

CHIMIE NOUVELLE

LA REVUE DE CONTACT DE LA SOCIÉTÉ ROYALE DE CHIMIE

38^{ème} année - août 2020



CN 134

Algèbre de Lie et Tableau périodique

**The periodic table and the legacies
of Évariste Galois and Sophus Lie** 1
A. CEULEMANS

Photochimie et stockage de l'énergie

**Processus d'oxydoréduction photo-induits en solution
et sur surfaces pour le stockage d'énergie solaire
dans des liaisons chimiques** 17
L. TROIAN-GAUTIER

Spectroscopie de masse et polymères

**Dix ans de Spectrométrie de Masse à Mobilité Ionique
sur les Polymères à l'Université de Mons** 28
J. DE WINTER, Q. DUEZ, P. GERBAUX

Chimie médicinale

**Des β -lactames pour agir
sur le système endocannabinoïde** 41
A. MORELLE, J. CARUANO, M. FELEDZIAK, C. MICHAUX,
E. A. PERPETE, G. G. MUCCIOLI,
J. MARCHAND-BRYNAERT, R. ROBIETTE

Directeurs de rédaction

Bernard Mahieu
UCL, Ecole de Chimie
Place Pasteur, 1
Boîte 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

Infographisme

emmanuel@norproduction.eu

Comité de rédaction

Kristin Bartik, ULB
Nicolas Blanchard, Université de Haute-Alsace-Université
de Strasbourg
Sophie Carenco, Sorbonne Université, Paris
Frédéric Castet, Université de Bordeaux
André Colas, Dow Corning
Damien Debecker, UCL
Philippe Dubois, UMONS
Gwilherm Evano, ULB
Danielle Fauque, Université de Paris Sud
Stéphane Gérard, Faculté de Pharmacie, Reims
Bernard Joris, ULg
Sophie Laurent, UMONS
Raphaël Robiette, UCL
Cédric Samuel, École des Mines de Douai
Armand Soldera, Université de Sherbrooke
Johan Wouters, UNamur

Secrétariat

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 : BE60 2100 4208 0470

Comité directeur

Conseil de gestion

| | | |
|-------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Président | L. Provins, UCB | laurent.provins@ucb.com |
| Président sortant | B. Champagne, UNamur | benoit.champagne@unamur.be |
| Secrétaire générale | C. Buess-Herman, ULB | cbuess@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 | colas.andre@outlook.com |

Divisions

| | | |
|--|----------------------------|-----------------------------|
| Chimie Médicinale | L. Provins, UCB | laurent.provins@ucb.com |
| Jeunes Chimistes | S. van den Wildenberg, ULg | svdwildenberg@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 |
| | T. Randoux, Certech | Thierry.Randoux@certech.be |

Sections locales

| | | |
|------------------|----------------------|-------------------------------|
| Bruxelles | A. De Wit, ULB | adewit@ulb.ac.be |
| Louvain-la-Neuve | R. Robiette, UCL | raphael.robiette@uclouvain.be |
| Mons | P. Gerbaux, UMONS | pascal.gerbaux@umons.ac.be |
| Liège | A. S. Duwez, ULg | asduwez@ulg.ac.be |
| Namur | B. Champagne, UNamur | benoit.champagne@unamur.be |

Membres protecteurs de la SRC

ALLNEX
CERTECH
DOW CORNING
EXXONMOBIL CHEMICAL
ESSENSCIA
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 : Claudine Buess-Herman,
ULB, CP 160/07,
avenue Roosevelt 50, 1050 Bruxelles

Les articles sont soumis à un processus de reviewing.
Les annonces publicitaires sont établies sous la responsabilité des firmes.

« CHIMIE NOUVELLE » est un titre déposé

ISBN 0771-730X

Arnout CEULEMANS

KULeuven, Department Chemie, Celestijnenlaan 200F,
B-3001 Leuven, België
arnout.ceulemans@kuleuven.be

The periodic table and the legacies of Évariste Galois and Sophus Lie

Abstract

The shell structure of matter is a unifying principle, from the fixed orbits of the planets, to the gyrating electrons in an atom, and the dance of the quarks in protons and neutrons. It puts Mendeleev's Periodic System, proposed 150 years ago, into the historical perspective of two other great taxonomies: the earlier planetary law of Titius-Bode, and the later quark hypothesis by Gell-Mann. In the case of the quarks, use was made of the theory of symmetry groups, which was created around 1830 in a flash of genius by Évariste Galois. Its subsequent application to the symmetry of continua is due to Sophus Lie. In this

respect the classification of hadronic matter by group theory shows a more advanced and mature form of theory, as compared to the quantum mechanical treatment of the Periodic System. In 1969, at the centennial of Mendeleev's discovery, Löwdin noted how remarkable it was that the periodicity of the table had not been derived from first principles. This challenge is calling for a comprehensive theory of atomic shell structure. The present contribution relates the search of the deep symmetries at the origin of the table. This leads to an unexpected confrontation with the algebras of Sophus Lie.

1. A portrait gallery

To bring order to chaos is one of the key elements of scientific discoveries. It starts by proposing a taxonomy. Such was the classification of the chemical elements in a periodic system by Mendeleev in 1869. The year 2019 was proclaimed as the international year of the periodic table to commemorate the 150th anniversary of this exceptional achievement. This is a welcome occasion to put Mendeleev's contribution in a broader perspective and compare it to similar classification rules in natural science [1]. In our portrait gallery of great 'rule seekers' (Figure 1) we place Mendeleev in the company of predecessors Titius and Bode, who discovered the law of the planetary distances approximately a century earlier, and of worthy successor Murray Gell-Mann, who came up with the classification of hadronic matter almost a century later. However, before the start of our guided tour, it is well to remind that while these individual scientists were credited with these discoveries, history shows little mercy to their contemporaries who often made equally valuable contributions.

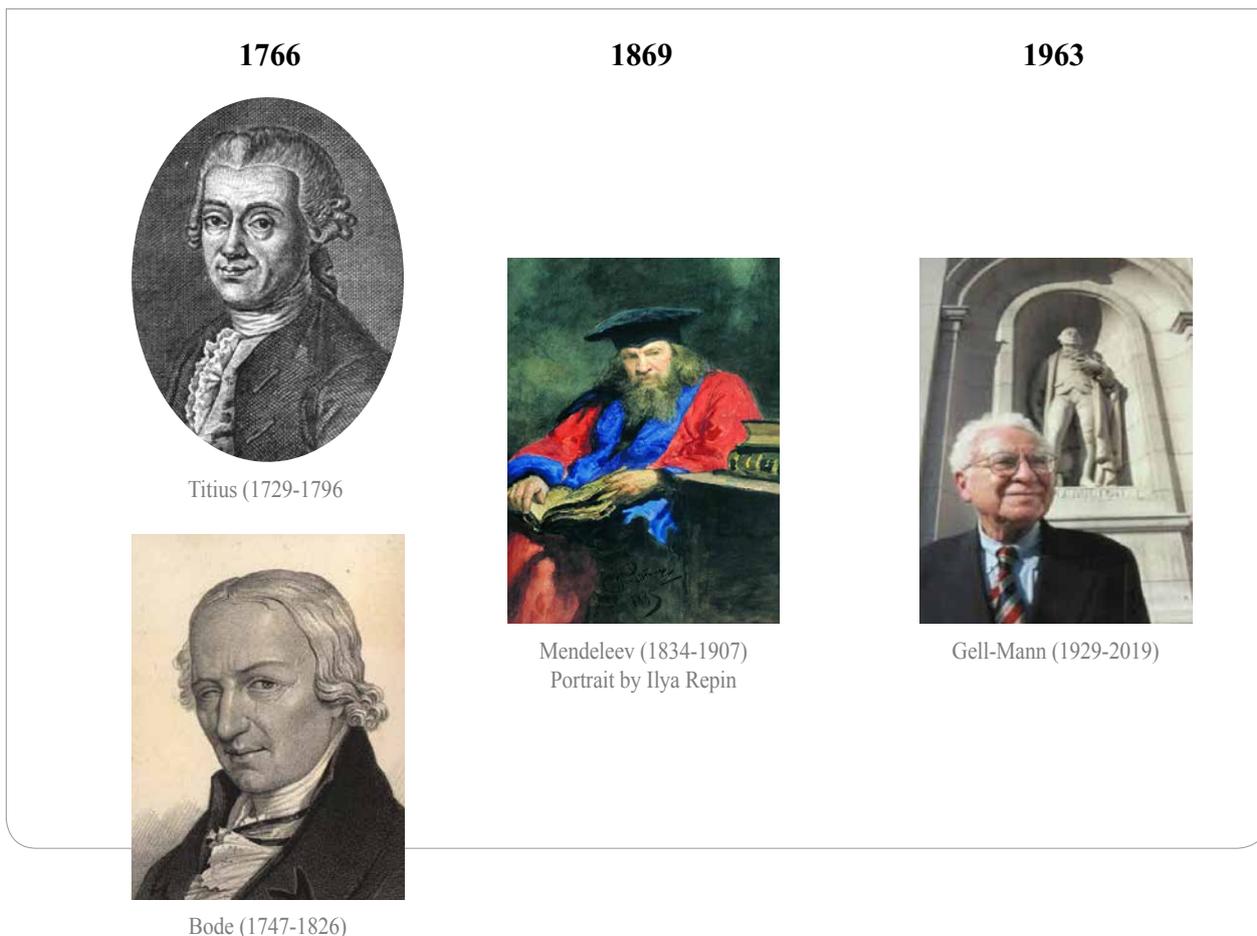


Figure 1. Three centuries of great classifiers of planets, atoms, and subatomic particles.

1.1. Titius-Bode

The planets describe their periodic Kepler orbits around the sun. These elliptic orbits are characterized by a major and minor axis, and an orientation in space which involves the orbital plane and the direction of the major axis. In principle Newton's gravitational law does not put limitations to the orbit parameters. In reality though, all orbits are more or less coplanar, and eccentricities are small. Most surprisingly the planets perform their journeys at regular distances from the sun, which are (approximately) described by integer numbers. This is the famous law of Titius-Bode. In a modern version [2] this law states that the length of the semi-major axis of the planetary orbits (in astronomical units) forms a geometric progression, which can be expressed as:

$$r_n = r_0 K^n \quad (1)$$

where r_n is the orbital distance of the n^{th} planet, r_0 is the normalizing distance (0.235 astronomical units for the distance of Mercurius), and $K=1.7$ for our solar system (Figure 2).

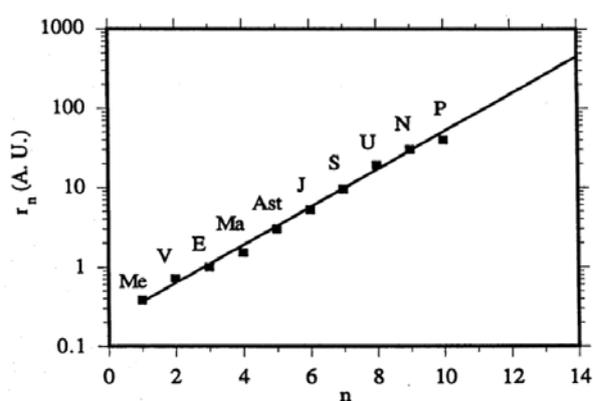


Figure 2. Geometric series of the planetary distances, from Mercurius to Pluto [2]. The astronomical unit (A.U.) corresponds to the Earth-Sun distance.

This law does not reflect a mysterious quantum condition, but goes back to the formation of the planets in the protoplanetary disk, where they ended up at regular intervals. It undoubtedly gives the whole planetary system some reassuring stability, so that we can observe our neighbours Venus and Mars passing by in the nightly sky, without fear that they are on collision course with our earth. The Titius-Bode law is an empirical rule, which has met a lot of controversy, and has even been called an example of fallacious reasoning. To this day there is no accepted rational explanation. Also, up till recently our own solar system was the only solar system known, so the law could not be corroborated by looking at other cases. This has changed and indeed the recent literature contains examples of applications of distance and period regularities according to geometric progressions [3]. In order to get the distance of Jupiter right, it was compelling to rank Jupiter as the sixth planet of the solar system, leaving a gap between Mars and Jupiter. After the discovery of Uranus in 1781, which fits into the series, the search for the missing fifth planet in between Mars and Jupiter was on, resulting in the discovery of Ceres, the largest object in the asteroid belt, in 1801.

Clearly the discovery of Titius and Bode has several characteristics that would turn up again later when Mendeleev proposed his own table: the presence of an integer number sequence, the quest for the missing element, and the initial skepticism of the scientific community. However, its true significance, which accounts for its appearance in our portrait gallery, is not so much the rule itself but the conviction that the set of the planets forms an orderly sequence, which can properly be called a ‘system’. This is a conviction that would leave its mark in Mendeleev’s discovery, and that we continue to celebrate in our lecture rooms whenever we compare the atom to a planetary system.

1.2. Mendeleev

Mendeleev’s table was based on empirical evidence, collecting similarities between chemical elements, in combination with approximate atomic weights. After its discovery the table met a lot of resistance and was confronted with unexpected

new challenges, such as the problem of allocating the newly discovered lanthanides. The lack of a proper theoretical explanation of the periodic rule was an obvious weakness of the table, which incited critical voices. Mendeleev expressed his belief that sooner or later a suitable ‘chemical mechanics’ could see the light that would clarify the structure of his rule. Yet he could not foresee that such mechanics would require a double paradigm shift, abandoning the concept of the indivisible atom, and overruling Newtonian mechanics. This would only be realized in the first quarter of the twentieth century with the discovery of the planetary structure of the atom as a nucleus surrounded by a cloud of electrons, and the proposal of a new completely weird mechanics. [4] The quantum mechanical treatment of the hydrogen atom for the first time provides two numbers that encode the periodic system: the principal quantum number n , and the orbital quantum number l . The way in which the atomic (nl) shells are filled when running through the periods was summed up by Madelung in 1936 in a compact Aufbau rule (Figure 3):

1. *Atomic shells are filled in increasing order of the sum $n+l$.*
2. *For a given value of this sum, the filling is in order of increasing n .*

Already in 1930, six years before Madelung, the French engineer, entomologist, and inventor, Charles Janet had come to the same conclusion, and reordered the periodic table in the logical form of the so-called ‘left-step’ table. [5] He published his results in the obscure *Bulletin de la Société Académique de l’Oise*, and his discovery remained largely unnoticed.

As with the periodic system itself, the reception of Madelung’s rule divided the community in sceptics and believers. The sceptics point out that the Madelung rule works only partially, has many exceptions, and thus will defy all attempts to explain it. The spokesman for the sceptics is Eugen Schwarz, who claims that we should abandon the Madelung rule altogether. When discussing extensions of the periodic table up to $Z=172$, Pekka Pyykko notices: ‘It is almost disappointing that the simple $(n+1, n)$ ‘Madelung rule’ still seems to hold’ [6].



Erwin Madelung
(1881-1972)

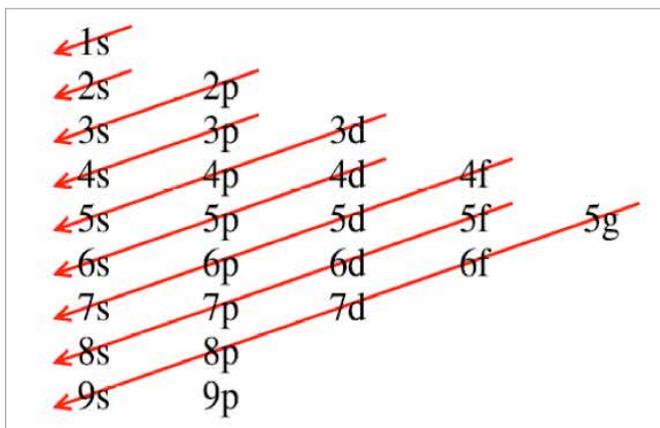


Figure 3. Filling order of the atomic orbitals, from Hydrogen ($1s^1$) up to Oganesson ($7p^6$)

In the camp of the believers probability considerations are invoked to claim that in spite of exceptions a fortuitous coincidence is ruled out. The regular numerical periodicity, expressed by the rule, must point to a hidden order, which is awaiting discovery. As for the theoretical underpinning of the Madelung rule, computational chemistry can very well provide a rigorous quantum-mechanical description of any atom, and predict properties such as spectra with an accuracy even beyond experimental resolution. The question however is to set up a general theory. This challenge was formulated by Löwdin in 1969, at the occasion of the centenary of Mendeleev's table:

It would certainly be worthwhile to study the $(n+1, n)$ rule of Madelung from first principles, i.e. on the basis of the many-electron Schrodinger equation [7].

Eric Scerri, who in his own words for many years was one of the torchbearers for Löwdin's statement, has become more sceptical towards the reductionist view in the Löwdin's challenge, which ultimately prunes the hallmark of chemistry to an exercise in theoretical physics [8].

In Section 3, we will return to Löwdin's challenge, but before this we have to make the acquaintance of the final portrait of Murray Gell-Mann, who is often referred to as the Mendeleev of the twentieth century.

1.3. Murray Gell-Mann

In the early nineteen sixties, the introduction of particle accelerators had yielded a plethora of so-called elementary particles, which could be grouped in families corresponding to their masses and transformations. Gell-Mann discovered that families could be identified and structured with the help of an abstract mathematical theory known as the theory of Lie groups. In Figure 4 we show one of the diagrams which Gell-Mann used to classify the baryons with rest masses between 930 to 1320 MeV/c^2 . The technical name for this diagram is a Cartan-Weyl root diagram for a representation of the special unitary group in three dimensions, $SU(3)$. We will explain these concepts shortly in Section 2. For now, we note that the appearance of the abstract $SU(3)$ symmetry inspired Gell-Mann to the hypothesis that hadron matter had a composite nature and consists of truly elementary particles, which he called the quarks. The elementary basic vector was composed of three quark states: up, down and strange. The baryons are products of three quarks.

The diagram provides room for the eight hadrons in the given energy range. They include the proton and the neutron, three sigma (Σ) particles and two xi (Ξ) particles, and one lambda (Λ) particle. Each particle is characterized by several quantum characteristics, including charge. While the proton and neutron differ by

2. The legacies

Group theory was created in a flash of genius by Évariste Galois. Its subsequent application to the symmetry of continua is due to Sophus Lie. This section is devoted to the legacies of these two towering figures of nineteenth century mathematics.

2.1. Évariste Galois

In 1832, when Galois died at the age of 21 in a silly duel, the world lost an exceptional mathematician and well-known revolutionary. The story is known how the night before the duel he collected all his work and left this 'lettre testamentaire' to his friend Auguste Chevalier. For a long time, his discoveries would remain a book with seven seals, but finally they found their way to the 'Journal de mathématiques pures et appliquées', founded by Joseph Liouville. Galois' discovery would inspire a whole generation of mathematicians, who developed group theory in the second half of the nineteenth century.

In his final years at the Collège Louis Le Grand in Paris, Galois was enlisted as a student of the 'Mathématiques Spéciales'. Judging from the reports by his teachers, he focused all his attention exclusively on the study of advanced mathematical problems. The problems of the day were the algebraic equations, and the possibilities to solve higher than quartic equations. Unlike his contemporaries however Galois started to play with the permutations that could be applied to the roots of the equations, and found that they form what he called a *group*.

He realized that a group is a more powerful concept than a set. We can define a set by listing its elements. So we decide which elements will belong to our set. A group is different. If we decide that two elements S and T belong to the group, automatically the consecutive actions, symbolized by products such as ST, TS, TST etc. must also be part of the group. Or, in Galois' mémoire [10]:

Quand nous voudrions grouper des substitutions, nous les ferons toutes provenir d'une même permutation. Comme il s'agit

toujours de questions où la disposition primitive des lettres n'influe en rien dans les groupes que nous considérerons, on devra avoir les mêmes substitutions, quelle que soit la permutation d'où l'on sera parti. Donc, si dans un pareil groupe on a les substitutions S et T, on est sûr d'avoir la substitution ST.

As an example from crystallography: if S is a fourfold rotation axis which leaves the crystal invariant, and T is a twofold rotation axis, perpendicular to S, we at once generate a group of exactly eight elements corresponding to the dihedral group, D_4 . This result can be arrived at by a formal combination of powers of S and T, using the following simple composition rules:

$$\begin{aligned} S^4 &= T^2 = E \\ ST &= TS^3 \end{aligned} \quad (2)$$

where E is the unit operation. Unity is restored by applying S four times, or T two times. Such rules form the 'presentation' of the group. The power of the group concept lies in the fact that the set constructs itself from the presentation, and that the result is consistent with the composition rule. By mid-nineteenth hundred the group concept got a rigorous definition and opened up a whole new branch of mathematics, focusing not only on the internal structure of groups, but also on its connection with geometry and topology. Here the work of Sophus Lie is of paramount importance.

2.2. Sophus Lie

The Norwegian mathematician Sophus Lie developed group theory in a direction which would be of primordial significance to twentieth century physics. As students Sophus Lie and the German mathematician Felix Klein spent the spring of 1870 together in Paris where they were introduced to the French school of analysis. Especially the work of Camille Jordan on substitution groups attracted their interest and would have a lasting influence on their careers. In a foreword to his later work on the icosahedron Felix Klein would recall that the two friends decided to split the topic between them. Lie would take the subject of continuous groups,

which Klein thought of as the more difficult one, while Klein himself would focus on discrete groups [11].

Während ich selbst in erster Linie Gruppen discreter Operationen ins Auge fasste und also insbesondere zur Untersuchung der regulären Körper und ihrer Beziehung zur Gleichungstheorie geführt wurde, hat Hr. Lie von vorneherein die schwierigere Theorie der kontinuierlichen Transformationsgruppen und somit der Differentialgleichungen in Angriff genommen.

Klein’s research on discrete symmetries would eventually occupy a great deal of his famous Erlangen Program. Lie’s contributions in turn would have a lasting impact on physics. In the words of the French mathematician and historian of mathematics Jean Dieudonné:

Lie theory is in the process of becoming the most important part of modern mathematics. Little by little it became obvious that the most unexpected theories from arithmetic to quantum physics came to encircle this Lie field like a gigantic axis [12].

In view of the crucial role which Lie theory has for our subject, we spend here a few instants to explain the basics of Lie theory, and its connection to quantum mechanics.

2.3. A primer on Lie algebra

Consider the dumbbell shaped $2p_x$ orbital in the xy -plane. A right-handed rotation of this function around the upright z -axis over an angle α , as shown in Figure 5, can be expressed by a matrix transformation:

$$\hat{R}_\alpha(x,y) = (x,y) \begin{pmatrix} \cos \alpha & -\sin \alpha \\ \sin \alpha & \cos \alpha \end{pmatrix} \quad (3)$$

For our purpose the orbital functions $2p_x$ and $2p_y$ may be represented as simple Cartesian vectors pointing in the x and y directions, respectively. In Eq. 3 we have put them together in a row vector

as (x,y) . As the rotation proceeds, the $2p_x$ orbital transforms into $2p_x'$. The formula in Eq. 3 then describes the projection of the x' vector on the original x,y basis: the x -component decreases as $\cos \alpha$, while the y -component is growing in as $\sin \alpha$. Similarly, the $2p_y$ orbital is moving away from the y -axis. The y component now decreases as $\cos \alpha$. As it approaches the x -axis the x -component gains weight as $-\sin \alpha$. A right-handed rotation of the $2p_y$ orbital over an angle of 90 degrees will turn it into $-2p_x$.

