a) Dhimitruka, I.; SantaLucia, J., *Org. Lett.* **2005**, 8, 47-50. (b) A. Serieys, C. Botuha, F. Chemla, F. Ferreira, A. Perez-Luna, *Tet. Lett.* **2008**, 49, 5322-5323.
- [8] Cirriez, V.; Rasson, C.; Riant, O., *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 3137-3140.
- [9] (a) Cirillo, P. F.; Panek, J. S., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3055-3063. (b) Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D., *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2063-2192.
- [10] Buynak, J. D.; Strickland, J. B.; Lamb, G. W.; Khasnis, D.; Modi, S.; Williams, D.; Zhang, H., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7076-7083.
- [11] Perrone, S.; Knochel, P., *Org. Lett.* **2007**, 9, 1041-1044.
- [12] Guinchin, B. K.; Bienz, S., *Organometallics* **2004**, 23, 4944-4951.
- [13] (a) Huckins, J. R.; Rychnovsky, S. D., *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10135-10145. (b) Soderquist, J. A.; Anderson, C. L.; Miranda, E. I.; Rivera, I.; Kabalka, G. W., *Tet. Lett.* **1990**, 31, 4677-4680.
- [14] Arai, N.; Suzuki, K.; Sugizaki, S.; Sorimachi, H.; Ohkuma, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1770-1773.
- [15] Ireland, R. E.; Varney, M. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3668-3670.
- [16] Cirriez, V.; Rasson, C.; Hermant, T.; Petriguet, J.; Diaz Álvarez, J.; Robeyns, K.; Riant, O., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1785-1788.



La chimie organique en BD

Les lecteurs de Chimie Nouvelle ont déjà pu apprécier la bande dessinée «A la découverte de la chimie», dont la couverture a été reprise en première page du numéro 114 de cette revue.

L'auteur, Paul Depovere, publie aujourd'hui «La chimie organique en BD», un ouvrage de la même veine joliment illustré par Andy Demaret, et qui devrait captiver les amateurs de chimie, jeunes ou chevronnés.

Apprendre la chimie organique en s'amusant !

Dans son acception actuelle, la chimie organique est cette branche de la chimie qui s'intéresse aux molécules contenant du carbone et de l'hydrogène avec, en outre, très souvent de l'oxygène et/ou de l'azote. La bande dessinée que voici, qui constitue la suite d'une première BD consacrée à la chimie dite générale (*À la découverte de la chimie*, De Boeck, 2012), vise à faire comprendre l'essentiel de la chimie organique sous un angle ludique. Les intervenants sont présentés avec leurs visages réels, espérant ainsi que dans ce contexte historique la narration précise des avancées de cette science soit mieux perçue par les lecteurs. Lesdits lecteurs seront en définitive capables de comprendre comment les molécules organiques réagissent entre elles sachant, somme toute, que des atomes de charges opposées s'attirent, bref qu'une paire électronique libre est capable d'établir une liaison avec un centre déficient en électrons. Avec un zeste de curiosité, la compréhension des autres aspects de cette science passionnante apportera un réel plaisir, exigeant, bien entendu, un peu de travail sérieux.

Professeur Paul Depovere

Scénario : Paul Depovere

Pluridiplômé, Paul Depovere est notamment docteur ès sciences, spécialisé en chimie organique. Professeur émérite de l'université catholique de Louvain (UCL-Bruxelles) et de l'université Laval (Québec), il est l'auteur de plusieurs livres, dont « La fabuleuse histoire des bâtisseurs de la chimie moderne » et « La chimie dans tous ses états (Le bêtisier commenté de la chimie) ». Il est en outre le traducteur de nombreux ouvrages scientifiques américains ou anglais dont l'imposant traité de « chimie organique » de K. Peter C. Vollhardt et Neil E. Schore ainsi que les trois derniers livres de Peter Atkins.

Dessin et couleur : Andy Demaret

Dessinateur et enseignant de formation, Andy Demaret a orienté son travail artistique vers l'illustration et la gravure. Il expose ses œuvres dans différentes villes belges, comme Mons et Liège, tout en exerçant son métier de professeur en arts plastiques et visuels. Sa passion pour l'art et la pédagogie va aboutir à sa collaboration avec Paul Depovere et donner naissance à cette bande dessinée éducative.