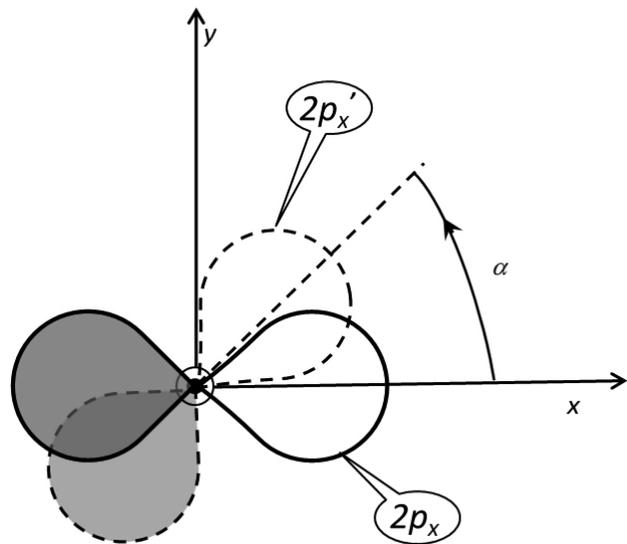


Figure 5. A right-handed rotation over an angle α turns the $2p_x$ orbital function into the dashed function, $2p_x'$

Since space is isotropic, the rotation angle is a continuous variable. It is thus sufficient to consider only a tiny rotation over an angle $d\alpha$, since every finite rotation can be constructed from this starting point using the standard technique of the Taylor expansion. The matrix describing this infinitesimal rotation is simply obtained from the expression in Eq. 3 by taking the limit for α becoming infinitesimally small.

$$\lim_{\alpha \rightarrow 0} \hat{R}_\alpha(x,y) = (x,y) \begin{pmatrix} 1 & -d\alpha \\ d\alpha & 1 \end{pmatrix} = (x,y) (\mathbf{I} + \mathbf{X}d\alpha)$$

$$\text{with: } \mathbf{I} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}, \mathbf{X} = \begin{pmatrix} 0 & -1 \\ +1 & 0 \end{pmatrix} \quad (4)$$

As this equation shows, the resulting rotation matrix approaches the sum of the unit matrix

\mathbf{I} and a small increment $\mathbf{X}d\alpha$, where \mathbf{X} is an antisymmetric matrix. With this result we can now introduce the *derivative* of the rotation operator, which we will represent as the X operator:

$$\frac{d\hat{R}_\alpha}{d\alpha} = \lim_{\alpha \rightarrow 0} \frac{\hat{R}_\alpha - \hat{R}_0}{d\alpha} \equiv \hat{X} \quad (5)$$

This operator is the backbone of Lie's algebra. Combining Eqs. 4 and 5 shows that the action of the X operator in function space is represented by the matrix \mathbf{X} .

$$\hat{X}(x, y) = (x, y)\mathbf{X} \quad (6)$$

The key question is now: what is the *functional form* of the X operator? To obtain the answer, the right-hand side of Eq. 6 should also be made to terminate on (x, y) , so that whatever is preceding it must be identified as the operator itself. This can easily be achieved by realizing that the unit matrix is obtained by taking the product of the partial derivative operators in a column, and the (x, y) -row vector.

$$\begin{pmatrix} \delta/\delta x \\ \delta/\delta y \end{pmatrix} (x, y) = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} = \mathbf{I} \quad (7)$$

Adding this expression to the right of Eq. 6 yields:

$$\hat{X}(x, y) = (x, y)\mathbf{X} = (x, y)\mathbf{X} \begin{pmatrix} \delta/\delta x \\ \delta/\delta y \end{pmatrix} (x, y) \quad (8)$$

The operator function is then identified as the expression which precedes (x, y) in the right-hand side of Eq. 8:

$$\hat{X} = (x, y)\mathbf{X} \begin{pmatrix} \delta/\delta x \\ \delta/\delta y \end{pmatrix} = y \frac{\delta}{\delta x} - x \frac{\delta}{\delta y} \quad (9)$$

This is the famous Lie operator for the rotation in the x, y plane. There is a direct link between

this operator and quantum mechanics. Indeed, in quantum mechanics, as in classical mechanics, a key role is played by angular momenta. The angular momentum for a rotatory movement around the z -axis is given by:

$$\hat{L}_z = xp_y - yp_x \quad (10)$$

Here p_x and p_y denote the components of the linear momentum. We now switch to quantum mechanics: in the Schrödinger representation of the quantum formalism the momentum operator is defined as:

$$p_x = \frac{\hbar}{i} \frac{\delta}{\delta x}, \quad p_y = \frac{\hbar}{i} \frac{\delta}{\delta y} \quad (11)$$

Substituting these operator forms in the expression for the angular momentum in Eq. 8 then yields:

$$\hat{L}_z = \frac{\hbar}{i} \left(x \frac{\delta}{\delta y} - y \frac{\delta}{\delta x} \right) = i\hbar \hat{X} \quad (12)$$

It is at once clear that the Lie operator for a rotation in the plane coincides with the angular momentum operator of quantum mechanics, except for the constant factor i . This can be expressed in a lapidary way as: Quantum mechanics is Group Theory multiplied by the imaginary unit and by Planck's constant. Both factors are essential to build the bridge that connects abstract mathematics to real physics: the imaginary makes sure that the outcome of our measurements are real quantities, and Planck's constant reminds us that while mathematics does not know units, measurements never yield absolute numbers.

The results can now easily be generalized to rotations in three dimensions, and in this way we obtain a set of three Lie operators which describe the rotations in three perpendicular Cartesian planes. The corresponding Lie group is the special orthogonal group in three dimensions, denoted as $SO(3)$.

$$\begin{aligned}\hat{L}_x &= \frac{\hbar}{i} \left(y \frac{\partial}{\partial z} - z \frac{\partial}{\partial y} \right) \\ \hat{L}_y &= \frac{\hbar}{i} \left(z \frac{\partial}{\partial x} - x \frac{\partial}{\partial z} \right) \\ \hat{L}_z &= \frac{\hbar}{i} \left(x \frac{\partial}{\partial y} - y \frac{\partial}{\partial x} \right)\end{aligned}\tag{13}$$

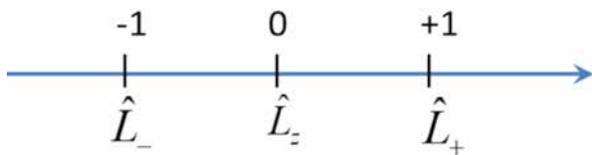
The composition rule for Lie operators is not an ordinary product but a commutator. This is denoted by square brackets. As an example the ‘product’ of the x and y components is worked out as follows:

$$[\hat{L}_x, \hat{L}_y] = \hat{L}_x \hat{L}_y - \hat{L}_y \hat{L}_x = i\hbar \hat{L}_z\tag{14}$$

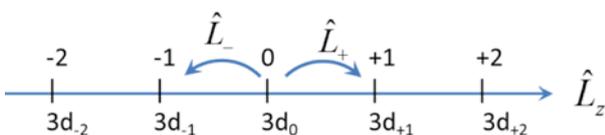
Choosing the z-component of the angular momentum as the center of this algebra, we can form linear combinations of the L_x and L_y components which are eigenfunctions of L_z , with eigenvalues +/- \hbar .

$$\begin{aligned}\hat{L}_+ &= \hat{L}_x + i\hat{L}_y & [\hat{L}_z, \hat{L}_+] &= +\hbar \hat{L}_+ \\ \hat{L}_- &= \hat{L}_x - i\hat{L}_y & [\hat{L}_z, \hat{L}_-] &= -\hbar \hat{L}_- \\ & & [\hat{L}_z, \hat{L}_z] &= 0\end{aligned}\tag{15}$$

This result can be represented in a one-dimensional diagram, consisting of a metric space with three points, at -1, 0, and +1 (in units of \hbar), corresponding to the eigenvalues of the operators under L_z .



Orbitals too can be represented in such a diagram. As an example the set of the five d-orbitals appears as the row of five points indicated below. When acting on these orbitals the L_- , L_+ operators will act as ladder operators: they lower, increase the z-component of the angular momentum by one unit.



The resulting diagram with its shift operators that allow to jump between its lattice points is the *Cartan-Weyl diagram* for the spherical symmetry group. This is the kind of diagram that Gell-Mann used to represent the baryons in Figure 4. In that case the Lie group concerned was the special unitary group in three dimensions, SU(3). This group is more involved than the SO(3) group, since it is generated by not less than eight differential operators. It is represented by a two-dimensional Cartan-Weyl diagram with the shape of an hexagon.

Equipped with the mathematical tools that were created by Sophus Lie, and inspired by the success of Gell-Mann’s approach, we can now launch the search for a covering Lie group that would encode the structure of the Periodic System.

3. The periodic chess board

3.1. APA versus EPA

To meet the Löwdin challenge two lines of attack have been proposed: the Atomic Physics Approach (APA) and the Elementary Particle Approach (EPA).

In the APA, the aim is to design a general potential energy function that incorporates the physics of the multi-electronic atom into an effective one-particle Hamiltonian and to solve the corresponding Schrödinger equation. The proponent of this approach was Valentin Ostrovsky, who elaborated the Maxwell fish-eye potential. The resulting one-particle potential equation was inserted in a Sturmian-type wave equation. A discussion of this work and a further treatment is provided in the recent literature [4,13].

The EPA approach in contrast is inspired by Gell-Mann’s work and calls for an elementary particle corresponding to a symmetry group, the modes of which present the chemical elements. This is the approach which we have used in our recent monograph [1], and that will be pursued in this section.

Before starting our exploration, it is well to remind us of the possible pitfalls and traps that are laid out on our journey. Ostrovsky sends us an advance warning in a vehement attack on the EPA approach [14].

It seems that the abstract group-theoretical approach, as currently developed, amounts to a translation of empirical information on the periodicity pattern for atoms in a specialized mathematical language – but no other output is produced. Probably this approach would have explanatory power only within a community which speaks this language.

While we maintain that group theory offers a most powerful tool to unveil Nature's secrets, we should not be blind for the danger of purely formal approaches that may have an aesthetic appeal but lack real content.

It is thus of crucial importance to clearly state the requirements that an EPA approach of the elements should obey:

- ▶ The proposed symmetry should include the spherical symmetry of the atom as a subgroup
- ▶ The proposed symmetry should have the $SO(4,2)$ non-invariance group of the hydrogen atom as its covering group
- ▶ It should recognize the parity of $n+1$ as a quantum characteristic which explains the period doubling, as shown in the left-step table
- ▶ The approach should offer an insight into the Madelung rule

3.2. $SO(4,2)$ group

Our first task will be to explain what is meant by the $SO(4,2)$ non-invariance symmetry group, which covers the full hydrogen spectrum. $SO(n)$ stands for special orthogonal groups, these are Lie groups that describe rotations about a fixed point in n -dimensional space. So $SO(2)$ is the rotational symmetry of a circle. $SO(3)$ collects the points at a given radius of a fixed origin, in other words it is the symmetry of a sphere. In coordinate space $SO(3)$ thus conserves the norm of a vector:

$$x^2 + y^2 + z^2 = a \quad (16)$$

where a is a constant.

This is the symmetry group that generates the spherical harmonics, characterized by the orbital quantum number l . Obviously, atoms have spherical symmetry and thus exhibit harmonic states. But, in the case of hydrogen, its spectrum reveals the presence of a deeper symmetry. Indeed the state energies of hydrogen only depend on the principal quantum number n , and not on l . So $2s$ and $2p$ share the same energy, in spite of their different shapes. The hidden symmetry group that explains this unexpected degeneracy is the hyperspherical symmetry group $SO(4)$, describing rotations in 4 dimensions. This group was identified by Fock in 1935. However, already in 1926, Pauli had derived an operator algebra that generates the hydrogen spectrum. [15] While deriving his result Pauli in fact unknowingly reconstructed the Lie group $SO(4)$ of the hypersphere. Years later Gell-Mann would accomplish the same remarkable exploit by reinventing $SU(3)$ symmetry to tackle his hadronic conundrum.

The three-dimensional sections of a hypersphere are perfect spheres with varying radii, exactly as the two-dimensional sections of a sphere are circles with varying radius. The hyperspherical symmetry group is based on six rotation operators: the three angular momentum operators, and three more operators corresponding to the Cartesian components of the Runge-Lenz vector. The latter vector is less well known than the angular momentum vector, but an equally important kinematic quantity. In fact, it also plays a determining role in the classical central field problem. Consider the Kepler orbit of a planet in the gravitational field of the sun. The planet describes an ellipse with the sun in a focus point. The angular momentum is a vector perpendicular to the orbital plane. Its conservation implies the invariance of the orbital plane. The Runge-Lenz vector is a vector oriented along the major axis of the ellipse. Its conservation implies that the orientation of the ellipse in the orbital plane is invariant as well. It thus prevents the precession of the planetary orbit. As Pauli showed, the quantum-mechanical expression of these invariances leads directly to the hydrogen spectrum.

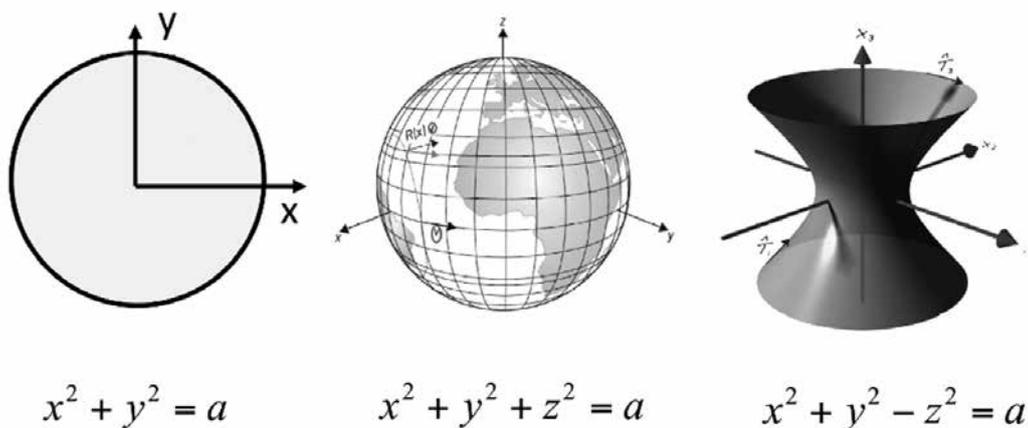


Figure 6. Lie groups of the circle, SO(2), a sphere, SO(3), and a hyperboloid, SO(2,1).

If in Eq. 16 we replace z by iz , the conserved quantity becomes:

$$x^2 + y^2 - z^2 = a \tag{17}$$

The result of this transformation is to open up the sphere at its poles to form an open ended hyperboloid, as shown in Figure 6. Its horizontal cross sections are circles, while its vertical sections are hyperboles. The x and y coordinates thus continue to be ‘space-like’ while the z coordinate runs from $-\infty$ to $+\infty$, and is said to be ‘time-like’. The orthogonal group which describes this surface is denoted as SO(2,1).

This brings us finally to the group SO(4,2). The notation indicates that it contains the four space-like coordinates of the SO(4) group, and in addition two time-like degrees of freedom. These additional degrees of freedom acts as rescaling factors, which change the metric of the atomic space, and as a results compress the spectrum of bound energy states of hydrogen, which covers a range of 13.6 eV, to a single infinitely degenerate level. The operators of SO(4,2) allow to travel freely in this space and thus move from one state to another.

The Cartan-Weyl diagram of SO(4,2) is now a three-dimensional polyhedron, viz. a cuboctahedron. It thus has a richer topology than the two-dimensional hexagon of Gell-Mann’s space. For our purposes we can project this diagram in a plane, where it assumes the format

of a periodic chess board, with n rows and 1 columns, as shown in Figure 7.

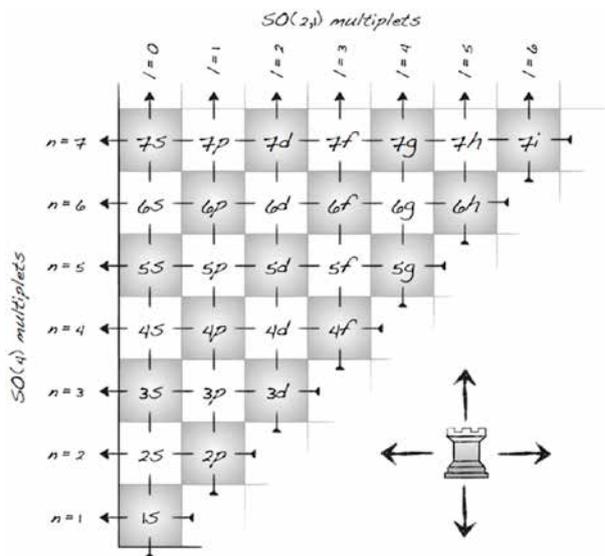


Figure 7. Representation of the periodic system on a chess board, where each entry contains the entire set of orbitals of nl type.

Each entry on this board corresponds to the set of $2l+1$ orbitals with a given principal quantum number n and orbital quantum number l . As an example in the $2p$ slot of the chess board are thus located the three orbitals $2p_x$, $2p_y$, and $2p_z$. The covering Lie group of hydrogen offers an unexpected new perspective on the periodic system: *it appears as the projection of a Cartan-Weyl diagram of SO(4,2)*. As the pieces move over this chess board, the operators of our covering group jump from state to state. To each of the

chess pieces correspond particular symmetries. The royal pieces King and Queen perform all possible moves and thus represent the parent group itself. As indicated in Figure 7 the rooks move vertically, changing the principal quantum number, or horizontally changing the orbital quantum number. To these moves correspond the subgroups SO(2,1) and SO(4) respectively.

3.3. The Madelung rule

Now we have to define precisely what is understood by the symmetry of the Madelung rule. This can be achieved with the help of the correlation diagram in Figure 8. The vertical axis represents a linearized energy scale, which is simply proportional to the principal and orbital quantum numbers. The coordinates of a given (n,l) point are then read off as :

$$E(n,l) = n + xl \tag{18}$$

where x is varied in the diagram from -1 to +1. The centre of the diagram, with $x=0$, represents the hydrogen levels, determined uniquely by the principal quantum number. On the right is depicted the limiting case with $x=+1$, where the energy is determined by the plain sum $n+l$. This limit corresponds to Madelung's first rule, which collects all levels in multiplets, characterized by the same sum value. Madelung's second rule tells us that this is an ideal limiting case, whereas the actual periodic system is situated in between the hydrogen and Madelung limits, but close to $x=+1$.

As was argued before degeneracies are hallmarks of underlying symmetry groups. Clearly the degeneracy in the centre of the diagram reflects the SO(4) symmetry of hydrogen. Likewise we define the *symmetry group of the periodic system* as the group that is responsible for the degeneracy pattern observed at $x=+1$, which is the ideal case predicted by Madelung's first rule. The second rule then represents a breaking of this symmetry.

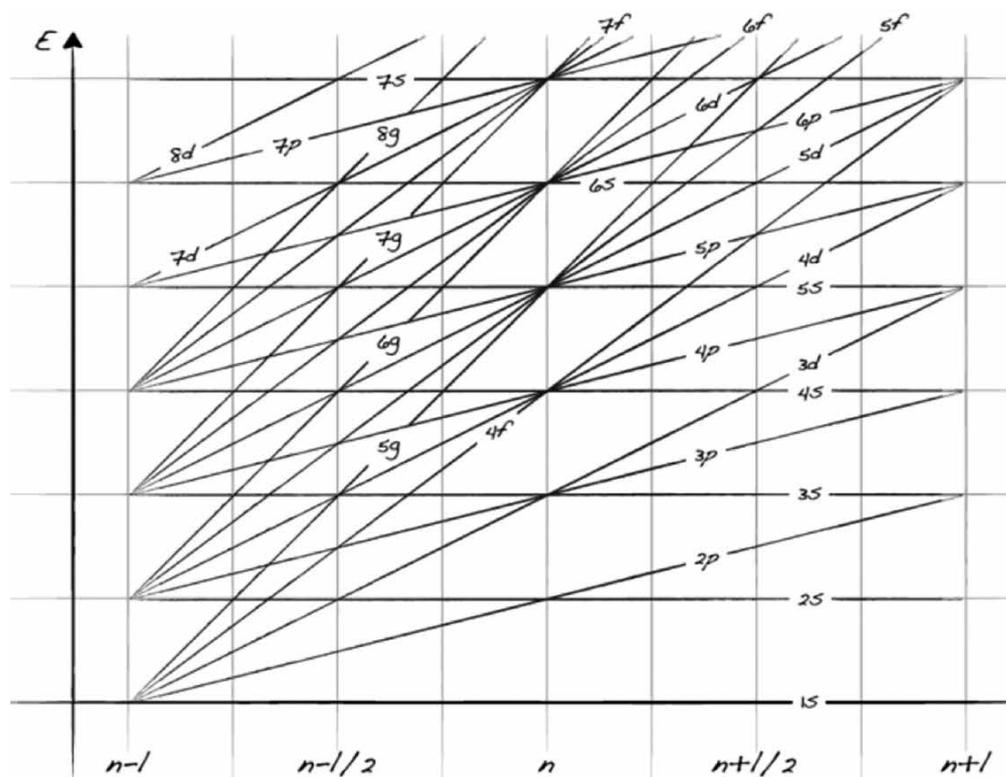


Figure 8. Linearized correlation diagram between the principal and orbital quantum numbers.

In the EPA approach the Löwdin challenge thus boils down to finding the algebra that generates Madelung's first rule.

It is also interesting to examine the opposite side of the diagram, with $x=-1$, where the level energy is determined by the difference $n-l$. This quantization represents a kind of anti-Madelung sequence, which we have termed the Regge sequence, after Tullio Regge (1931-2014) who introduced the concept of trajectories in scattering theory. Resonances in this theory correspond to sequences of hadronic particles, represented by the strings on the left of the diagram.

3.4. The chiral bishop

Returning now to the periodic chess board, it is observed that the Madelung and Regge multiplets correspond to the diagonals on the chess board. The pieces that move along these diagonals are the bishops. These are the only monochromatic

pieces on the board, meaning that they are bound to either the white or the black squares, where they will spend all their life, *depending on the parity of $n+l$* , as shown in Figure 9.

Vector operators that correspond to the moves of the bishop define a Lie algebra, corresponding to the $SO(3,2)$ symmetry group, which is a subgroup of $SO(4,2)$. By confining the moves to diagonal displacements the parent group is thus broken. Under $SO(3,2)$ the (n,l) states can only be connected to states with the same parity of $n+l$. Under this symmetry lowering the whole chess board is split up into a white and a black subboard, which are copies of each other. This splitting explains straight away the apparent doubling of the periodic table under the Madelung rule.

On the right of Figure 9 the black and white diagonals are displayed separately in tabular form according to their Madelung parity. This gives rise to the so-called left-step table of Charles Jannet, with

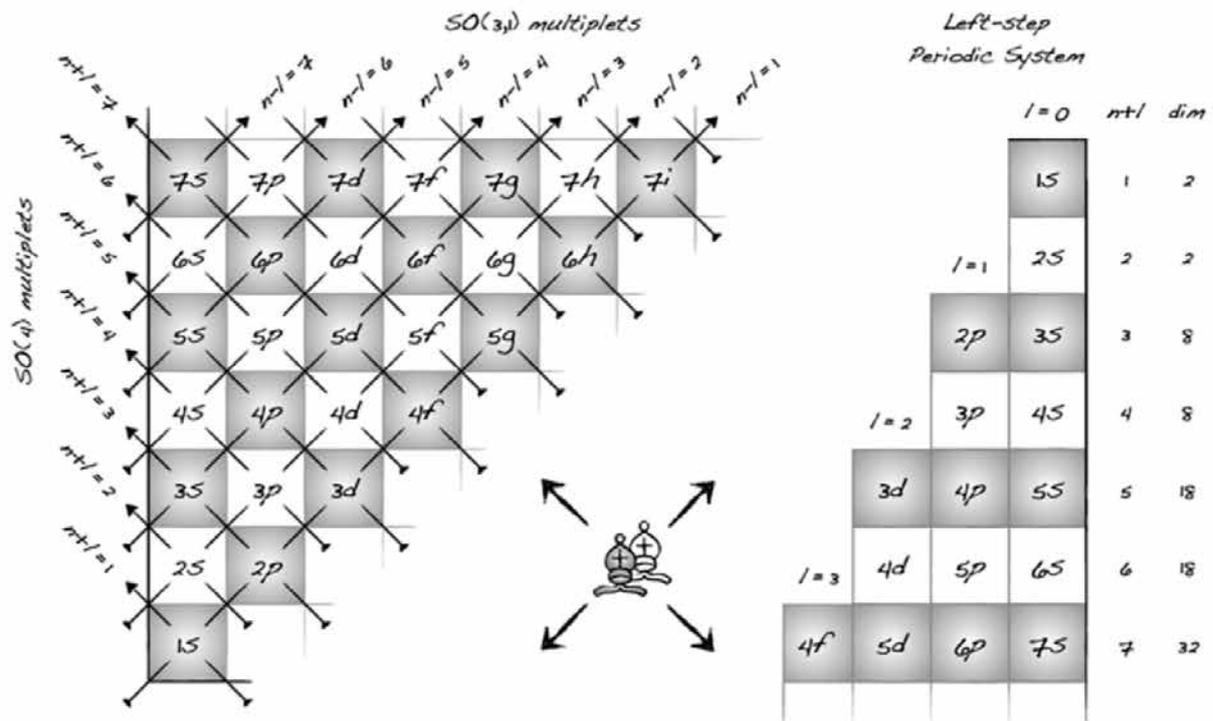


Figure 9. Moves of the bishops on the chess board preserve the sum or difference of the n and l quantum numbers, corresponding to Madelung or Regge sequences respectively.

a strict sequence of row dimensions as: 2, 2, 8, 8, 18, 18, 32 ... Note that in this table (2s)², Beryllium, is placed under the (1s)² element, Helium.

While SO(3,2) provides a quantum characteristic for the doubling of the table, it falls short of reaching our final goal to find a Lie group that matches Madelung's first rule. To achieve that goal, one should construct operators that separate Madelung and Regge directions, as shown in Figure 10. We call such operators that run only either along the Madelung, or along the Regge sequences 'chiral' bishops.

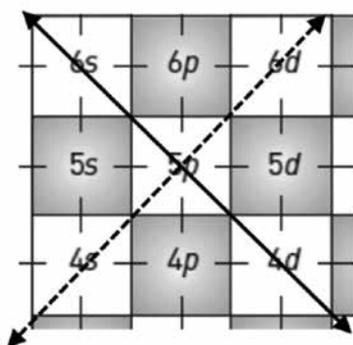


Figure 10. Action of the chiral bishops on the periodic chess board: the Madelung operator runs along the solid diagonal (here with n+l=6), the Regge operator runs along the dashed diagonal (here with n-l=4)

Now the crux of the problem is that it is simply impossible to construct such chiral operators in SO(4,2)! If we look at the diagonal operators in this group they will always be achiral, i.e. they always induce jumps along both diagonals *simultaneously*, as illustrated in Figure 11. As the figure further shows, by making linear

combinations of these achiral operators we can choose to proceed upwards (or downwards), but it is simply impossible to direct them uniquely along the Madelung (or Regge) diagonal.

So the path to a Madelung subgroup within SO(4,2) is blocked. The reason is that while SO(4,2) contains an operator that yields the value of the principal quantum number n, it lacks an operator that recognizes the angular quantum number l. Instead the angular momentum is obtained by acting with the operator L², which has eigenvalue l(l+1). This is not quite the same as a direct measure of the value of l. For instance, the eigenvalue of the L² operator is always even, so this operator is not able to determine the parity of l. To overcome this problem, an additional operator is introduced which allows us to access the orbital quantum number directly. This operator is denoted by Englfield as S (not to be confused with the spin operators) [16].

$$\hat{S} |nlm_l\rangle = \left(l + \frac{1}{2}\right) |nlm_l\rangle \tag{19}$$

$$\hat{S}^2 = \hat{L}^2 + \frac{1}{4}$$

The S operator is outside SO(4,2). The commutation of S with the operators of SO(4,2) will produce an entirely isomorphic copy, which we will denote as the primed algebra SO(4,2)'. The combination of these two algebra's yields a group structure which now indeed produces the desired chiral bishops, as indicated in Figure 12.

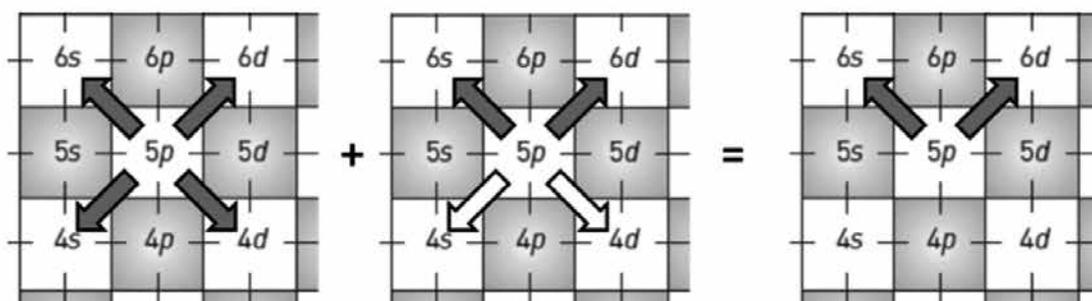


Figure 11. Combination of achiral diagonal moves yields an achiral result. (Black and white arrows have the same magnitude but a different sign. Their sum thus vanishes)

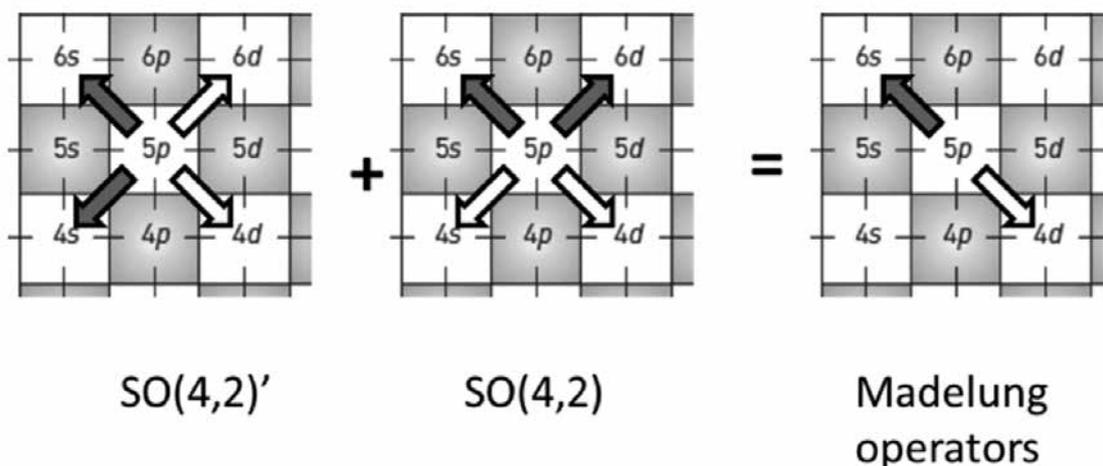


Figure 12. The addition of achiral diagonal moves from the primed and unprimed $SO(4,2)$ yields a chiral result, which corresponds to the Madelung operators

The Madelung operators which are obtained in this way are again vector operators, and will be denoted as M_x , M_y , M_z . In all we obtain now a group structure which consists of six operators: the three Madelung operators, and the three angular momentum operators. The corresponding algebra now reads:

$$\begin{aligned} [\hat{L}_i, \hat{L}_j] &= i\varepsilon_{ijk} \hat{L}_k \\ [\hat{L}_i, \hat{M}_j] &= i\varepsilon_{ijk} \hat{M}_k \\ [\hat{M}_i, \hat{M}_j] &= i\varepsilon_{ijk} \zeta_M \hat{L}_k \end{aligned} \quad (20)$$

with: $i, j, k = x, y, z$

where ε_{ijk} is the antisymmetric tensor, i.e. it is +1 for even permutations of the three labels ijk , and -1 for odd permutations. This algebra is entirely similar to the $SO(4)$ algebra of hydrogen, except for the appearance of an extra factor ζ_M in the commutators of the Madelung operators. This factor is equal to:

$$\zeta_M = \frac{n-l-\frac{1}{2}}{l+\frac{1}{2}} \quad (21)$$

Because of this factor the resulting algebra is non-linear. Indeed to obtain this factor requires the extra operators that produce n and l , in other words the commutator is not a linear function of

the L_k operator, since the preceding factor is a ratio of operators. Otherwise this group has $SO(3)$ symmetry as a legal subgroup, thus fulfilling an essential requirement. The search for the group-theoretical expression of Madelung's first rule thus has turned up an unexpected algebraic structure, which goes beyond the standard linear Lie algebras. In the final section we will reflect on the physical meaning of this result.

4. Conclusions

Around the time that Mendeleev was publishing his far reaching taxonomy of the chemical elements, two young mathematicians, Sophus Lie and Felix Klein, met in Paris, and got under the spell of a new branch of mathematics: group theory. They made plans for the further development of Galois' legacy, but it would still take more than half a century before the legacy of Évariste Galois and Sophus Lie would show up in the physical sciences. A milestone in this respect was the demonstration of the hyperspherical symmetry of hydrogen by Vladimir Fock in St. Petersburg in 1935. Algebra's were developed and applied by theoretical physicists such as Pascual Jordan, Paul Dirac, and Eugene Wigner.

A Lie group was also at the centre of Gell-Mann's classification of the elementary particles, which made him the Mendeleev of the twentieth century.

Since then the question arose if a similar structure could be at the basis of Mendeleev's periodicity rule, and what would be its physical implications.

The $SO(4)$ like algebra, which we arrived at in the previous section, deviates from the standard linear structure. What does this mean? Since its structure is entirely isomorphic to Pauli's and Fock's $SO(4)$ algebra for the hydrogen problem, except for the appearance of the ζ_M function, it entices a comparison between hydrogen and poly-electronic atoms. Both are central field problems. In hydrogen the field originates from the Coulombic attraction of the nuclear charge, and this is expressed by the linear $SO(4)$ algebra. In poly-electronic atoms the configuration of the outer electron is determined by the combination of the nuclear attraction and the repulsion by the electron cloud. In the limiting case of Madelung's first rule, the central field quantization replaces the principal quantum number by the sum of radial and orbital quantum numbers. This is matched by the replacement of the linear $SO(4)$ algebra by a deformed one. The special structure of this algebra implies that space itself is transformed, because of the presence of the electronic cloud. Such a transformation is a conformal mapping. It incorporates the electronic repulsion into the structure of atomic space itself, and thus leads to an integrated approach of the central field, as if it were due to a single pseudo-particle. Further advances aim at developing a quantum-mechanical formalism which incorporates this mathematical structure [13]. In the end this should lead to the reconciliation between the EPA and APA approaches.

References

- [1] A lecture on this topic was presented at the 2019 Scientific Day of the Société Royale de Chimie (UNamur, October 10, 2019). For a detailed background, see: P. Thyssen and A. Ceulemans, 'Shattered Symmetry: group Theory from the Eightfold Way to the Periodic Table', New York: Oxford University Press, 2017.
- [2] F. Graner, B. Dubrulle, *Astron. Astrophys.* 1994, 282, 262-268.
- [3] D. Kipping, Predicting the orbit of Trappist-1i, arXiv: 1807-10835v1 [astro-ph.EP] 27 Jul 2018.
- [4] A. Ceulemans, P. Thyssen in: 'Mendeleev to Oganesson: A Multidisciplinary Perspective on the Periodic Table', Eds. E. Scerri & G. Restrepo, New York: Oxford University Press, 2018, pp. 104-121.
- [5] L. Casson, Sur le fil rouge de Charles Janet, *Mémoires de la Société d'Archéologie, Sciences et Arts du Département de l'Oise*, 2015, 37, 163-197.
- [6] P. Pyykko, *European Physical Journal Conferences*, 2016, 131, 01001.
- [7] P.-O. Löwdin, *Int. J. Quant. Chem.*, 1969, S3A, 331-334.
- [8] E. Scerri, On the Madelung Rule, *Inference*, 2017, vol. 3, iss. 1.
- [9] P. Thyssen, A. Ceulemans, *Particular Symmetries: Group Theory of the Periodic System*, *Substantia*, 2020, 4, 7-22.
- [10] Mémoire sur les conditions de résolubilité des équations par radicaux, communicated by Galois to the Académie des Sciences in January, 1831, but not approved.
- [11] F. Klein, 'Vorlesungen über das Ikosaeder und die Auflösung der Gleichungen vom fünften Grad', Leipzig: H.G. Teubner, 1884, p. IV.
- [12] See : A. Stubhaug, 'The Mathematician Sophus Lie: it was the Audacity of my Thinking', Berlin: Springer Verlag, 2002, p. 18.
- [13] A. Kholodenko, L. Kauffman, How the modified Bertrand theorem explains regularities of the periodic table I. From conformal invariance to Hopf mapping, arXiv: 1906.05278 v1 [quant-ph] 13 Jun 2019.
- [14] V. Ostrovsky, Physical Explanation of the Periodic Table, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2003, 988, 188.
- [15] W. Pauli, Über das Wasserstoffspektrum vom Standpunkt der neuen Quantenmechanik, *Zeitschrift für Physik*, 1926, 36, 336-363.
- [16] M. J. Englefield, 'Group Theory and the Coulomb Problem', New York: Wiley-Interscience, 1972, p. 19.

Ludovic TROIAN-GAUTIER
Laboratoire de Chimie Organique, Université libre de Bruxelles (ULB),
CP 160/06, 50 avenue F.D. Roosevelt,
1050 Brussels, Belgique
ltroiang@ulb.ac.be



Processus d'oxydoréduction photo-induits en solution et sur surfaces pour le stockage d'énergie solaire dans des liaisons chimiques

La population mondiale a récemment atteint 7,76 milliards d'humains et les demandes en énergie vont de pair avec cette augmentation. Les énergies fossiles ne permettront pas, à elles seules, de répondre aux besoins énergétiques de toute la population. C'est pourquoi la nécessité de trouver de nouvelles sources d'énergie est à son plus haut niveau. Le soleil est depuis longtemps vu comme la source d'énergie renouvelable idéale : par an, il fournit environ 50 térawatts d'énergie à la terre, quantité d'énergie qui, si elle était entièrement collectée, serait bien supérieure à notre consommation annuelle. L'utilisation de l'énergie solaire comme alternative aux énergies fossiles n'est cependant pas une idée nouvelle et a déjà été proposée il y a plus d'un siècle par un des grands pionniers de la photochimie, à savoir Giacomo Ciamician [1], qui prônait un meilleur usage de cette source d'énergie. Depuis lors, il y a eu de nombreuses percées scientifiques dans le domaine de la conversion d'énergie solaire en électricité ou dans le domaine du stockage de cette énergie solaire dans des liens chimiques via des réactions photo-catalysées (Figure 1). La percée la plus connue du grand public est certainement le développement des cellules photovoltaïques par les laboratoires Bell dans les années 50.

Dans les années 1960, H. Gerischer *et al.* ont développé un processus appelé photosensibilisation, au cours duquel des monocristaux incolores d'oxyde de zinc (semi-conducteur) sont rendus sensibles à la lumière visible à l'aide de colorants organiques tels que la Rhodamine B, la Riboflavine ou encore le Rose Bengal [2, 3]. Lorsque le semi-conducteur utilisé est de type n , le colorant excité par la lumière visible va, si son énergie est suffisante, injecter un électron dans la bande de conduction du semi-conducteur (Figure 2). Cette injection du courant entraîne donc la production d'un photo-courant d'oxydation. Si un semi-conducteur de type p est utilisé, c'est le phénomène inverse qui est observé, à savoir la production d'un courant de photo-réduction par un mécanisme de réduction du colorant à l'état excité.

Dans les travaux de H. Gerischer *et al.*, ces colorants organiques s'adsorbent à la surface de l'électrode et forment ainsi une monocouche capable d'interagir avec la lumière. Sous irradiation lumineuse, de faibles courants d'environ 10 nA/cm^2 ont été mesurés. Par la suite, W. Clark et N. Sutin ont utilisé des monocristaux d'oxyde de titane (TiO_2) photosensibilisés à la lumière visible à l'aide d'un complexe métallique de ruthénium(II). Dans ce cas, le complexe n'était

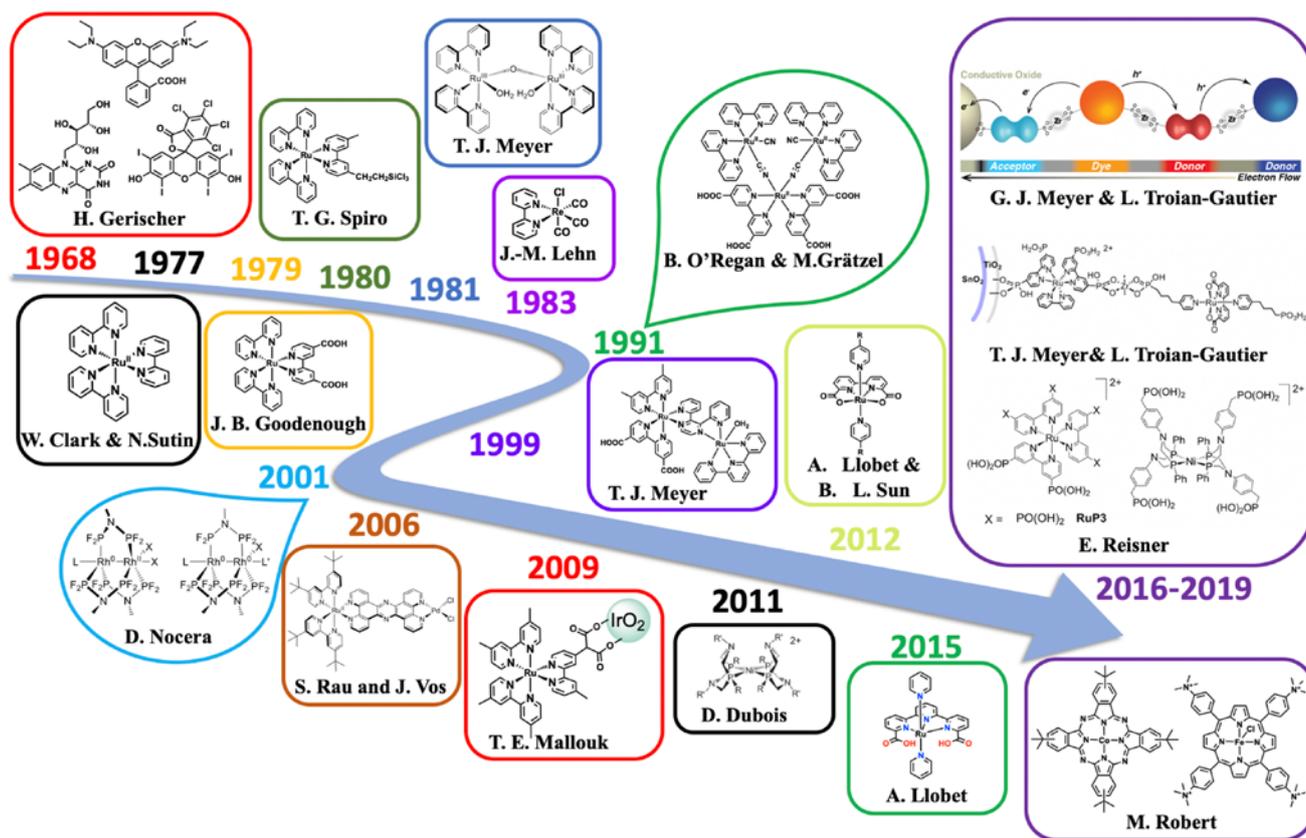


Figure 1. Avancées scientifiques majeures dans le domaine de la photosensibilisation d'électrodes ainsi que dans le domaine de la catalyse de petites molécules.