Dictionnaire de chimie



Pierre de MENTEN, Dictionnaire de chimie.
Une approche étymologique et historique.
De Boeck, 2013, 400 p., ISBN 978-2-8041-8175-8

Ce livre, écrit par notre compatriote et collègue Pierre de Menten, est bien plus qu'un simple dictionnaire. Il fait partie des livres indispensables à tout chimiste curieux de l'origine et de l'évolution des termes qu'il utilise, ainsi qu'à tous ceux qui s'intéressent à la chimie et à l'histoire des sciences.

Très plaisant à feuilleter, agréablement illustré de gravures anciennes, le dictionnaire se révèle, lors d'un examen plus approfondi, comme un incomparable recueil d'informations. Agencé par ordre alphabétique, il comporte plus de 1500 entrées et couvre un large panorama du vocabulaire de la chimie. Le nom et l'origine des produits, mais aussi les appareillages, les concepts essentiels (équilibre, mécanisme réactionnel, configuration...), l'étymologie, les éventuelles transformations de termes, sont traités avec une clarté qui n'a d'égale que l'érudition de l'auteur.

Les étudiants et les enseignants, quel que soit leur niveau de spécialisation, trouveront dans ce dictionnaire une réponse à leurs questions mais aussi à leur simple curiosité. Les amateurs d'histoire savoureront les anciennes dénominations, y compris celles de l'alchimie, ainsi que l'évolution historique et scientifique du vocabulaire et des conceptions de la chimie.

Quelle substance se cache-t-elle par exemple derrière safran de Mars ou sucre de Saturne, d'où proviennent les mots comme alcali ou

oxygène, quand a-t-on utilisé pour la première fois les termes oxydo-réduction ou catalyse ? La réponse se trouve dans les pages de ce Dictionnaire de chimie.

En outre, pour ajouter à la qualité de l'approche linguistique, la traduction des mots, en anglais et en allemand, est indiquée à la fin de chaque rubrique.

C'est une vraie encyclopédie, originale et novatrice, qui est proposée en un volume de seulement 400 pages. Une prouesse car, pour ne pas surcharger le texte, l'auteur et l'éditeur ont eu l'astucieuse idée de rassembler dans un complément (de 208 pages, disponible gratuitement en ligne sur le site de l'éditeur), de très nombreuses notes, les éléments étymologiques ainsi que les références bibliographiques.

Pierre de Menten a obtenu son diplôme de licencié chimie en 1971 à l'UCL ; parallèlement à son métier de professeur de chimie et d'économie dans l'enseignement Secondaire, il a consacré dix ans de sa vie à rassembler et à structurer une impressionnante masse de documents, anciens et modernes. Il en résulte cet ouvrage incontournable, déjà reconnu internationalement et salué par tous les commentateurs spécialisés.

Pour ceux qui veulent en avoir un avant-goût, une préface très détaillée, rédigée par Brigitte Van Tiggelen, peut être consultée à l'adresse : <http://superieur.deboeck.com/resource/extra/9782804181758/préface.pdf>

Pour vous faire membre de la SRC et accéder gratuitement à la revue Chimie Nouvelle :

il vous suffit de verser au compte 210-0420804-70 la somme indiquée dans le tableau ci-dessous :

Membres résidant en Belgique et au Luxembourg

Membres effectifs : 50 euros

- participation gratuite ou à prix réduit à toutes les activités de la SRC
- abonnement gratuit à la revue "Chimie Nouvelle"
- accès gratuit à la bibliothèque de la SRC.

Membres associés : 25 euros

- réservé, avec les mêmes avantages que les membres effectifs, aux jeunes diplômés du deuxième cycle pendant deux ans, aux professeurs de l'enseignement secondaire et aux retraités.

Membres Juniors : Gratuit

- réservé aux étudiants de dernière année du 2^e cycle universitaire (2^e master), des Ecoles d'Ingénieurs industriels et des graduats en Chimie et Biochimie avec les mêmes avantages que les membres effectifs.

Demandeurs d'emploi : 15 euros

- mêmes avantages que les membres effectifs + insertion gratuite dans Chimie Nouvelle d'une annonce de demande d'emploi.

Membres résidant à l'étranger

Membres effectifs : 60 euros

Membres associés : 35 euros