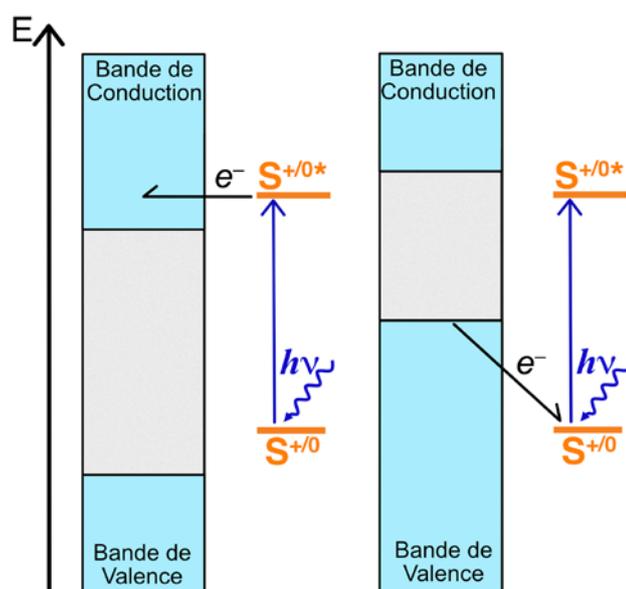


Figure 2. Illustration des processus de transfert d'électrons photo-induits à l'interface de semi-conducteurs.

pas adsorbé à la surface du monocristal, mais dissous en solution. Le complexe prototypique, $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$, où bpy est l'acronyme de la 2,2'-bipyridine, est illuminé en solution pour générer des photo-courants d'environ 12 nA/cm² avec un rendement quantique unitaire pour l'étape d'injection de charge photo-induite. Cette approche a été rendue possible par la longue durée de vie (proche de la microseconde) de l'état excité de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ qui peut dès lors diffuser en solution pour rencontrer l'électrode et y injecter un électron. Des études avec du $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ ou de la Rhodamine B ont également été réalisées par A. Kirsch-De Mesmaeker *et al.* afin de comprendre les processus transitoires des transferts d'électrons à l'interface entre de l'oxyde d'étain (SnO_2) et la solution de colorants [4-6]. L'intensité de ces photo-courants a par la suite été augmentée par l'équipe de J. B. Goodenough, prix Nobel de chimie 2019, qui modifia des monocristaux de TiO_2 à l'aide de $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{dcbH}_2)]^{2+}$, où dcbH₂ est la 4,4'-dicarboxy-2,2'-bipyridine [7, 8]. Les deux fonctions acides carboxyliques sur la 2,2'-bipyridine permettent l'adsorption robuste de ce colorant sur les monocristaux de TiO_2 , générant ainsi des photo-courants de 70 nA/cm². D'autres modes d'ancrages ont par la suite été étudiés, à savoir, les dérivés du silane par l'équipe de T.G. Spiro, résultant en des photo-courants d'environ 200 nA/cm² [9].

Ces apports innovateurs, accompagnés par le développement de la théorie de transfert d'électrons, à l'interface comme en solution, de H. Taube, R. Marcus, N. Hush, W. F. Libby and N. Sutin [2, 3, 10-16] ont permis à M. Grätzel et B. O'Regan de développer les cellules solaires à pigments photosensibles (*Dye-Sensitized Solar Cells*, DSSCs) en 1991 [17]. Ces DSSCs consistent en un film mince (environ 10 μm) et mésoporeux de nanoparticules de TiO_2 de 15 nm de diamètre en moyenne (Figure 3). En effet, constatant que les surfaces lisses des monocristaux ne permettent, au mieux, de n'absorber que 1% de la lumière monochromatique incidente, M. Grätzel et B. O'Regan ont développé des électrodes poreuses possédant une surface spécifique environ 2000 fois plus grande que les monocristaux correspondants. Les nanoparticules

de TiO_2 étaient photosensibilisées à l'aide d'un trimère de complexes polypyridiniques de ruthénium(II) (Figure 1, année 1991). Un couple redox I^-/I_3^- a été utilisé afin de régénérer le colorant après l'injection d'électrons, et d'assurer un transfert d'électrons efficace entre l'anode et la cathode. Les photo-courants mesurés étaient de six ordres de grandeur supérieurs par rapport aux monocristaux. En effet, des valeurs typiques de 12 mA/cm² sont habituellement mesurées [18-22]. Ces DSSCs ont été le sujet de recherches intensives depuis 1991 mais malheureusement les rendements n'ont que très peu évolué. Malgré leurs nombreux avantages, les rendements et durées de vie modérés, couplés à la diminution drastique du prix des panneaux photovoltaïques au silicium (de 77 dollars par watt en 1977 à moins de 0.30 dollars à présent) ont fortement limité l'expansion de ces cellules solaires à pigments photosensibles qui ont dès lors trouvé des applications principalement dans des conditions d'illumination à faible intensité, à l'intérieur par exemple [23-25].

Cependant, la prise de conscience que la lumière permettait de réaliser d'une part une chimie oxydante (régénération du colorant par I^-) et d'autre part une chimie réductrice (réduction de I_3^- en I^-) a ouvert l'éventail des possibilités quant au type de chimie envisageable. C'est ainsi qu'un autre pionnier de la photochimie, Thomas J. Meyer, a développé les cellules photoélectrosynthétiques à pigments photosensibles (*Dye-Sensitized Photoelectrosynthesis cells*, DSPEC) en 1999 [26]. Dans cette approche, l'illumination d'un colorant ancré permettait de générer un faible photo-courant (<10 μA/cm²) et le colorant oxydé était régénéré par un catalyseur qui pouvait à son tour réaliser l'oxydation de l'isopropanol en acétone. Une décennie plus tard, Thomas E. Mallouk a rapporté la première DSPEC capable d'oxyder l'eau à l'aide d'un catalyseur d'oxyde d'iridium, IrO_x [27, 28]. Ce domaine est toujours en constante évolution avec de nombreuses contributions à travers le monde et représente notre axe principal de recherche. Par exemple, le groupe d'Antoni Llobet se focalise sur le développement de nouveaux catalyseurs pour l'oxydation de l'eau et la réduction du CO_2 [29-

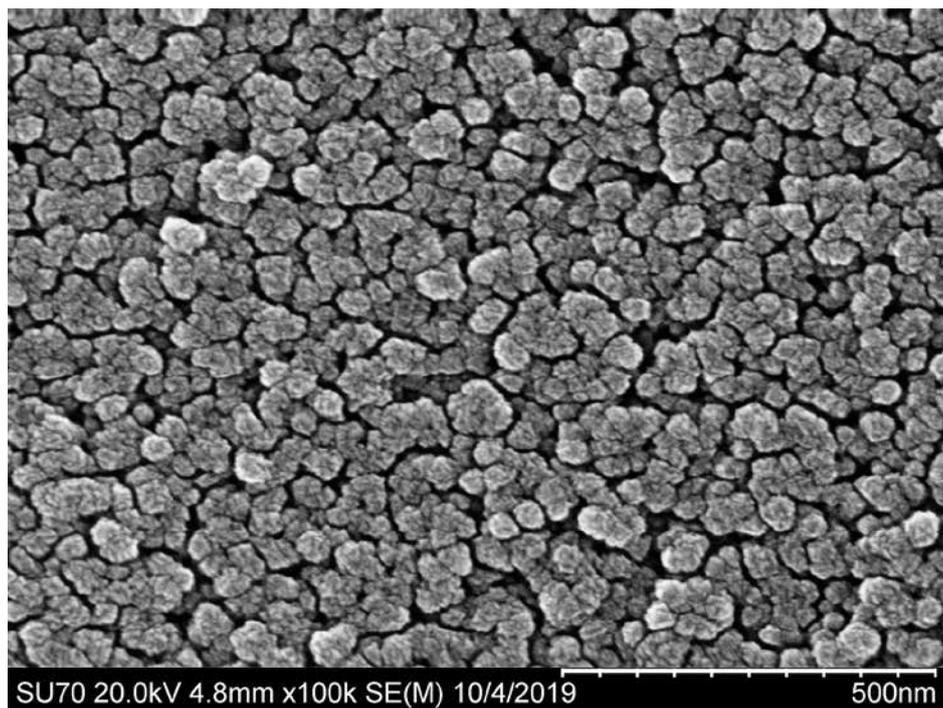
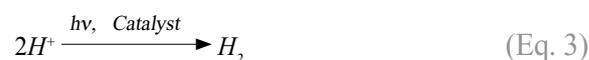
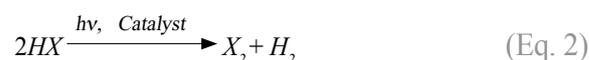
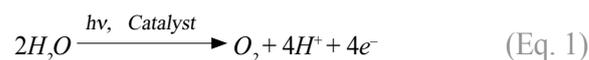


Figure 3. Image SEM d'électrodes de TiO_2 obtenues au laboratoire. Courtoisie de Gilles Wallaert du laboratoire 4MAT (Materials engineering, Characterization, Synthesis and Recycling) de l'Université libre de Bruxelles.

32]. Le groupe d'Erwin Reisner développe de nombreux systèmes pour le photo-reformage solaire de lignocellulose, la synthèse de polymères organiques ainsi que la réduction de CO_2 et de protons [33, 34].

Les technologies photovoltaïques sont très efficaces pour convertir l'énergie solaire en électricité mais un des grands défis de notre société consiste aussi à stocker cette énergie pour l'utiliser lorsque nous en avons besoin. Une possibilité est évidemment l'utilisation de batteries, mais dans notre cas, nous cherchons à stocker cette énergie dans le plus petit volume possible, à savoir dans un lien chimique d'une molécule avec un haut potentiel énergétique. Ces molécules pourront ensuite être utilisées en fonction des besoins pour libérer l'énergie ainsi stockée. Nous nous intéressons à différents types de réactions, à savoir les réactions d'oxydation, et celles de réduction. Dans les réactions d'oxydation, se retrouvent l'oxydation de l'eau en dioxygène (**Équation 1**), ou l'oxydation d'halogénures (ou d'acides hydrohaliques) en halogène (**Équation 2**) [31, 32, 35-39]. Du côté de la réduction, se retrouvent

la réduction de protons en hydrogène (**Équation 3**), ou la réduction de CO_2 en d'autres dérivés tels que le monoxyde de carbone, le méthanol ou encore l'éthanol (**Équations 4-8**) [39, 40].



Notre approche est de tirer avantage des propriétés d'oxydo-réduction qui sont exaltées lors de l'illumination. En effet, l'absorption d'un photon par un chromophore mène au

transfert d'un électron de l'orbitale moléculaire la plus haute en énergie occupée par au moins un électron (HOMO) vers l'orbitale la plus basse en énergie non occupée par un électron (LUMO). Cette excitation mène donc à des chromophores dont le pouvoir oxydant et réducteur sont considérablement augmentés.

Nous allons à présent détailler quelques exemples récemment publiés qui mettent en avant ces processus de transfert d'électrons photo-induit sous illumination visible en solution ainsi qu'à l'interface d'une photo-électrode [41, 42].

Oxydation d'halogénures à l'aide de complexes d'iridium(III)

Dans le cadre du développement de photosensibilisateurs pour l'oxydation des halogénures, nous nous sommes intéressés, avec le laboratoire du Prof. Benjamin Elias (UCLouvain) et du Prof. Gerald J. Meyer (University of North Carolina at Chapel Hill), à l'utilisation de complexes d'iridium(III) [43]. Ces derniers sont fortement

utilisés dans le domaine de la photocatalyse car généralement très stables sous illumination visible, et leurs potentiels d'oxydation et de réduction peuvent être facilement modulés. Malheureusement, ils n'absorbent que peu de lumière visible ce qui limite leurs utilisations dans les processus mentionnés ci-dessus. Nous avons mis au point des complexes d'iridium(III) photo-oxydants qui absorbent fortement la lumière visible, avec un coefficient d'extinction molaire de $9800 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ à 450 nm (Figure 4). Le pouvoir photo-oxydant est conféré par l'utilisation de deux ligands cyclométalés porteurs de groupements trifluorométhyles, ce qui a pour conséquence de diminuer la densité électronique de la liaison Ir-C. L'introduction successive de cycles aromatiques augmente la densité π -électronique, ce qui stabilise la LUMO et augmente l'absorption de lumière visible. De plus, l'addition de cycles aromatiques mène aussi à de nouvelles transitions, de type transfert de charges intra-ligand (ILCT) entre la partie « phényl » et la partie « pyrazine » du ligand.

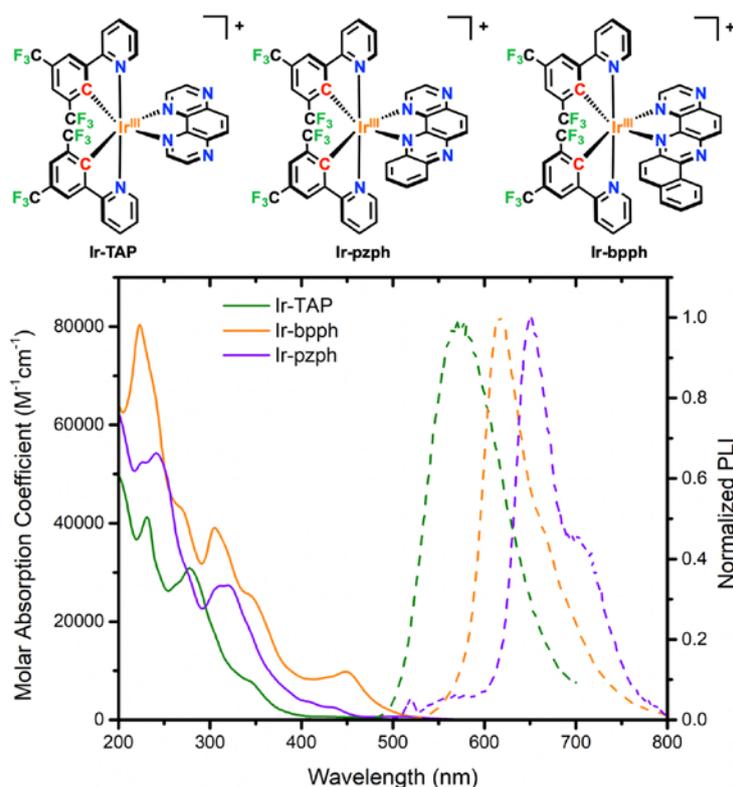


Figure 4. Complexes d'iridium (III) utilisés pour des processus de transferts d'électrons photo-induits ainsi que les spectres d'absorption et d'émission relevés dans l'acétonitrile à température ambiante. Figure reproduite avec permission de la référence [43]

La photo-réactivité de ces complexes d'iridium(III) a été étudiée à l'aide de techniques spectroscopiques stationnaires et résolues dans le temps (Figure 5). Des mesures d'extinction de luminescence, dénommées par la suite « quenching », ont été réalisées dans l'acétonitrile en présence de sept donneurs d'électrons différents, à savoir l'hydroquinone, le *tert*-butyl-phénol, la tri-tolylamine, la tri-isolamine, ainsi que les anions iodure, bromure et chlorure. Des constantes cinétiques de quenching allant de $0.089 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ à $3.06 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ont été déterminées via des analyses de type Stern-Volmer. Cependant, ces constantes cinétiques de quenching ne fournissent pas de renseignements sur le mécanisme réactionnel impliqué dans le processus de quenching. En effet, une extinction de luminescence peut provenir d'un processus de transfert d'électron, d'un transfert d'énergie ou encore d'un changement dans les constantes cinétiques de désactivation radiative ou non radiative. Afin de déterminer ce mécanisme, nous avons utilisé une méthode spectroscopique spécifique, à savoir le relevé de spectres d'absorption transitoire dans le domaine de la nanoseconde. Cette technique permet d'enregistrer l'évolution d'un spectre d'absorption d'une solution au cours du temps, suite à l'excitation par un bref pulse lumineux intense ($< 10 \text{ ns}$). L'excitation des composés par ce pulse lumineux mène à la formation d'espèces transitoires qui peuvent être détectées et caractérisées par des mesures d'absorption résolues dans le temps. Des mesures d'absorption transitoire en présence de tri-tolylamine, un excellent donneur d'électron, ont permis de mettre en évidence le spectre caractéristique du complexe mono-réduit, confirmant ainsi un mécanisme de transfert d'électron. Les mesures d'absorption transitoire en présence d'iodure ou de bromure (Figure 5) étaient également en accord avec un processus de transfert d'électron menant à la formation du complexe mono-réduit (C^-) ainsi que $X_2^{\cdot-}$ selon les équations 9-11.

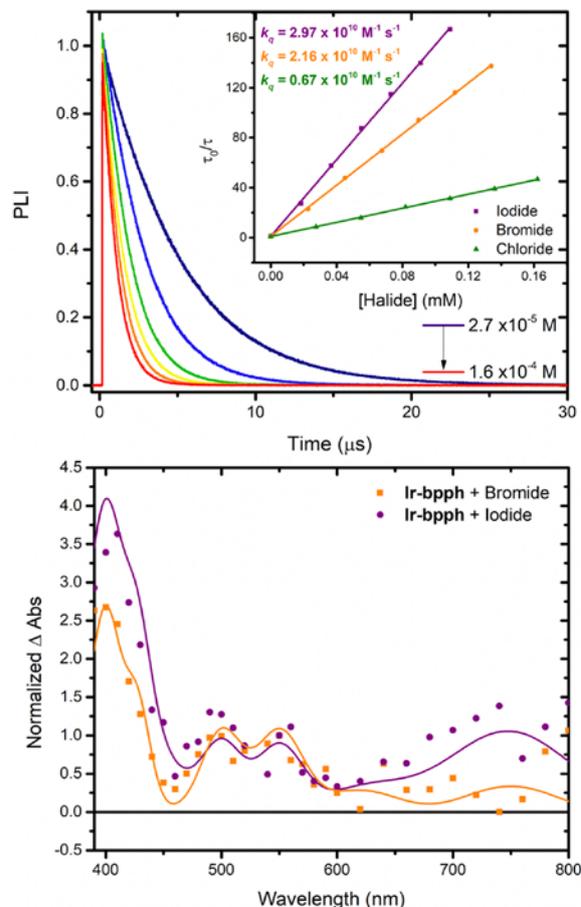


Figure 5. Expérience de quenching de la durée de vie en présence de chlorure (haut) avec, dans l'insert, les droites correspondantes pour l'iodure, le bromure et le chlorure. Absorption transitoire (bas) du complexe Ir-bpph en présence d'iodure (mauve) ou de bromure (orange). Figure reproduite avec permission de la référence [43]

Pour l'anion chlorure, il n'a pas été possible d'observer des signaux transitoires, dû soit à l'absence de transfert d'électron, ou, plus probablement, à un transfert d'électron en retour extrêmement rapide. Une autre explication plausible est le faible rendement quantique de séparation du complexe de rencontre entre les espèces impliquées dans le transfert d'électron à l'état excité (Équation 10).



Pour développer une analyse quantitative des données cinétiques de transfert d'électron, les constantes cinétiques de quenching ont été

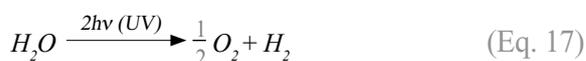
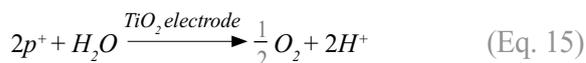
corrigées pour les contributions diffusionnelles, en utilisant les **équations 12-13**, où k_{act} est une constante cinétique de deuxième ordre (Figure 6). Les limites de diffusion ont été calculées en utilisant les équations de type Stokes-Einstein en incluant un terme Coulombien. Une limite de diffusion de $1.9 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ dans l'acétonitrile a été déterminée pour les donneurs d'électrons neutres alors qu'une limite de diffusion de $5.0 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ a été déterminée pour les espèces de charges opposées. L'équation de Marcus, avec un facteur pré-exponentiel, $A' = 1 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, et une énergie totale de réorganisation de $0.7 \pm 0.1 \text{ eV}$ permet dès lors de modéliser les données expérimentales. De manière plus importante, cette approche permet également d'extrapoler les potentiels d'oxydo-réduction des anions bromure et chlorure dans l'acétonitrile, jusqu'alors inconnus. Un potentiel d'oxydation de 1.35 V vs NHE et 1.46 V vs NHE pour l'anion bromure et chlorure respectivement a ainsi pu être déterminé. Ces potentiels d'oxydation sont fort différents des valeurs déterminées dans l'eau de 1.92 V vs NHE pour Br^- et $2.2\text{-}2.4 \text{ V vs NHE}$ pour Cl^- [35].

$$\frac{1}{k_q} = \frac{1}{k_{act}} + \frac{1}{k_{diff}} \quad (\text{Eq. 12})$$

$$k_{act} = K_A k_{ET} = A' (\lambda) \exp\left(-\frac{(\Delta G^0 + \lambda)^2}{4\lambda k_B T}\right) \quad (\text{Eq. 13})$$

Photo-électrodes assemblées couche par couche pour l'oxydation de l'eau.

Les travaux pionniers de Fujishima et Honda ont montré que l'excitation directe de la bande de conduction de TiO_2 au moyen de lumière ultraviolette permettait de former du dioxygène ainsi que du dihydrogène au départ d'eau selon les équations 14-17 [44].



Par la suite, de nombreuses expériences se sont focalisées sur l'utilisation de lumière visible pour permettre cette même réaction. Dans ce contexte, nous avons récemment rapporté l'utilisation d'une surface d'oxyde métallique conducteur, à savoir l'oxyde d'étain dopé à l'indium (nanoITO) [41, 42]. Les oxydes conducteurs n'ont été que très peu utilisés dans le contexte de la conversion d'énergie solaire car ils donnent souvent lieu à des séparations de charges inefficaces ou de faible durée de vie. L'explication est que le caractère

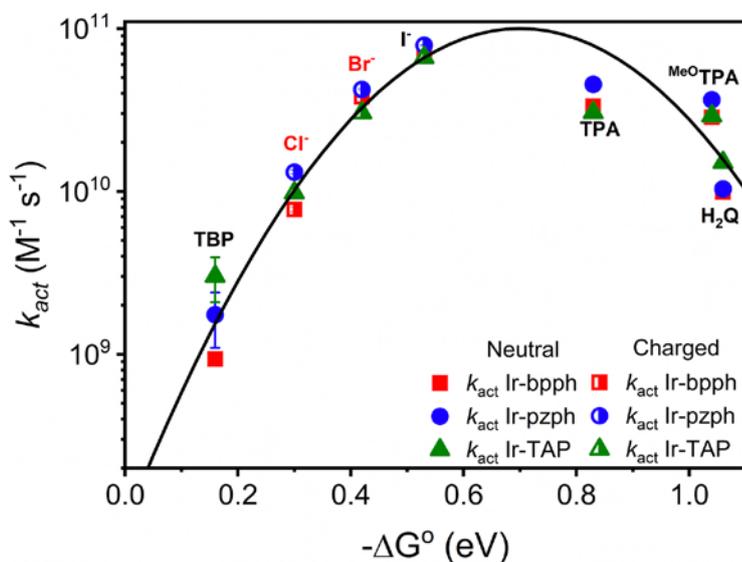


Figure 6. Courbe de Marcus pour les processus de transferts d'électrons photo-induits entre les molécules indiquées.

conducteur de ces oxydes, donc de leur forte concentration en électrons, mène très facilement au quenching des états excités ou à un transfert d'électron en retour extrêmement rapide [45-48]. C'est cependant à déplorer car ces composés possèdent de très bonnes conductivités et mobilités électroniques. Dans le cas présent, une série composée d'un accepteur d'électron (MV^{2+}), d'un chromophore (S), d'un donneur d'électron primaire (Fe^{II}) ainsi que d'un donneur d'électron secondaire (TPA), **Figure 7** a été étudiée [41]. Tous ces éléments sont assemblés couche par couche à l'aide d'interactions électrostatiques avec des ions $Zr(IV)$, selon les méthodes rapportées initialement par Katz et Mallouk, pour former la photo-électrode $nanoITO| - MV^{2+} - S - Fe^{II} - TPA$.

Des mesures spectroscopiques par absorption transitoire dans le domaine de la nanoseconde ont montré que l'illumination de cette photo-électrode conduisait à un rapide transfert d'électron du chromophore (S) vers l'oxyde conducteur, menant ainsi à la formation d'un chromophore oxydé qui était ensuite rapidement régénéré par l'oxydation mono-électronique du donneur d'électron secondaire, TPA^+ . Aucun autre intermédiaire réactionnel impliquant MV^{2+} ou Fe^{II} n'a été détecté, impliquant dès lors que l'efficacité de séparation de charges dépendait uniquement de l'injection d'électron au départ du chromophore oxydé, selon les équations 18-19. Le transfert d'électron en retour se déroule en 670 millisecondes de manière mono-exponentielle selon l'équation 20.

C'est d'autant plus surprenant que les processus de recombinaison au départ d'une interface d'oxyde métallique sont généralement non-exponentiels. Dès lors, l'observation d'un transfert d'électron en retour selon un processus mono-exponentiel est une conséquence d'un véritable transfert d'électron uniquement limité par la distance d'environ 60 Å séparant le donneur et l'accepteur d'électron.

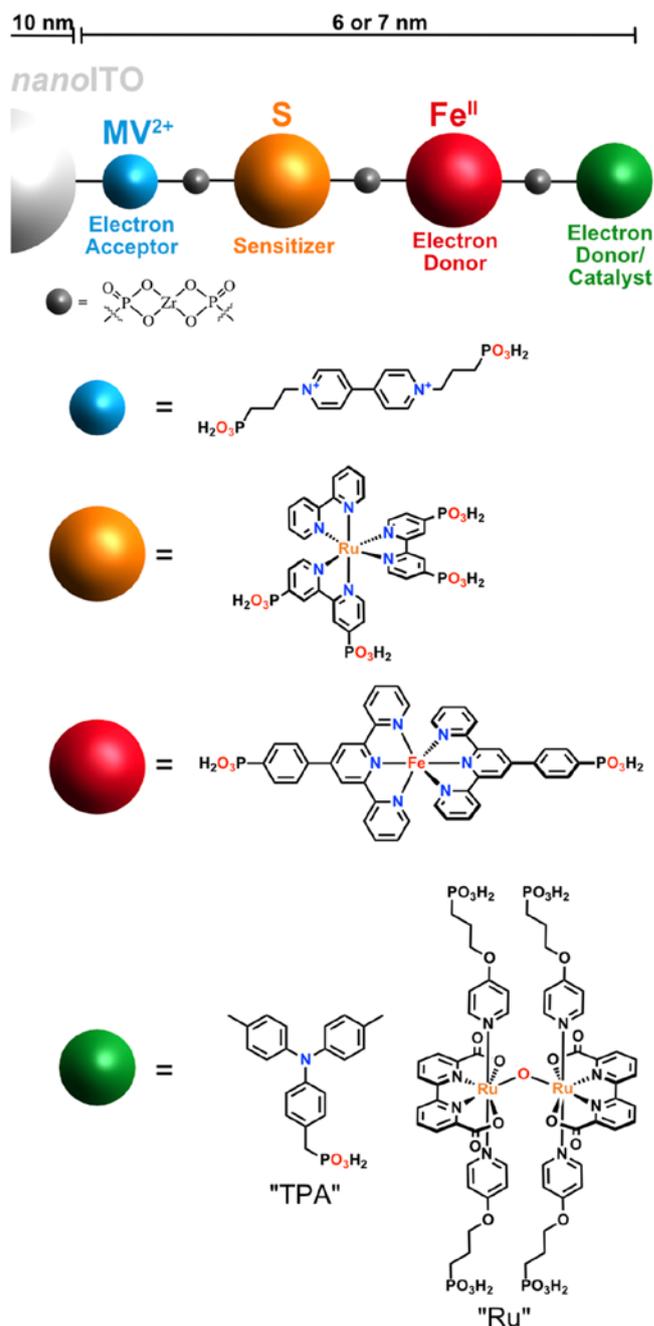
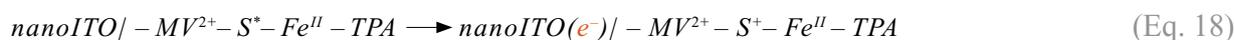


Figure 7. Photo-électrode, $nanoITO| - MV^{2+} - S - Fe^{II} - X$, où MV^{2+} est un accepteur d'électron dérivé du viologène, S est un complexe polypyridinique de ruthénium servant de photosensibilisateur, Fe^{II} est un complexe polypyridinique de fer servant de donneur d'électron et X est un catalyseur au ruthénium pour l'oxydation de l'eau (Ru).



Nous pouvons ainsi conclure qu'une diminution du couplage électronique permet de générer des états de charges séparées de longue durée de vie.

Nous avons ensuite remplacé le donneur d'électron secondaire par un catalyseur de ruthénium pour l'oxydation de l'eau [42]. La structure idéale de cet assemblage qui imite en tous points les cofacteurs importants du système de photosynthèse (PSII) est représentée à la **Figure 7**. La spectroscopie UV-Visible permet de confirmer que la stœchiométrie à la surface nanoITO| $-MV^{2+}$ -S- Fe^{II} - Ru^{II} , est d'environ 1 : 1 : 1 S : Fe : Ru avec une séparation entre l'oxyde conducteur et le catalyseur de ruthénium d'environ 70 Å. Des mesures de spectroélectrochimie ainsi que d'absorption transitoire (ns) ont permis de construire un diagramme énergétique et cinétique de la photoélectrode. Ces mesures ont mis en évidence que le complexe de ruthénium

pour l'oxydation de l'eau formait tout d'abord un complexe μ -oxo de type $Ru^{III}-O-Ru^{III}$. L'excitation lumineuse de S permet ensuite d'injecter un électron dans l'oxyde métallique, menant au catalyseur dans son état d'oxydation $Ru^{IV}-O-Ru^{III}$. Le transfert d'électron en retour vers cette espèce est extrêmement lent d'un point de vue cinétique, à savoir environ 6 secondes à pH=4.65 dans 0.1M d'un tampon acétate et à un potentiel appliqué de 0.5V vs NHE. Endéans ces 6 secondes, l'illumination supplémentaire de S permet *in fine* de générer le catalyseur dans son état actif, à savoir $Ru^{IV}-O-Ru^{IV}$ qui peut ensuite procéder à l'oxydation de l'eau pour reformer $Ru^{II}-O-Ru^{II}$.

Des photo-courants stables d'environ 50 $\mu A/cm^2$ ont été mesurés après une heure d'illumination continue, avec une efficacité faradique de production d'oxygène de 67%.

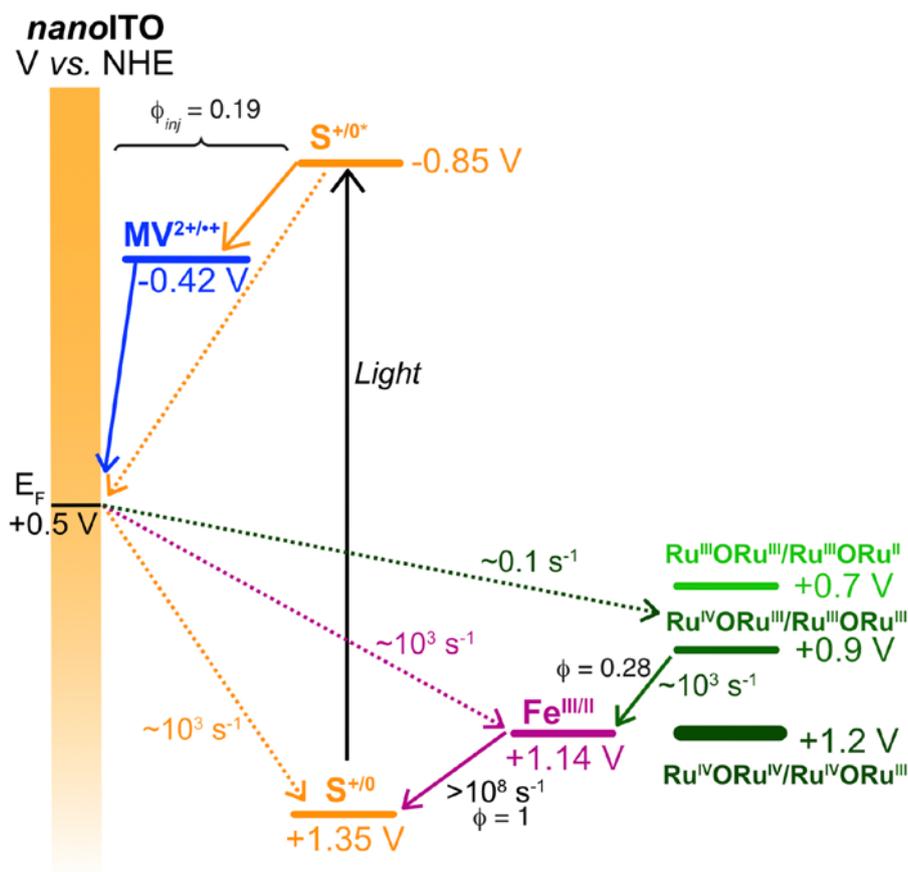


Figure 8. Représentation schématique des différents processus de transferts électroniques impliqués dans nanoITO| $-MV^{2+}$ -S- Fe^{II} - Ru^{II} avec leurs cinétiques respectives.

Figure reproduite avec permission de la référence [42]

Conclusions

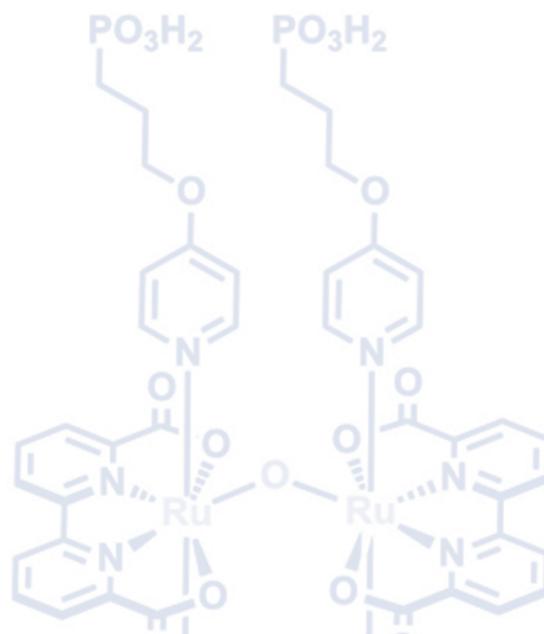
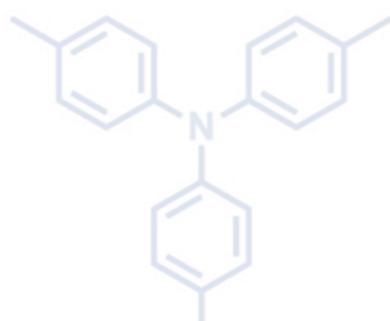
L'utilisation d'énergie solaire pour activer des processus de transfert d'électrons, de catalyse et de formation de composés d'intérêt pour le stockage d'énergie représente des axes importants de recherche dans la société actuelle. Les transformations décrites ci-dessus sont focalisées sur des objectifs tels que l'oxydation de l'eau ou d'halogénures ainsi que la réduction de protons ou de dioxyde de carbone. Néanmoins, cette approche que nous développons actuellement permet également d'envisager d'autres types de transformations à la surface de ces photo-électrodes ou en solution. En effet, un simple contrôle des potentiels énergétiques permet, en théorie, de moduler plus finement la réactivité des colorants afin de cibler des transformations complexes.

Remerciements

Je tiens à remercier les personnes ainsi que les institutions qui ont permis de mettre cette recherche sur pied. Plus précisément, je voudrais remercier Renato N. Sampaio ainsi que le Professeur Gerald J. Meyer et les membres de son groupe. Mes remerciements vont également à Thomas J. Meyer, au Professeur Benjamin Elias et à son groupe. Je tiens à remercier également la *Belgian American Educational Foundation* (BAEF), *WBI.World* ainsi que *l'Alliance for Molecular PhotoElectrode Design for Solar Fuels* (AMPED EFRC) pour les financements octroyés pour réaliser ma recherche postdoctorale. Je remercie le F.R.S.-FNRS pour le mandat de Chargé de Recherches dont je bénéficie actuellement.

Biographie

Ludovic Troian-Gautier a obtenu son bachelier (2008), master (2010) et doctorat en sciences chimiques (2014) - bourse FRIA (Prof. Cécile Moucheron et Prof. A. Kirsch-De Mesmaeker) à l'Université libre de Bruxelles (ULB). Entre 2014 et 2015, il travaille pour le Prof. Ivan Jabin (ULB) et le Dr. Alice Mattiuzzi (CEO X4C) sur la fonctionnalisation de surfaces à l'aide de dérivés du calix[4]arène. Il obtient ensuite une bourse de la *Belgian American Educational Foundation* (BAEF) pour effectuer un séjour de recherche postdoctorale aux États-Unis. Cette recherche a été effectuée sous la direction du Prof. Gerald J. Meyer et en partie avec Thomas J. Meyer à *l'University of North Carolina at Chapel Hill* (UNC) entre 2015 et 2019. Cette recherche a également été rendue possible grâce aux financements obtenus auprès du *WBI.World* et du centre de recherche *Alliance for Molecular PhotoElectrode Design for Solar Fuels - AMPED EFRC*. Depuis mai 2019, il est Chargé de Recherche F.R.S.-FNRS à l'ULB où il focalise sa recherche sur le développement de photo-électrodes pour la conversion d'énergie solaire et la dépollution. Ludovic Troian-Gautier est auteur de 44 publications dans des revues à comité de lecture international et est récipiendaire, entre autres, du *Solvay Award* 2014 (thèse), du « *postdoctoral award for research excellence* » (2018, UNC) et de *l'Incentive Award 2019* décerné par le Comité de Gestion du Bulletin – Comité van Beheer van het Bulletin (C.G.B-C.B.B).



Références

- [1] Ciamician, G. *Science* **1912**, *36*, 385-394.
- [2] Gerischer, H.; Tributsch, H. *Berich. Bunsen. Gesell.* **1968**, *72*, 437-445.
- [3] Tributsch, H.; Gerischer, H. *Berich. Bunsen. Gesell.* **1969**, *73*, 251-260.
- [4] Kirsch-De Mesmaeker, A.; Rochus-Dewitt, M.; Nasielski, J. *J. Phys. Chem* **1986**, *90*, 6657-6662.
- [5] Fripiat, A.; Kirsch-De Mesmaeker, A. *J. Phys. Chem* **1985**, *89*, 1285-1290.
- [6] Kirsch-De Mesmaeker, A.; Nasielski, J.; Willem, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1982**, *91*, 731-742.
- [7] Anderson, S.; Constable, E. C.; Dare-Edwards, M. P.; Goodenough, J. B.; Hamnett, A.; Seddon, K. R.; Wright, R. D. *Nature* **1979**, *280*, 571-573.
- [8] Dare-Edwards, M. P.; Goodenough, J. B.; Hamnett, A.; Seddon, K. R.; Wright, R. D. *Faraday Discuss. Chem. Soc.* **1980**, *70*, 285-298.
- [9] Ghosh, P.; Spiro, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5543-5549.
- [10] Libby, W. F. *J. Phys. Chem* **1952**, *56*, 863-868.
- [11] Taube, H.; Myers, H.; Rich, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4118-4119.
- [12] Marcus, R. A. *J. Chem. Phys.* **1956**, *24*, 966-978.
- [13] Marcus, R. A. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1964**, *15*, 155-196.
- [14] Smith, P. R.; Richardson, J. W. *J. Phys. Chem* **1965**, *69*, 3346-3357.
- [15] Tributsch, H.; Gerischer, H. *Berich. Bunsen. Gesell.* **1969**, *73*, 850-854.
- [16] Gerischer, H. *Photochem. Photobiol.* **1972**, *16*, 243-260.
- [17] O'Regan, B.; Grätzel, M. *Nature* **1991**, *353*, 737-740.
- [18] Ardo, S.; Meyer, G. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 115-164.
- [19] Kavan, L.; Grätzel, M.; Gilbert, S. E.; Klemenz, C.; Scheel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6716-6723.
- [20] Grätzel, M. *Nature* **2001**, *414*, 338-344.
- [21] Nazeeruddin, M. K.; Baranoff, E.; Grätzel, M. *Sol. Energy* **2011**, *85*, 1172-1178.
- [22] Bella, F.; Gerbaldi, C.; Barolo, C.; Grätzel, M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3431-3473.
- [23] Lan, J.-L.; Wei, T.-C.; Feng, S.-P.; Wan, C.-C.; Cao, G. *J. Phys. Chem. C* **2012**, *116*, 25727-25733.
- [24] Tingare, Y. S.; Vinh, N. S. n.; Chou, H.-H.; Liu, Y.-C.; Long, Y.-S.; Wu, T.-C.; Wei, T.-C.; Yeh, C.-Y. *Adv. Energy Mater.* **2017**, *7*, 1700032.
- [25] Cao, Y.; Liu, Y.; Zakeeruddin, S. M.; Hagfeldt, A.; Grätzel, M. *Joule* **2018**, *2*, 1108-1117.
- [26] Treadway, J. A.; Moss, J. A.; Meyer, T. J. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 4386-4387.
- [27] Youngblood, W. J.; Lee, S.-H. A.; Kobayashi, Y.; Hernandez-Pagan, E. A.; Hoertz, P. G.; Moore, T. A.; Moore, A. L.; Gust, D.; Mallouk, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 926-927.
- [28] Youngblood, W. J.; Lee, S.-H. A.; Maeda, K.; Mallouk, T. E. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1966-1973.
- [29] Duan, L.; Bozoglou, F.; Mandal, S.; Stewart, B.; Privalov, T.; Llobet, A.; Sun, L. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 418-423.
- [30] Matheu, R.; Ertem, M. Z.; Benet-Buchholz, J.; Coronado, E.; Batista, V. S.; Sala, X.; Llobet, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10786-10795.
- [31] Matheu, R.; Ertem, M. Z.; Gimbert-Suriñach, C.; Sala, X.; Llobet, A. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 3453-3471.
- [32] Matheu, R.; Garrido-Barros, P.; Gil-Sepulcre, M.; Ertem, M. Z.; Sala, X.; Gimbert-Suriñach, C.; Llobet, A. *Nat. Rev. Chem* **2019**.
- [33] Kasap, H.; Achilleos, D. S.; Huang, A.; Reisner, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11604-11607.
- [34] Uekert, T.; Kasap, H.; Reisner, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15201-15210.
- [35] Troian-Gautier, L.; Turlington, M. D.; Wehlin, S. A. M.; Maurer, A. B.; Brady, M. D.; Swords, W. B.; Meyer, G. J. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 4628-4683.
- [36] Kärkäs, M. D.; Verho, O.; Johnston, E. V.; Åkermark, B. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 11863-12001.
- [37] Meyer, T. J.; Sheridan, M. V.; Sherman, B. D. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 6148-6169.
- [38] Troian-Gautier, L.; Swords, W. B.; Meyer, G. J. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 170-179.
- [39] Brady, M. D.; Troian-Gautier, L.; Sampaio, R. N.; Motley, T. C.; Meyer, G. J. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 31312-31323.
- [40] Shan, B.; Vanka, S.; Li, T.-T.; Troian-Gautier, L.; Brennaman, M. K.; Mi, Z.; Meyer, T. J. *Nat. Energy* **2019**, *4*, 290-299.
- [41] Sampaio, R. N.; Troian-Gautier, L.; Meyer, G. J. *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 15616-15620.
- [42] Wang, D.; Sampaio, R. N.; Troian-Gautier, L.; Marquard, S. L.; Farnum, B. H.; Sherman, B. D.; Sheridan, M. V.; Dares, C. J.; Meyer, G. J.; Meyer, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7926-7933.
- [43] Bevernaegie, R.; Wehlin, S. A. M.; Piechota, E. J.; Abraham, M.; Philouze, C.; Meyer, G. J.; Elias, B.; Troian-Gautier, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2732-2737.
- [44] Fujishima, A.; Honda, K. *Nature* **1972**, *238*, 37-38.
- [45] Memming, R.; Möllers, F. *Berich. Bunsen. Gesell.* **1972**, *76*, 475-481.
- [46] Farnum, B. H.; Morseth, Z. A.; Lapidés, A. M.; Rieth, A. J.; Hoertz, P. G.; Brennaman, M. K.; Papanikolas, J. M.; Meyer, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2208-2211.
- [47] Watkins, K. J.; Parkinson, B. A.; Spitler, M. T. *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 7579-7588.
- [48] Farnum, B. H.; Wee, K.-R.; Meyer, T. J. *Nature Chem.* **2016**, *8*, 845.

Julien DE WINTER, Quentin DUEZ, Pascal GERBAUX
Service de Synthèse et Spectrométrie de Masse Organiques,
Université de Mons – UMONS, julien.dewinter@umons.ac.be

Dix ans de Spectrométrie de Masse à Mobilité Ionique sur les Polymères à l'Université de Mons

1. Introduction

Précédemment, dans le volume 122 de Chimie Nouvelle, notre groupe a eu l'opportunité de publier un article relatant l'utilité de la spectrométrie de masse dans le contexte de la caractérisation structurale de polymères synthétiques. Parmi toutes les techniques de spectrométrie de masse à la disposition du chimiste analyste, le relevé des rapports masse-sur-charge (m/z) d'ions en phase gazeuse (« single stage MS ») représente la première mais obligatoire étape pour la caractérisation d'un polymère, et de toute autre molécule. En particulier, si les mesures de masses exactes sont accessibles sur l'instrumentation à disposition – on parle par abus de langage de spectrométrie de masse à haute résolution - la détermination des m/z de tous les ions issus de la source du spectromètre de masse donne immédiatement accès à la composition des ions et donc des molécules. Dès lors que la caractérisation structurale doit être poussée plus en avant, avec en particulier le besoin de définir les structures primaire – séquence – et secondaire - topologie – des chaînes polymère, des techniques plus élaborées sont nécessaires. On retrouve alors la spectrométrie de masse en tandem (MSMS) et, depuis peu, la spectrométrie de masse à mobilité ionique, pour ne citer que les plus couramment utilisées. En effet, les analyses en « single stage MS » correspondent à une seule analyse en masse, les spectres relevés permettent de mesurer les rapports m/z de tous les ions produits dans

la source d'ionisation. Dans le cas de l'analyse de polymères, cette simple mesure de masse permet d'identifier la nature de l'unité monomère ainsi que la nature des bouts des chaînes. Sous certaines conditions, il est également possible de mettre en exergue les paramètres en masse, c'est-à-dire la masse moléculaire moyenne en nombre et la masse moléculaire moyenne en « poids » [1]. Cependant, bien que la « single stage MS » permette déjà de fournir un grand nombre d'informations structurales, une simple mesure de masse ne permet pas nécessairement de faire face à certaines limitations telles que la caractérisation non ambiguë d'ions isomères. Pour ce faire, la spectrométrie de masse en tandem – la MSMS - est une alternative parfaite.

Il y a quelques années, la spectrométrie de masse à mobilité ionique (IM-MS) a fait son apparition et est de plus en plus utilisée [2-4]. Cette technique permet non seulement de séparer des ions sur base de leurs m/z , mais également sur base de leurs mobilités ioniques respectives, c'est-à-dire de leur capacité à se déplacer dans un gaz sous l'action d'un champ électrique. La mobilité d'ions est directement dépendante de leur section efficace de collision (CCS), qui est elle-même étroitement associée à la structure 3D des ions. Très vite, l'IM-MS s'est révélée être d'un grand intérêt analytique dans de très nombreux domaines tels que les analyses protéomiques [5-7], ou métabonomiques [8], ... et bien évidemment a également suscité un intérêt non négligeable pour

l'étude de polymères [9-14]. Entre autres, comme souligné dans l'article précédent, l'IM-MS s'est avérée très utile pour la séparation d'ions isomères présentant des topologies significativement différentes tels que des polymères cycliques et linéaires [15, 16]. Depuis quelques années, notre groupe s'intéresse à l'utilisation de la spectrométrie de masse à mobilité ionique pour l'analyse et la caractérisation d'ions polymères de natures et topologies différentes. Dans ce contexte, nous évaluons l'utilisation de l'IM-MS à des fins purement analytiques mais nous essayons également de comprendre les phénomènes physico-chimiques s'y rapportant. Afin d'illustrer au mieux le contexte de notre travail, un bref résumé de nos récentes avancées dans ce domaine est présenté dans les lignes suivantes.

2. Spectrométrie de masse à mobilité ionique (IM-MS)

La spectrométrie de masse à mobilité ionique est une technique de séparation d'ions dont le déplacement sous l'action d'un champ électrique est entravé par diverses interactions avec le milieu dans lequel les ions se meuvent. A ce titre, l'IM est souvent comparée à l'électrophorèse capillaire. Cependant, en mobilité ionique, la séparation des ions est réalisée en phase gazeuse dans une cellule pressurisée avec un gaz tampon, généralement de l'hélium ou de l'azote, contre lequel les ions subissent des collisions [2, 3, 17-19].

Tel qu'illustré dans la Figure 1, les ions produits en source sont piégés dans une trappe d'ions avant d'être injectés à un temps ($t = 0$) dans une cellule de mobilité, ici nommé « tube de dérive ». Les ions qui parcourent cette cellule sont à la fois accélérés par le champ électrique homogène et ralentis par les nombreuses collisions avec le gaz tampon. Ces effets antagonistes permettent à un régime stationnaire de s'établir. Les ions pourront être séparés sur base de leur vitesse de parcours moyenne au sein de la cellule de mobilité. Les ions acquièrent une vitesse de migration décrite par l'Equation I, dans laquelle v est leur vitesse de migration, K leur constante de mobilité ionique et E le champ électrique appliqué [20].

$$\vec{v} = K \vec{E} \quad (\text{Eq. I})$$

Selon les équations développées par Mason-Schamp [20, 21] (Equation II), une relation linéairement proportionnelle est établie entre le temps de dérive et la section efficace de collision des ions moyennée selon toutes les orientations possibles des ions (CCS_{avg}) (Equation II). Un raccourci évident est souvent employé et consiste en le fait que, au plus l'ion aura une taille importante (CCS_{avg} importante), au plus le nombre de collisions sera élevé et au plus l'ion parcourra lentement la cellule de mobilité. Il en résulte donc que la séparation est principalement basée sur la structure 3D des ions.

$$K = \frac{\vec{v}}{\vec{E}} = \frac{d}{tE} = \left(\frac{3q}{16N}\right) \sqrt{\frac{2\pi}{kT}} \sqrt{\frac{m+M}{mM}} \left(\frac{1}{\Omega_{avg}}\right) \quad (\text{Eq. II})$$

$$\Omega_{avg} = \left(\frac{3q}{16N}\right) \sqrt{\frac{2\pi}{kT}} \sqrt{\frac{m+M}{mM}} \left(\frac{Et}{d}\right)$$

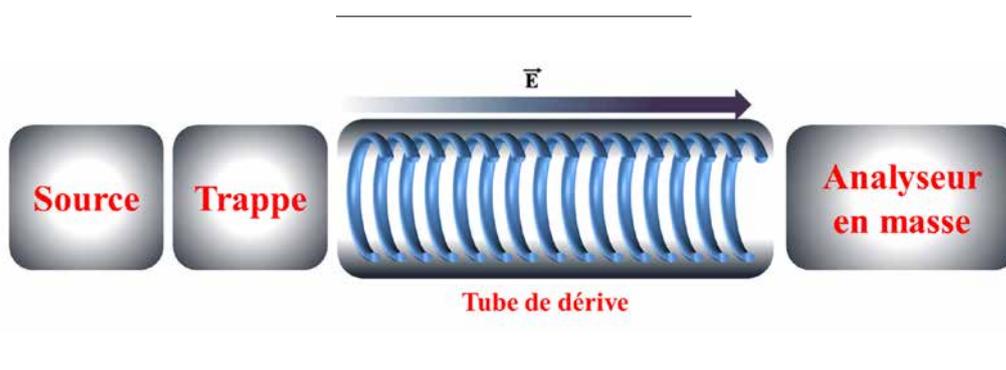


Figure 1. Schéma de principe d'un spectromètre de masse à mobilité ionique.

La CCS_{avg} est une donnée dépendante de la géométrie des ions qu'il est possible de déterminer au niveau atomistique par des techniques de modélisation moléculaire [22-26]. Il en résulte que des valeurs de CCS théoriques peuvent être obtenues par des méthodes de simulation, qui pourront donc être directement comparées à des valeurs expérimentales. Si les CCS_{avg} théoriques et expérimentales sont proches, il est possible d'assigner des structures 3D aux ions observés expérimentalement.

3. Spectrométrie de masse à mobilité ionique pour la caractérisation de polymères synthétiques

La particularité d'un échantillon polymère réside dans le fait que nous sommes en présence d'un mélange de congénères, c'est-à-dire de macromolécules ne se différenciant que par le nombre d'unités monomère. Ceci implique que, lors de l'analyse en masse avec la mobilité ionique, il est possible de déterminer l'évolution de la CCS_{avg} pour chacun des ions de la distribution, quel que soit leur état de charge, en fonction de leur degré de polymérisation (DP). Plusieurs études réalisées sur des polyéthers et polyester différents, dont une que nous avons menée sur les ions poly(lactide) [27], font état de la structuration progressive des ions. Ceci est détecté par l'observation de courbes de tendance, $CCS=f(DP)$, qui présentent des profils similaires. Dans le cas d'ions monochargés, la CCS_{avg} augmente de manière monotone avec le nombre d'unités monomère. Étant donné que la structure 3D d'ions polymères monochargés est globulaire, il a été montré que la CCS_{avg} évolue en suivant une loi de puissance en $2/3$ avec le nombre d'unités monomère (ou avec la masse des ions polymères), ce qui est en excellente correspondance avec des modèles géométriques [27-31]. Le cas des macroions polychargés est plus complexe à décrire car il faudra ici accommoder plusieurs charges électriques de même signe dans un volume très contraint qui est défini par la structure de l'ion. Ainsi, alors qu'une augmentation monotone de la CCS_{Avg} avec le nombre d'unités monomère est *a priori* attendue,

il s'avère que des brisures sont détectées dans l'évolution de la CCS_{avg} en fonction du nombre d'unités monomère (Figure 2) [13, 14, 27]. Ce comportement permet de mettre en évidence que la structure des macroions polychargés est gouvernée par la compétition entre la répulsion coulombienne entre les multiples charges et les interactions intramoléculaires poussant la chaîne à se replier sur elle-même. Dans le cas de petits ions fortement chargés, la répulsion entraînera un déploiement de l'ion (large CCS_{avg}) menant à une structure 3D de type « perles sur un collier » pour laquelle chaque perle correspond à une charge le long de la chaîne. Au contraire, des gros ions peu chargés adopteront des structures globulaires (faible CCS_{avg}), étant donné que la répulsion coulombienne sera largement compensée par les interactions intramoléculaires poussant l'ion à se replier sur lui-même. En suivant l'évolution de la CCS d'ions de même charge (>2) en fonction du nombre d'unités monomère, il est donc possible d'observer les différentes conformations étendues et compactes des ions.

Dès lors, comme présenté sur la Figure 2b, pour les ions triplement chargés (carrés mauves), la CCS_{Avg} augmente progressivement en fonction du nombre d'unités monomère jusqu'à atteindre un plateau, caractérisé par une légère diminution de la CCS, entre les degrés de polymérisation (DP) 25 et 33. Ce phénomène est expliqué par un repliement (« folding ») de la structure 3D autour des cations (agents de cationisation, Na^+) lorsque le nombre d'unités monomère est suffisant que pour induire un écrantage entre les charges [27]. Le plateau observé dans la Figure 2b correspond donc à une zone de transition entre structures étendues, pour lesquelles la répulsion coulombienne domine, et les structures globulaires, pour lesquelles les interactions intramoléculaires permettent à l'ion de se replier sur lui-même. Cette étude menée il y a un peu plus d'une dizaine d'années avait été réalisée en collaboration avec le laboratoire du Dr Philippe Dugourd de l'Université de Lyon, un des pionniers européens dans le domaine de la spectrométrie de masse à mobilité ionique. Les premières expériences ont été réalisées sur une machine originale conçue au sein même de ce laboratoire dont la cellule de mobilité était un tube

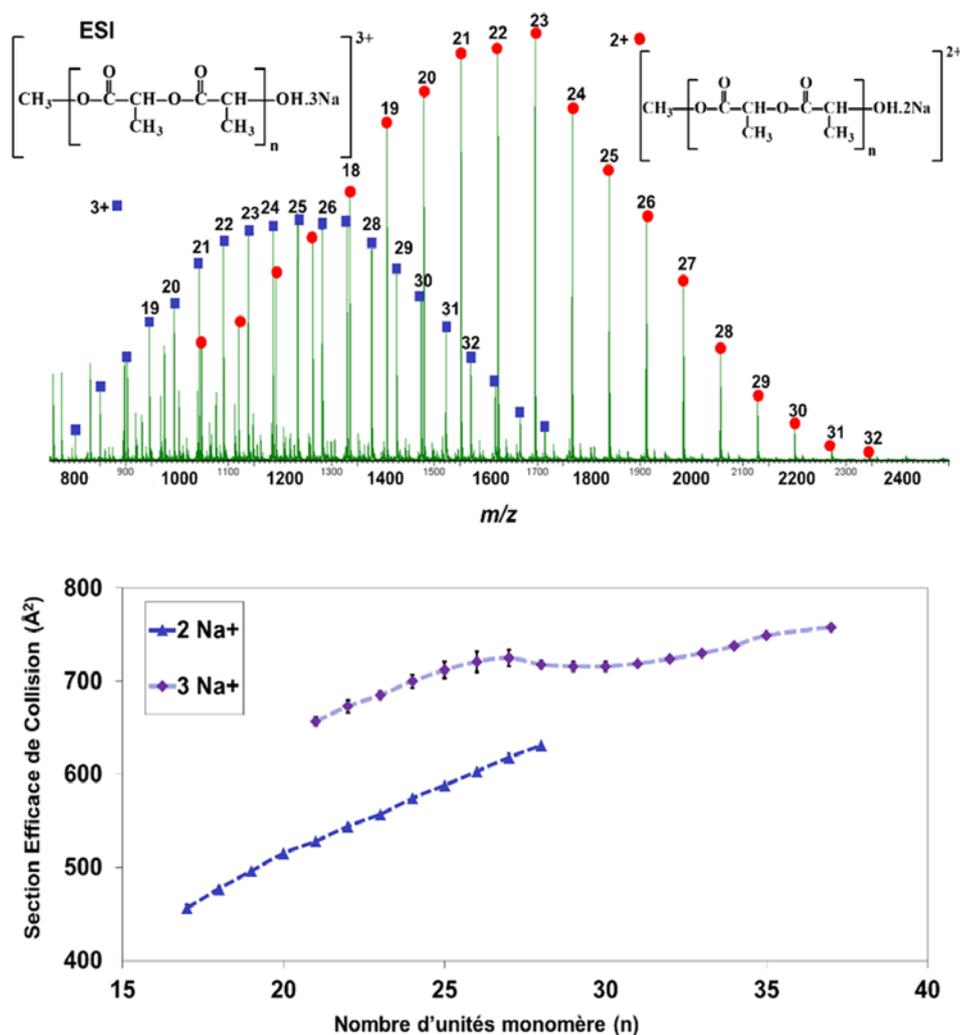


Figure 2. (a) Spectre de masse Electrospray enregistré pour un échantillon de polylactide (M_n 3200 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) et (b) évolution de la CCS en fonction du nombre d'unités monomère pour les ions doublement et triplement chargés (figure adaptée de la référence 27)

de dérive tel que repris en Figure 1. Sans entrer dans les détails, un tube de dérive consiste en une cellule parcourue par un champ électrique homogène. Bien que les résultats obtenus aient été publiés, il est vite apparu que le manque de résolution des instrumentations de l'époque ne permettait pas de détecter des subtiles modifications de structures, associées à des modifications de CCS trop faibles que pour être mesurées. Quelques années plus tard, grâce au soutien du FNRS, nous avons eu l'opportunité d'acquérir un nouveau spectromètre de masse commercial à mobilité ionique, le WATERS Synapt G2-Si. Dans cet instrument, la géométrie de la cellule de mobilité est cependant significativement différente comparée au tube de

dérive présenté en Figure 1. En effet, la cellule de mobilité est basée sur une technologie différente appelée Travelling-Wave® [4, 32, 33] pour laquelle le champ électrique appliqué est un champ électrique oscillant. Cette différence implique que l'Equation 1 est beaucoup plus difficile à résoudre étant donné que le champ électrique n'est plus constant. Afin de pouvoir néanmoins déterminer les CCS, une calibration doit être réalisée par le biais d'un mélange de molécules de référence (habituellement des peptides) dont les CCS_{avg} , des ions associés, ont été préalablement déterminées sur un tube de dérive. Le lecteur intéressé est renvoyé à des articles spécialisés pour plus d'informations [28, 34-36].

La première étude réalisée sur ce nouveau spectromètre de masse était donc l'analyse du même échantillon que celui utilisé dans le travail précédent [27]. L'étude de cet échantillon sur cette machine commerciale de nouvelle génération a permis d'étendre la gamme de DP détectée après séparation par IM. L'augmentation notable de sensibilité a également permis d'avoir une plus grande précision sur la mesure car le rapport signal-sur-bruit était aussi significativement amélioré. Grâce à cet instrument, de nouvelles données ont été générées. Tout d'abord, la plus grande sensibilité au cours de l'analyse a permis de détecter les ions possédant des DP plus faibles permettant de confirmer la présence d'un plateau pour les PLA doublement chargés. Alors que ce plateau n'avait été prédit que théoriquement [27], nous avons pu confirmer son existence expérimentalement. Ensuite, nous avons pu nous rendre compte que le plateau observé pour les PLA 3+ n'était en fait pas un plateau unique mais en réalité un plateau composé de deux zones de transition successives. La Figure 3 reprend l'évolution du temps d'arrivée des ions 3+ en fonction du DP. Il a été démontré que ces deux processus successifs de repliement sont expliqués par le rapprochement de deux sites chargés (parmi les 3) permettant le passage d'une espèce totalement étendue vers une partiellement repliée. La seconde compaction est attribuée au passage d'une espèce partiellement repliée vers une complètement repliée (associée à un objet globulaire (sphérique)). Outre la présence de ces plateaux « composites », qui semblent être une particularité des ions PLA car jamais observés avec des polymères d'autres natures, nous avons également pu mettre en évidence la présence de conformations différentes pour des ions possédant le même DP et le même état de charge. En effet, pour des ions de même rapport masse sur charge (m/z), la coexistence de plusieurs structures limites a pu être mise en évidence, en particulier des structures « étendue-partiellement étendue » ou « partiellement étendue-globulaire » [37]. La coexistence de plusieurs structures 3D dans les zones de transition est particulièrement intéressante car elle met en évidence une évolution progressive d'une conformation à une autre, au lieu d'une transition brutale d'une structure étendue vers une structure compacte.

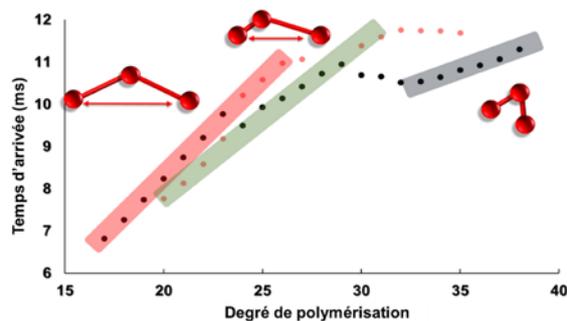


Figure 3. Evolution du temps d'arrivée des ions PLA triplement chargés en fonction du DP. Pour certaines espèces, deux temps d'arrivée sont détectés. Les points noirs représentent les ions majoritaires.

La présence de plusieurs structures limites a déjà été rapportée dans le contexte d'études relatives à des bio-polymères (protéines ou polyacide nucléique) [38-41]. Il est à noter que ces structures limites peuvent être présentes en solution mais également générée au sein du spectromètre de masse de par des processus collisionnels menant à l'excitation des ions. Ce phénomène, induisant le déploiement de la structure 3D des macroions, est connu sous la dénomination « Collision-Induced Unfolding » (CIU) [38]. Le cas du PLA est tout à fait différent étant donné que ce polymère se comporte comme une pelote statistique en solution, aucune rétention de structures en solution n'est donc attendue et la structuration est donc intrinsèquement associée aux processus physico-chimiques qui accompagnent le transfert des ions de la solution vers la phase gazeuse [42].

Avant d'étudier l'origine de l'hétérogénéité conformationnelle des ions PLA, la question de l'éventuelle dynamique d'interconversion en phase gazeuse s'est posée : « *Est-il possible d'induire volontairement une modification structurale d'ions PLA par activation collisionnelle et donc modifier les proportions relatives des espèces étendues/repliées présentes en phase gazeuse ?* »

4. Etude de la stabilité structurale d'ions polymère en phase gazeuse

Afin de mener à bien cette étude, des expériences de mobilité en tandem ont été réalisées. A l'instar

de la spectrométrie de masse en tandem où deux analyses en masse successives sont réalisées, la mobilité ionique en tandem permet d'isoler des ions possédant un temps de dérive bien défini (Figure 4). Après séparation dans un premier tube de dérive, les ions sont stockés dans une trappe avant d'être réinjectés dans une seconde cellule de mobilité. Il est aussi possible d'exciter les modes de vibration de ces ions par des processus collisionnels au sein de la trappe. Ce faisant, des dissociations d'ions ou des modifications structurales, c-à-d isomérisations, peuvent être induites avant la deuxième analyse de mobilité ionique. Un tel instrument (IM-IM-MS) a été développé dans le laboratoire du Dr. Philippe Dugourd, déjà partenaire lors de nos premières analyses d'ions PLA.

Cet instrument original a permis de réaliser des expériences de mobilité en tandem afin de mettre en évidence la possibilité d'induire des modifications structurales des ions par collision (CIU). Lors des analyses précédentes en mobilité ionique simple [27], nous avons observé que les ions polymères présents dans les zones de transition, pouvaient exister sous des structures 3D différentes et observables (« étendue-partiellement étendue » ou « partiellement étendue-globulaire »).

Comme présenté à la Figure 5, la distribution de temps d'arrivée (ATD) globale associée à des ions m/z 1377 met en évidence l'existence de deux populations d'ions distinctes qui sont respectivement les ions globulaires et les ions semi-étendus. Afin de mener à bien cette étude,

chaque population a été isolée et soumise à de l'activation collisionnelle avant que les ions ne soient réinjectés dans le second tube de dérive. Il est à noter que l'activation collisionnelle a été contrôlée de telle sorte à éviter des réactions indésirables de dissociation d'ions. Comme illustré à la Figure 5, aucune modification de conformation n'a été détectée.

L'origine de la présence de plusieurs structures est une question qui a alors rapidement émergé, surtout du fait que les structures des ions peuplant les différentes familles d'ions ne sont finalement pas influencées par les différentes étapes d'activation que peuvent subir les ions au cours de leur vol entre la source et le détecteur d'un spectromètre de masse. Globalement, il est relativement vite apparu que cette structuration devait trouver son origine dans les processus de désolvatation et d'ionisation qui caractérisent l'ionisation de type Electrospray. Des analyses supplémentaires ont d'ailleurs conforté cette intuition car nous avons montré que les conditions de formation des ions en source Electrospray (flux d'infusion, polarité du solvant, géométrie de la source,...) influencent les proportions relatives des différentes espèces. La structure des ions, c'est-à-dire structures étendues vs repliées, semble donc directement tributaire des conditions de formation des ions dans la source. Comme précisé plus haut, le PLA se comporte comme une pelote statistique en solution. Aucune rétention de structure de la solution vers la phase gazeuse n'est donc attendue, comme c'est le cas pour les protéines [43, 44]. Les mécanismes de formation d'ions en phase gazeuse ont donc

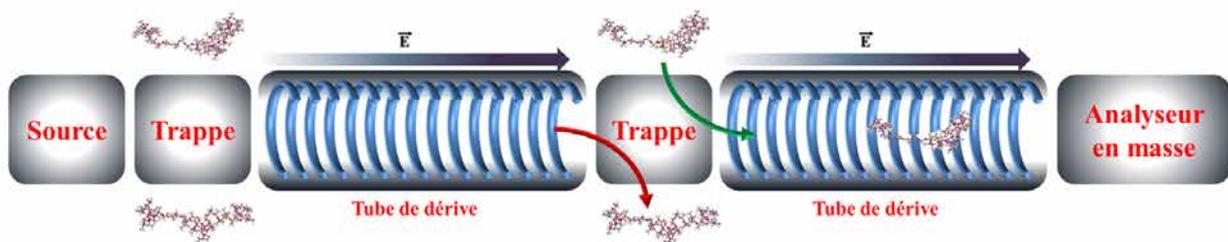


Figure 4. Schéma d'un spectromètre de masse à mobilité ionique en tandem. Dans la première trappe, tous les ions sont stockés et injectés dans le premier tube de dérive. Dans la seconde trappe, seuls les ions possédant une mobilité ionique donnée (et donc une CCS bien définie) sont stockés. Après activation (collisionnelle par exemple), les ions sont ensuite réinjectés dans le second tube de dérive afin de mettre en évidence la présence ou non d'autres espèces suite à des phénomènes d'isomérisation.

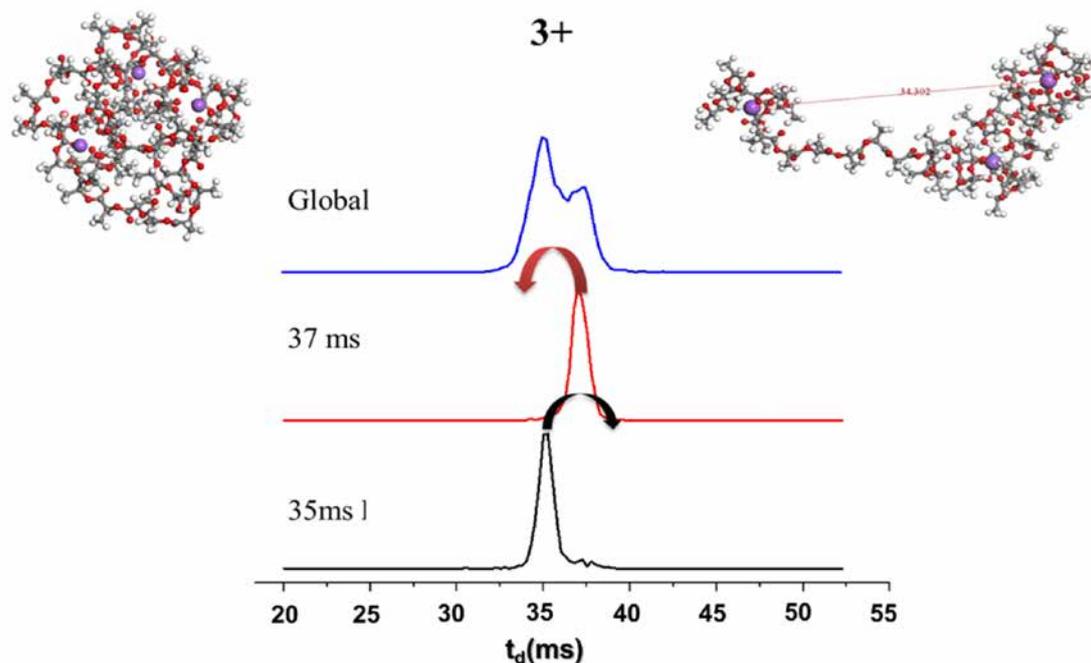


Figure 5. Distribution de temps d'arrivée (ATD) enregistrée par mobilité ionique sur l'instrument IMS-IMS. En bleu : ATD globale enregistrée pour les ions m/z 1377, pour lesquelles deux structures 3D sont résolues. En noir et rouge : ATDs enregistrées dans le deuxième tube de dérive après sélection des ions ayant un temps d'arrivée respectivement de 35 ms et 37 ms dans le premier tube de dérive. Ces ions ont été soumis à des processus d'activation entre les deux tubes de dérive et ne présentent que des distributions de temps d'arrivée monomodales.

semblé être une piste plausible pour expliquer l'hétérogénéité conformationnelle du PLA. Afin de lever le voile sur cette particularité liée aux polymères synthétiques, une étude théorique complète a été réalisée en collaboration avec le Prof Lars Konermann de l'University of Western Ontario (London, ON - Canada), afin de mieux comprendre l'origine des différentes espèces observées. Cette étude a eu pour but de simuler les phénomènes de désolvatation/ionisation de polymères au cours des processus Electrospray. Ce travail, très récemment publié, a permis de démontrer que les ions PLA étaient produits selon deux mécanismes distincts. De plus, il apparaît qu'en fonction de la nature du mécanisme, l'une ou l'autre structure (étendue, partiellement repliée ou globulaire) semble favorisée [45].

Ces observations de mobilité ionique ont été déterminantes pour la suite de notre travail. En effet, comme discuté précédemment, l'IM-MS commercial dont nous disposons au laboratoire ne permet de déterminer la CCS d'ions que par l'utilisation d'une calibration. Jusqu'alors, les protéines et peptides étaient les principales

molécules de référence utilisées afin de réaliser cette calibration. Cependant, les protéines et peptides présentent de nombreux inconvénients. Tout d'abord, ces échantillons de référence sont relativement onéreux, également sensibles à la nature du solvant ou aux conditions de stockage, et finalement sujettes à des modifications structurales (CIU) en phase gazeuse au sein de spectromètre de masse, ce qui peut bien évidemment induire de grandes erreurs expérimentales. En comparaison, les polymères de synthèse sont très bon marché, présentent une très grande stabilité quelle que soit la nature du solvant et ne s'isomérisent pas en phase gazeuse, comme nous avons pu le démontrer.

La suite logique a donc été de valider que les polymères synthétiques représentent de très bons candidats pour la mise en place d'une calibration fiable en mobilité ionique, s'étendant sur une très large gamme de CCS. La Figure 6 met en évidence la grande différence entre la gamme de CCS que nous pouvons couvrir avec le calibrant le plus populaire, c'est-à-dire la polyalanine, une gamme de CCS allant de 89 \AA^2 à 516 \AA^2 alors qu'avec

la calibration proposée avec des polymères synthétiques, nous pouvons calibrer de 116 \AA^2 à 1556 \AA^2 . De plus, là où les peptides et protéines présentent des modifications structurales suite à de l'activation collisionnelle, à l'inverse, les ions polymères restent insensibles et permettent d'être utilisés comme calibrant même si des conditions d'analyses plus « dures » sont utilisées.

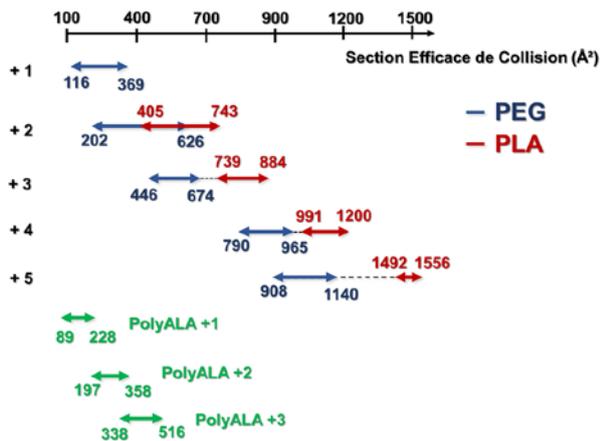


Figure 6. Représentation des gammes de CCS accessibles pour mener à bien la calibration lorsque différents types de calibrant sont utilisés. La gamme de CCS couverte par les polymères est significativement plus étendue que celle accessible par l'utilisation de la polyalanine.

L'utilisation des polymères comme calibrant, a déjà été mise à contribution dans de nombreuses études pour lesquelles des comparaisons expérience/théorie ont été réalisées [31, 45-49].

5. Influence de la nature des bouts de chaînes sur la structure 3D des ions polymères en phase gazeuse

Depuis de nombreuses années, des polymères de complexité croissante en termes de composition et de bouts de chaînes sont synthétisés. Dans un souci de qualité, il est important de pouvoir caractériser le plus correctement possible la structure de ces nouvelles macromolécules. Comme il a déjà été démontré au cours de la dernière décennie, la spectrométrie de masse et ses techniques associées, telles que la spectrométrie de masse en tandem ou l'IM-MS, sont très performantes et prometteuses pour la caractérisation de matériaux de plus en plus complexes. Souvent, les paramètres structuraux fondamentaux sont

obtenus en analysant l'évolution de la CCS des ions tout au long de la distribution en masse, c'est-à-dire en analysant l'évolution $CCS=f(MW)$ [29, 50, 51]. Cependant, la contribution des bouts de chaîne de la macromolécule à la CCS des ions correspondants est le plus souvent négligée, voire oubliée. Récemment, nous avons évalué la contribution des bouts de chaînes à la structure 3D d'ions polymères en phase gazeuse. Dans ce contexte, une dizaine de polymères linéaires (polyesters et polyéthers) possédant des bouts de chaînes variés ont été étudiés par mobilité ionique. Tout d'abord, nous avons restreint le type d'ions à inclure dans nos méthodes de fitting aux ions globulaires (totalement repliés), pour lesquels le modèle mathématique permettant de corrélérer l'évolution de la CCS en fonction de la masse moléculaire est établi [31]. Parmi ce type d'ions, les macroions monochargés adoptent des structures globulaires tandis que les ions polychargés acquièrent ce type de structure uniquement après les zones de transition étendu/replié dont nous avons discuté ci-avant. Les ions polymères adoptant une structure globulaire présentent alors une évolution de la CCS en fonction du nombre d'unités monomère (DP) selon l'équation $CCS = A.DP^{2/3}$. Dans ce type d'équation, la contribution des bouts de chaîne à la CCS est clairement négligée, ce qui est certainement le cas pour des bouts de chaîne peu volumineux [29, 51]. Afin d'évaluer la contribution des bouts de chaînes à la CCS, nous avons enregistré l'évolution CCS/DP pour des ions polymères globulaires (monochargés et doublement chargés après la zone transition) selon une loi $A.DP^{2/3}+B$, la contribution des bouts de chaînes résidant dans le terme B. Les bouts de chaîne étudiés varient du simple hydroxyle à l'acide 3,3,3-triphenylpropionique ayant une taille considérable. Comme le montre la Figure 7(a), B varie significativement en fonction de la taille du bout de chaîne. Cependant, cette observation reste purement qualitative et ne présente aucune information quantitative sur la réelle CCS de ces bouts de chaîne. Bien que cette représentation mette en évidence la présence de bouts de chaînes différents, la présence de deux variables (A et B) présente certaines difficultés pour mener à bien des comparaisons entre chaînes

de natures différentes. Nous avons donc décidé de représenter l'évolution de la CCS non plus en fonction du DP mais en fonction du nombre d'atomes. Cette représentation, déjà utilisée par Bowers *et al.*, permet d'imposer l'intercept à (0;0) [52]. En effet, si aucun atome n'est présent, la CCS peut être considérée comme nulle. Comme illustré sur la Figure 7(b), il est très intéressant de se rendre compte que, selon cette nouvelle représentation, toutes les courbes ont exactement le même profil avec le même paramètre A' (CCS = A'.nAtoms^{2/3}). Par contre, ceci implique qu'il n'est plus possible de faire la distinction entre les ions possédant la même unité monomère, mais des bouts de chaîne différents.

Lorsque nous comparons des polymères de natures différentes, il en ressort un intérêt tout particulier car chaque courbe est caractérisée par son propre paramètre A' (Figure 8). Dès lors, peu importe le bout de chaîne, il est possible de comparer la nature de polymères différents en fonction de leur paramètre A' qui est une donnée expérimentale

L'évolution des CCS, directement reliée à la taille d'ions sphériques dans ce cas précis, peut être décrite par des fonctions mathématiques. Il est donc possible de relier le paramètre A' à la propension qu'a un ion polymère globulaire à s'étendre rapidement par l'ajout d'une unité monomère. Il est également possible d'extraire de la valeur de A' un nombre de densité pour les ions polymères (nombre d'atomes par unité de volume). Selon cette représentation, il est possible de faire une très nette différence entre les polymères de natures différentes (polyesters et polyéthers). De plus, la distinction entre des polymères dont les unités monomériques sont isomères (polypropiolactone vs polylactide) est également réalisée. Cette différenciation est particulièrement cruciale étant donné que de tels polymères sont indiscernables par « single stage MS » puisqu'ils sont isomères. La mobilité ionique permet donc ici de mettre en évidence de subtiles différences structurales entre deux macroions isomères. Il est à noter qu'une étude complète sur la différenciation de polymères isomères par spectrométrie de masse à mobilité ionique est en cours dans notre laboratoire.

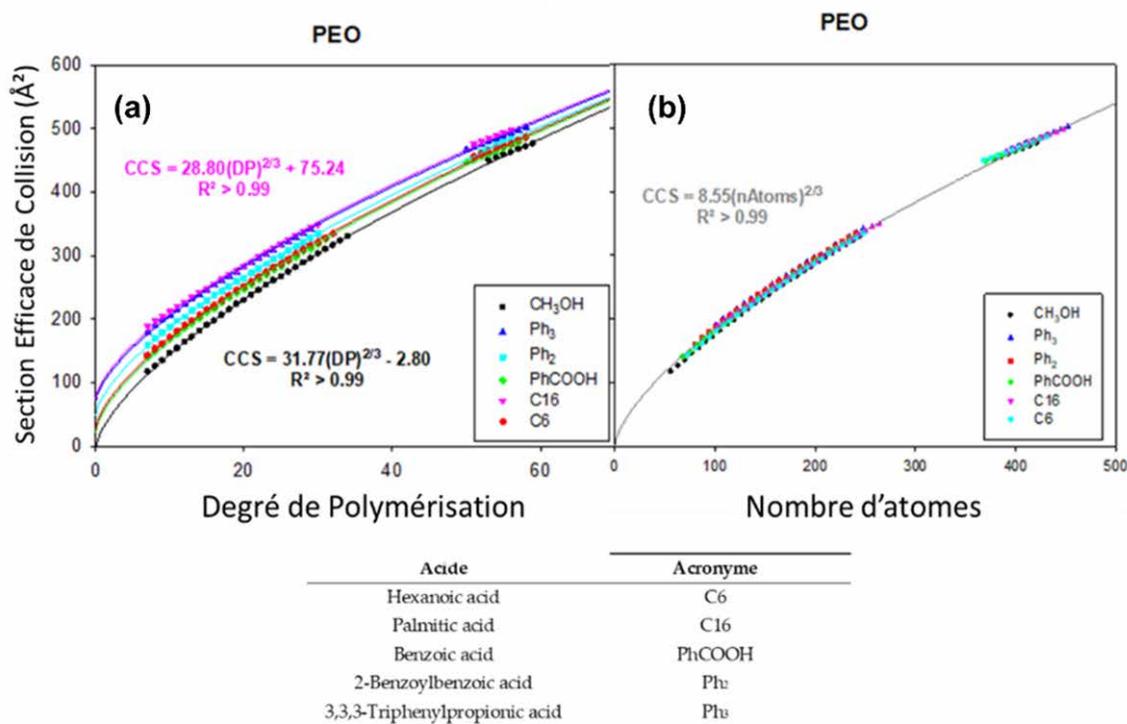


Figure 7. Représentation de l'évolution de la CCS de plusieurs poly(oxyde d'éthylène) dont le bout de chaîne hydroxyle a été estérifié : (a) évolution de la CCS en fonction du DP et (b) évolution de la CCS en fonction du nombre d'atomes.

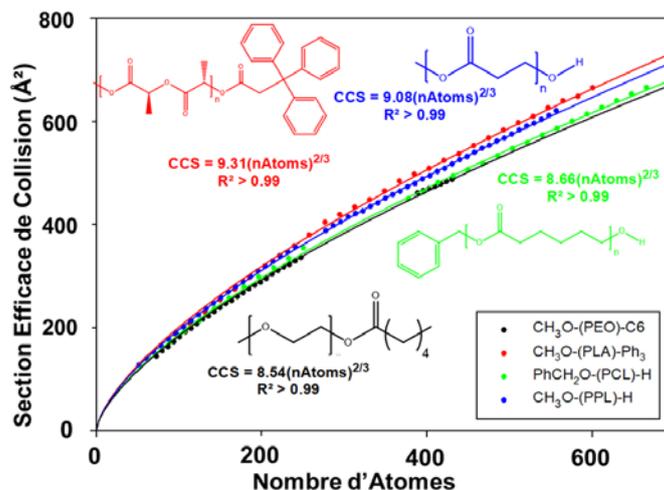


Figure 8. Représentation de l'évolution de la CCS de plusieurs polymères de natures différentes en fonction du nombre d'atomes (figure adaptée de la référence 30).

6. Limitation de l'IM-MS pour la quantification d'isomères structuraux

La littérature rapporte à de nombreuses reprises que l'IM-MS est efficace dans un contexte de discrimination d'ions isomères structuraux comme les polymères cycliques et linéaires [11, 53, 54]. Outre son intérêt de séparation analytique, il pourrait être envisagé d'utiliser l'IM-MS en tant qu'outil de quantification de macromolécules linéaires et cycliques. Étant donné que la majorité des polymères cycliques sont produits par cyclisation d'un analogue linéaire, notre intérêt s'est porté sur la quantification d'impuretés linéaires au sein d'une solution de polymères cycliques. Actuellement, il est pratiquement impossible, par résonance magnétique nucléaire ou par chromatographie d'exclusion stérique, de déterminer la pureté de l'échantillon cyclique pour des taux de contamination inférieurs à 5-10% en précurseur linéaire. Récemment, notre groupe a publié une méthode de quantification d'isomères linéaires au sein de l'échantillon cyclique par spectrométrie de masse en tandem (MSMS), basée sur la technique des ions survivants [16]. Cette technique de quantification est très sensible et a permis de mettre en évidence un taux d'impureté de l'ordre de 2%. Bien qu'efficace, elle présente certaines limitations. En effet, cette méthode de quantification basée sur la fragmentation d'ions induite

par collision (Collision-induced dissociation ou CID) nécessite que les deux isomères d'intérêt présentent des seuils de dissociation significativement différents. Cependant, cette condition est rarement rencontrée. À titre d'exemple, la Figure 9 représente une réaction de cyclisation d'un polymère linéaire par réaction de Diels-Alder. Alors que la cyclisation s'effectue sous irradiation UV, la réaction inverse, c'est-à-dire l'ouverture de cycle, peut être réalisée thermiquement. Cependant, la fragmentation d'ions en phase gazeuse nécessite d'augmenter significativement leur énergie interne par collisions avec un gaz inerte. Ce processus, aussi apparenté à un « chauffage » des ions implique que la réaction d'ouverture du cycle soit susceptible de se produire en phase gazeuse. Dans le cas de la Figure 9, il apparaît donc clairement que la technique de quantification précédemment développée par MSMS est inefficace.

L'IM-MS ne se basant que sur des différences structurales permet de discriminer les ions linéaires des ions cycliques à condition que les ions n'adoptent pas une structure globulaire. Si cette condition est respectée, les ions polymères cycliques adoptent systématiquement une conformation plus compacte que leurs homologues linéaires (Figure 10). Cependant, ceci n'est valable qu'avant le phénomène de repliement complet de l'ion (plateau). En

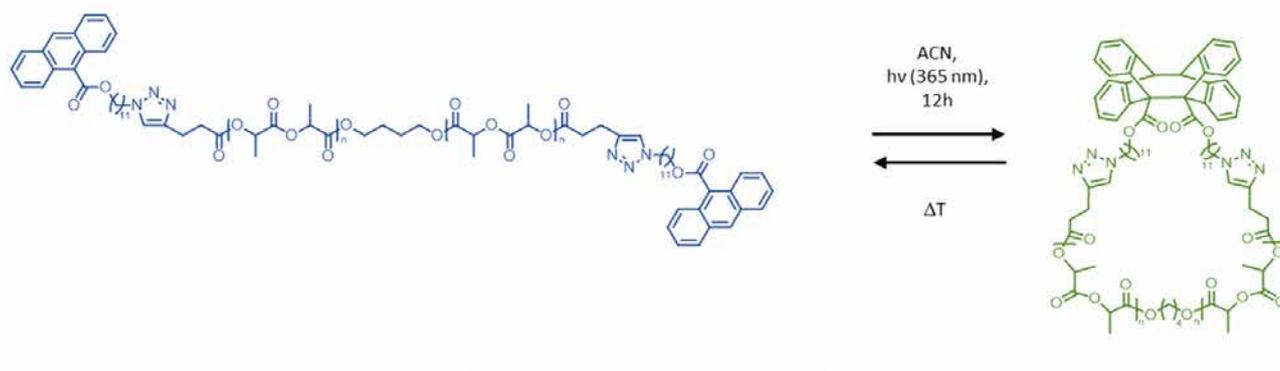


Figure 9. Méthode de cyclisation de α,ω -dianthryl-PLA réalisée par photodimérisation.

effet, tous les ions polymères, peu importe leur topologie, adoptent une structure globulaire après repliement complet et deviennent indiscernables. Il est également impossible de séparer des ions monochargés linéaires et cycliques étant donné qu'ils se replient également en structures globulaires, comme décrit ci-dessus. La méthode de quantification se limitera donc aux macroions polychargés avant les processus de repliement ($DP < 25$ dans ce cas) [55].

Afin d'évaluer la possibilité de quantifier des impuretés linéaires au sein de l'échantillon cyclique, la méthode des ajouts dosés a été utilisée. De manière très inattendue, des proportions irréalistes en isomère linéaire ont été déterminées dans l'échantillon cyclique « pur », ou supposé tel. En réalisant cette expérience pour d'autres longueurs de chaînes, il s'avère qu'au plus le DP est faible, au plus la proportion d'impuretés linéaires est importante. Cette observation est en total désaccord avec la loi de Jacobson-Stockmayer [56]. Cette loi stipule que la probabilité que deux bouts de chaîne se rencontrent afin de pouvoir réagir, et donc mener à la cyclisation, diminue en fonction de la taille de la chaîne polymère. Il en résulte donc que la proportion de chaînes linéaires résiduelles doit être plus importante pour les hauts DP. Notre étude récemment publiée démontre que cette discordance provient d'une différence significative d'efficacité d'ionisation entre les espèces linéaires et cycliques avant le « folding ». Cependant, au plus le DP est proche du « folding » complet, au plus les efficacités d'ionisation sont proches pour être identiques après le repliement complet des ions.

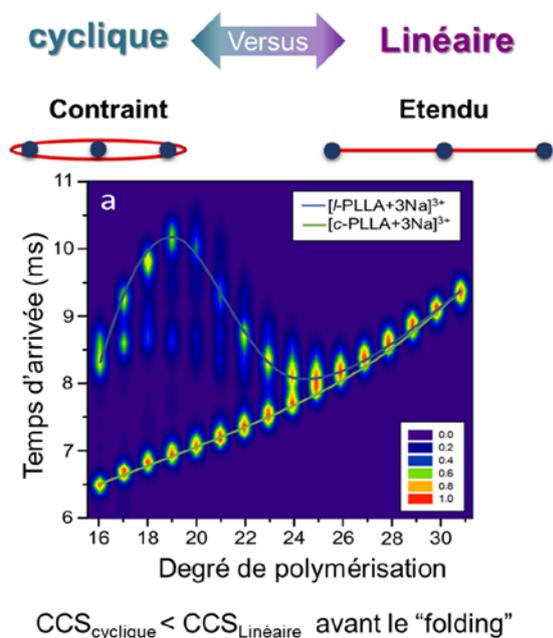


Figure 10. Représentation des temps d'arrivée en fonction du degré de polymérisation pour un mélange 50:50 de PLA linéaire et cyclique. Après repliement complet, nous pouvons remarquer que les deux familles coalescent pour adopter une structure globulaire. Figure adaptée de la référence 55.

Bien que la mobilité ionique se soit avérée être un outil très puissant pour la caractérisation de polymères, ce travail a souligné certaines de ses limites dans le contexte de la quantification absolue des isomères. Il est à noter que cet effet est uniquement dû aux processus d'ionisation. Un taux raisonnable de contamination a cependant été déterminé en considérant les ions du DP le plus proche possible du « folding ».

7. Conclusions

Dans le contexte de cet article, nous avons résumé nos recherches réalisées durant les 10 dernières années en nous focalisant principalement sur les études de polymères synthétiques par mobilité ionique. En 2009, nos premières études ont été réalisées sur un échantillon de PLA avec l'utilisation d'un instrument « home-made » présentant une sensibilité relativement faible. L'évolution technologique a permis d'accroître la sensibilité, mais également la résolution nous offrant la possibilité de mettre en évidence des phénomènes consécutifs lors du repliement d'ions polymères polychargés. De plus, nous avons identifié la coexistence de plusieurs types d'espèces « étendue-partiellement étendue » ou « partiellement étendue-globulaire ». Des études de mobilité ionique en tandem ont montré que, contrairement aux protéines, les phénomènes de modification conformationnelle par collision ne sont pas observés dans le contexte des ions polymères. Plus tard, une approche théorique complète a suggéré que la présence de structures multiples était due aux processus de désolvatation et d'ionisation subis par des chaînes polymères. La très grande stabilité des ions polymères, même face à l'activation collisionnelle, nous a également permis de valider l'utilisation de polymères comme calibrant pour la détermination des sections efficaces d'ions au départ des temps de dérive déterminés sur des spectromètres de masse dont la relation entre le temps de dérive et la CCS n'est pas linéairement proportionnelle, par exemple des dispositifs commerciaux de type « traveling wave ».

Par la suite, nous avons visé à universaliser les approches de « fitting » de données de mobilité ionique pour inclure des polymères possédant des bouts de chaîne différents. Grâce à cette méthode, il a été possible de différencier des polymères de natures différentes sur base de leurs nombres de densité. Finalement, nous avons montré que l'utilisation de l'IM-MS en tant qu'outil de quantification d'isomères macromoléculaires représente une potentielle source d'erreur et avons souligné ses limitations. Cette étude a entre autres permis de confirmer que des espèces linéaires

et cycliques présentent avant le « folding » des efficacités d'ionisation différentes.

Depuis sa commercialisation en 2006, la spectrométrie de masse à mobilité ionique est aujourd'hui présente dans de nombreux laboratoires de recherche. De plus, un grand nombre de firmes impliquées dans le développement de spectromètres de masse proposent des systèmes permettant la séparation par mobilité ionique avec une résolution toujours de plus en plus grande. Nous sommes convaincus que la mobilité ionique, une technique de plus en plus résolue et perfectionnée, sera davantage utilisée afin de caractériser la structure de polymères et d'autres macromolécules synthétiques. Le couplage de la mobilité ionique à la spectrométrie de masse seule permettrait par exemple de mettre en évidence de copolymères de séquences différentes (aléatoire, alternée, block), ayant exactement la même masse, mais dont le nombre de densité serait dépendant de la séquence. De plus, comme présenté dans cette revue, la structure de macroions en phase gazeuse est principalement gouvernée par une balance entre répulsion de Coulomb, forçant le macroion à s'étendre, et la capacité qu'à l'ion d'écranter ces interactions électrostatiques. L'introduction de motifs particuliers présentant des interactions fortes en phase gazeuse (liens hydrogènes) pourrait donc aider à supplanter ce phénomène et à contrôler le niveau de structuration en phase gazeuse. Nous sommes donc convaincus que l'ingénierie macromoléculaire permettra d'exploiter au maximum les capacités de cette technologie émergente.

Remerciements

Le laboratoire de synthèse et spectrométrie de masse organiques de l'Université de Mons (S²MOs) remercie sincèrement le FRS-FNRS pour son support financier lors de l'acquisition de divers spectromètres de masse dont le Waters Synapt G2-Si. Le S²MOs also thanks the members of Waters Belgium for their continuing support.

Quentin Duez remercie le FRS-FNRS pour son mandat d'aspirant FNRS et Julien De Winter tient à remercier une nouvelle fois le Comité de Gestion du Bulletin (CGB-CBB) pour l'octroi de l'« incentive Award 2019 ».

Références

- [1] H. J. Räder and W. Schrepp, *Acta Polym.*, 1998, **48**, 272-293.
- [2] F. Lanucara, S. W. Holman, C. J. Gray and C. E. Eyers, *Nature Chemistry*, 2014, **6**, 281-294.
- [3] V. D'Atri, M. Porrini, F. Rosu and V. Gabelica, *J. Mass Spectrom.*, 2015, **50**, 711-726.
- [4] S. D. Pringle, K. Giles, J. L. Wildgoose, J. P. Williams, S. E. Slade, K. Thalassinou, R. H. Bateman, M. T. Bowers and J. H. Scrivens, *Int. J. Mass spectrom.*, 2007, **261**, 1-12.
- [5] D. E. Clemmer, R. R. Hudgins and M. F. Jamold, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 10141-10142.
- [6] D. E. Clemmer and M. F. Jarrold, *J. Mass Spectrom.*, 1997, **32**, 577-592.
- [7] D. E. Clemmer, D. H. Russell and E. R. Williams, *Acc. Chem. Res.*, 2017, **50**, 556-560.
- [8] C. Laphorn, F. Pullen and B. Z. Chowdhry, *Mass Spectrom. Rev.*, 2012, **32**, 43-71.
- [9] S. Trimpin, M. Plasencia, D. Isailovic and D. E. Clemmer, *Anal. Chem.*, 2007, **79**, 7965-7974.
- [10] S. Trimpin and D. E. Clemmer, *Anal. Chem.*, 2008, **80**, 9073-9083.
- [11] J. N. Hoskins, S. Trimpin and S. M. Grayson, *Macromolecules*, 2011, **44**, 6915-6918.
- [12] C. D. Foley, B. Zhang, A. M. Alb, S. Trimpin and S. M. Grayson, *ACS Macro Lett.*, 2015, **4**, 778-782.
- [13] C. Larriba and J. F. de la Mora, *J. Phys. Chem. B*, 2012, **116**, 593-598.
- [14] C. Larriba, J. Fernandez de la Mora and D. E. Clemmer, *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.*, 2014, **25**, 1332-1345.
- [15] Q. Duez, R. Liénard, V. Lemaure, J. Cornil, P. Gerbaux and J. De Winter, *Chimie Nouvelle*, 2016, **122**, 1-9.
- [16] T. Josse, J. De Winter, P. Dubois, O. Coulembier, P. Gerbaux and A. Memboeuf, *Polym. Chem.*, 2015, **6**, 64-69.
- [17] D. P. Smith, T. W. Knapman, I. Campuzano, R. W. Malham, J. T. Berryman, S. E. Radford and A. E. Ashcroft, *European Journal for Mass Spectrometry*, 2009, **15**, 113-130.
- [18] V. Gabelica and E. Marklund, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2018, **42**, 51-59.
- [19] V. Gabelica, A. A. Shvartsburg, C. Afonso, P. Barran, J. L. P. Benesch, C. Bleiholder, M. T. Bowers, A. Bilbao, M. F. Bush, J. L. Campbell, I. D. G. Campuzano, T. Causon, B. H. Clowers, C. S. Creaser, E. De Pauw, J. Far, F. Fernandez-Lima, J. C. Fjeldsted, K. Giles, M. Groessl, C. J. Hogan, Jr., S. Hann, H. I. Kim, R. T. Kurulugama, J. C. May, J. A. McLean, K. Pagel, K. Richardson, M. E. Ridgeway, F. Rosu, F. Sobott, K. Thalassinou, S. J. Valentine and T. Wyttenbach, *Mass Spectrom. Rev.*, 2019, **38**, 291-320.
- [20] E. A. Mason and E. W. McDaniel, *Transport Properties of Ions in Gases*, John Wiley & Sons, 1988.
- [21] E. A. Mason and H. W. J. Schamp, *Annals of Physics*, 1958, **4**, 233-270.
- [22] G. Von Helden, M. T. Hsu, N. Gotts and M. T. Bowers, *The Journal of Physical Chemistry*, 1993, **97**, 8182-8192.
- [23] M. F. Mesleh, J. M. Hunter, A. A. Shvartsburg, G. C. Schatz and M. F. Jarrold, *J. Phys. Chem.*, 1996, **1996**, 16082-16086.
- [24] C. Bleiholder, T. Wyttenbach and M. T. Bowers, *Int. J. Mass spectrom.*, 2011, **308**, 1-10.
- [25] S. A. Ewing, M. T. Donor, J. W. Wilson and J. S. Prell, *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.*, 2017, **28**, 587-596.
- [26] R. Lai, E. D. Dodds and H. Li, *J. Chem. Phys.*, 2018, **148**, 064109.
- [27] J. De Winter, V. Lemaure, R. Ballivian, F. Chiro, O. Coulembier, R. Antoine, J. Lemoine, J. Cornil, P. Dubois, P. Dugourd and P. Gerbaux, *Chem. Eur. J.*, 2011, **17**, 9738-9745.
- [28] B. T. Ruotolo, J. L. Benesch, A. M. Sandercock, S. J. Hyung and C. V. Robinson, *Nature Protocols*, 2008, **3**, 1139-1152.
- [29] S. Kokubo and P. Vana, *Macromol. Chem. Phys.*, 2016, **218**, 1600373.
- [30] Q. Duez, R. Liénard, S. Moins, V. Lemaure, O. Coulembier, J. Cornil, P. Gerbaux and J. De Winter, *Polymers*, 2019, **11**, 688.
- [31] S. Hoyas, E. Halin, V. Lemaure, J. De Winter, P. Gerbaux and J. Cornil, *Biomacromolecules*, 2020, **21**, 903-909.
- [32] K. Giles, S. D. Pringle, K. R. Worthington, D. Little, J. L. Wildgoose and R. H. Bateman, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2004, **18**, 2401-2414.
- [33] K. Giles, J. P. Williams and I. Campuzano, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2011, **25**, 1559-1566.
- [34] M. F. Bush, Z. Hall, K. Giles, J. Hoyes, C. V. Robinson and B. T. Ruotolo, *Anal. Chem.*, 2010, **82**, 9557-9565.
- [35] M. F. Bush, I. D. Campuzano and C. V. Robinson, *Anal. Chem.*, 2012, **84**, 7124-7130.
- [36] K. M. Hines, J. C. May, J. A. McLean and L. Xu, *Anal. Chem.*, 2016, **88**, 7329-7336.
- [37] Q. Duez, T. Josse, V. Lemaure, F. Chiro, C. M. Choi, P. Dubois, P. Dugourd, J. Cornil, P. Gerbaux and J. De Winter, *J. Mass Spectrom.*, 2017, **52**, 133-138.
- [38] J. T. Hopper and N. J. Oldham, *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.*, 2009, **20**, 1851-1858.
- [39] K. Breuker and F. W. McLafferty, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, **105**, 18145-18152.
- [40] H. Shi, N. Atlasevich, S. I. Merenbloom and D. E. Clemmer, *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.*, 2014, **25**, 2000-2008.
- [41] N. Khristenko, J. Amato, S. Livet, B. Pagano, A. Randazzo and V. Gabelica, *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.*, 2019, **30**, 1069-1081.
- [42] A. E. Tonelli, *Macromolecules*, 2014, **47**, 6141-6143.
- [43] R. G. McAllister, H. Metwally, Y. Sun and L. Konermann, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 12667-12676.
- [44] D. Kim, N. Wagner, K. Wooding, D. E. Clemmer and D. H. Russell, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 2981-2988.
- [45] Q. Duez, H. Metwally, S. Hoyas, V. Lemaure, J. Cornil, J. De Winter, L. Konermann and P. Gerbaux, *PCCP*, 2020, **22**, 4193-4204.
- [46] Q. Duez, M. Romain, C. Tonneaux, J. De Winter, V. Lemaure, J. Cornil, C. Poriel and P. Gerbaux, *Analytical Methods*, 2018, **10**, 2303-2306.
- [47] Q. Duez, H. Metwally and L. Konermann, *Anal. Chem.*, 2018, **90**, 9912-9920.
- [48] Q. Duez, N. A. van Huizen, V. Lemaure, J. De Winter, J. Cornil, P. C. Burgers and P. Gerbaux, *Int. J. Mass spectrom.*, 2019, **435**, 34-41.
- [49] C. Decroo, E. Colson, V. Lemaure, G. Caulier, J. De Winter, G. Cabrera-Barjas, J. Cornil, P. Flammang and P. Gerbaux, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2019, **33**, 22-33.
- [50] S. Kokubo and P. Vana, *Macromol. Chem. Phys.*, 2017, **218**, 1700126.
- [51] J. R. N. Haler, D. Morsa, P. Lecomte, C. Jerome, J. Far and E. De Pauw, *Methods*, 2018, **144**, 125-133.
- [52] J. Gidden, T. Wyttenbach, A. T. Jackson, J. H. Scrivens and M. T. Bowers, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 4692-4699.
- [53] N. E. Alexander, J. P. Swanson, A. Joy and C. Wesdemiotis, *Int. J. Mass spectrom.*, 2018, **429**, 151-157.
- [54] R. Liénard, T. Josse, J. De Winter, P. Dubois and P. Gerbaux, *Polimery*, 2017, **62**, 435-442.
- [55] R. Liénard, Q. Duez, S. M. Grayson, P. Gerbaux, O. Coulembier and J. De Winter, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2019, **In press** - **10.1002/rcm.8660**.
- [56] H. Jacobson and W. H. Stockmayer, *J. Chem. Phys.*, 1950, **18**, 1600-1606.

Axel MORELLE (1,2), Joséphine CARUANO (1), Marion FELEDZIAK (1,2), Catherine MICHAUX (3), Eric A. PERPETE (3), Giulio G. MUCCIOLI (2), Jacqueline MARCHAND-BRYNAERT (1), Raphaël ROBIETTE (1)*

(1) Institute of Condensed Matter and Nanosciences, UCLouvain, Place Louis Pasteur, 1 L4.01.02, 1348 Louvain-La-Neuve

(2) Louvain Drug Research Institute, UCLouvain, Avenue Mounier, 72, B1.72.01, 1200 Woluwé-Saint-Lambert

(3) Unité de Chimie Physique des Biomolécules, Laboratoire de Chimie Physique des Biomolécules, UNamur, Rue de Bruxelles, 61, 5000 Namur

* raphael.robiette@uclouvain.be, 010/ 47.91.76

Des β -lactames pour agir sur le système endocannabinoïde

Résumé

L'anandamide (2) est un médiateur lipidique impliqué dans l'activation des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. Etant donné que l'activation de ces récepteurs a de multiples effets thérapeutiques (analgésiques, anti-inflammatoires, stimulation du sommeil, régulation de l'appétit,...), une action prolongée de l'anandamide est souvent recherchée. Le meilleur moyen pour cela consiste en l'inhibition de la principale enzyme responsable de son hydrolyse, la FAAH.

Notre laboratoire a découvert que certains β -lactames ont une activité inhibitrice sur la FAAH, un lead (6h) avec un IC_{50} de 4,2 nM ayant été obtenu. Des études pharmacologiques ont permis de montrer que ces inhibiteurs agissent de manière réversible. Il a également été montré par HPLC-MS que la FAAH n'ouvre pas le cycle du β -lactame, ce qui suggère l'absence de liaison covalente entre l'enzyme et son inhibiteur. Enfin, des études SAR et de docking nous ont permis d'obtenir des informations concernant les interactions entre le β -lactame et l'enzyme.

Mots-clefs

Anandamide, β -lactame, Fatty Acid Amide hydrolase, inhibition réversible, Système endocannabinoïde

β -lactams to act on the endocannabinoid system

Abstract

Anandamide (2) is a lipid mediator involved in the activation of the cannabinoid receptors CB1 and CB2. Since the activation of these receptors results in a myriad of therapeutic effects (analgesic, anti-inflammatory, Stimulation of sleep, regulation of appetite,...), a prolonged action of anandamide is often desirable. The best way to achieve this goal consists in the inhibition of the main endocannabinoid-degrading enzyme, Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH).

Our laboratory discovered that some β -lactams have an inhibition activity on FAAH. A very promising lead (6h) with an IC_{50} of 4.2 nM was obtained during these studies. Pharmacological studies enabled us to show that these β -lactams are reversible inhibitors. We have demonstrated by HPLC-MS that FAAH doesn't cleave the β -lactam cycle, suggesting the absence of covalent bonding between the β -lactam and the enzyme. Finally, SAR and docking studies provided insights into the structure and the nature of the interactions involved in the inhibitor-enzyme complex.

Keywords

Anandamide, β -lactam, Endocannabinoid system, Fatty Acid Amide Hydrolase, Reversible inhibition

1. Introduction

1.1. Le Δ^9 -tétrahydrocannabinol

Le Δ^9 -tétrahydrocannabinol, ou Δ^9 THC, est un dérivé benzopyrane qui fut isolé de la plante de cannabis et caractérisé pour la première fois en 1964 par Y. Gaoni et R. Mechoulam (Figure 1) [1]. Le Δ^9 THC est l'une des substances les plus actives contenues dans la plante de cannabis et responsable, parmi d'autres, de l'utilisation de celle-ci comme plante médicinale. Certains récits reportant son emploi remontent à 3000 ans av. J.-C. [2]. En effet, divers effets thérapeutiques sont attribués au Δ^9 THC tels que des propriétés antalgiques, anti-inflammatoires, stimulantes d'appétit ou encore régulatrices de sommeil [3].

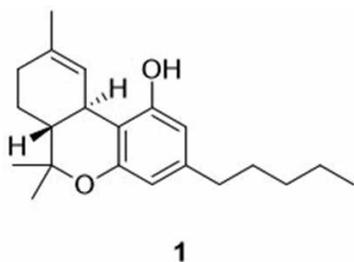


Figure 1. Δ^9 -Tétrahydrocannabinol (Δ^9 THC)

Bien que le Δ^9 THC possède des vertus thérapeutiques avérées, son utilisation à des fins thérapeutiques reste difficile et controversée à cause de ses effets psychotropes. Son utilisation cause sur l'individu un changement d'humeur (euphorie), une altération des perceptions auditives et visuelles, des hallucinations, des troubles de dépersonnalisation ainsi que des pertes de la notion du temps [4]. Le Δ^9 THC reste néanmoins dans la palette des substances administrées lors de traitement de certaines pathologies, souvent à défaut d'alternatives.

1.2. Les récepteurs cannabinoïdes

L'étude du mécanisme d'action du Δ^9 THC a permis de mettre en évidence un système appelé système endocannabinoïde dans lequel le Δ^9 THC est un agoniste exogène. Le système endocannabinoïde est formé de deux récepteurs couplés à une protéine G : les récepteurs CB1 et CB2. Bien qu'ils soient tous les deux associés au système endocannabinoïde et possèdent beaucoup de ligands endogènes en commun, ces deux récepteurs ne possèdent que 48% de similitude structurale [5]. Ces récepteurs ne se retrouvent pas aux mêmes endroits dans le corps ou, en tous cas, pas dans des proportions identiques. Les récepteurs CB1 sont fortement exprimés au niveau du système nerveux central (SNC) et sont impliqués notamment dans la modulation et la transmission de la douleur. Les récepteurs CB2 se retrouvent, quant à eux, majoritairement dans les tissus périphériques, en particulier dans la rate et les cellules du système immunitaire. Ils sont impliqués dans la réponse immunitaire et la régulation de l'inflammation [5].

Etant donné les multiples effets bénéfiques produits par l'activation des récepteurs CB1 et/ou CB2, la conception et la synthèse de nouveaux ligands de ces deux récepteurs ont fait l'objet de nombreuses recherches en chimie médicinale [6]. Cependant, dans la majorité des cas, des effets psychoactifs (dus à l'activation de CB1 dans le système nerveux central) ont été observés pour les agonistes CB1 développés.

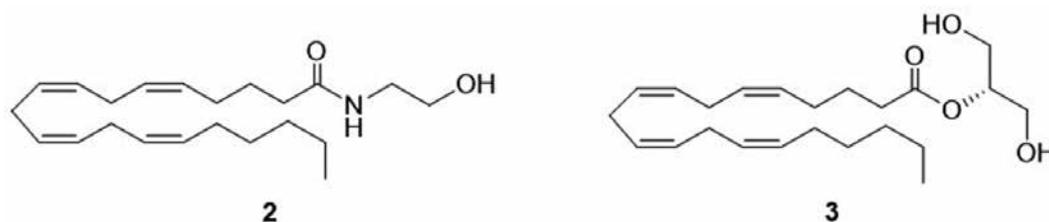


Figure 2. N-arachidonylethanolamine (Anandamide) et 2-Arachidonoylglycérol

1.3. Les ligands endogènes

Les récepteurs CB1 et CB2 possèdent également plusieurs ligands endogènes. Les deux endocannabinoïdes principaux possèdent un motif acide arachidonique. Il s'agit de la *N*-arachidonoyléthanolamine **2** (anandamide) et du 2-arachidonoylglycérol **3** (Figure 2).

La concentration efficace médiane (EC_{50}) de l'anandamide et du 2-arachidonoylglycérol est plus faible pour CB1 que pour CB2 (Tableau 1) [2, 7]. Cela signifie donc que ces deux ligands ont plus d'affinité pour les récepteurs CB1. Dans le cas du Δ^9 THC, c'est le contraire, son EC_{50} vis-à-vis de CB2 est plus faible que celle pour CB1. Le Δ^9 THC a néanmoins plus d'affinité pour les récepteurs cannabinoïdes que les ligands endogènes.

Il est important de noter que l'interaction des ligands endogènes avec CB1 et CB2 donne lieu aux activités d'intérêt thérapeutique mentionnées ci-dessus, sans toutefois conduire aux effets psychotropes comme le Δ^9 THC [8]. En effet, même si le Δ^9 THC et l'anandamide sont tous les deux des agonistes des récepteurs CB1, le Δ^9 THC possède une plus grande affinité pour ce récepteur, ce qui est à l'origine de la différence en termes de psychoactivité. L'utilisation de ces agonistes endogènes à des fins thérapeutiques est cependant limitée par leur métabolisme (voir ci-dessous).

1.4. Voies de régulation

Les agonistes des récepteurs CB1 et CB2 sont produits de manière activité-dépendante à partir de précurseurs phospholipidiques présents dans la cellule et leur dégradation est contrôlée par une série de lipases qui catalysent leur hydrolyse. Par exemple, le 2-arachidonoylglycérol est hydrolysé par la *monoacylglycérol lipase* (MAGL) pour donner de l'acide arachidonique et du glycérol. L'anandamide est quant à elle dégradée par la *Fatty Acid Amide Hydrolase* (FAAH) pour former de l'acide arachidonique ainsi que de l'éthanolamine (Figure 3) [9].

Une stratégie alternative pour agir sur l'activation des récepteurs CB1 et CB2 est donc la conception d'inhibiteurs de ces enzymes dégradant les endocannabinoïdes. C'est dans ce cadre que, depuis une vingtaine d'année, le développement d'inhibiteurs de la FAAH est une des pistes les plus étudiées pour agir sur le système endocannabinoïde. En effet, une inhibition de la FAAH devrait permettre de freiner la dégradation, et donc d'augmenter la concentration de l'anandamide dans le corps, ce qui permettrait une activation des récepteurs CB1 et CB2. L'intérêt thérapeutique de l'inhibition de la FAAH a déjà été démontré par des tests *in vitro* et *in vivo* (pour traiter l'inflammation, la douleur, des maladies du SNC, des troubles du sommeil... [10]).

| Agoniste | EC_{50} (CB1) [nM] | EC_{50} (CB2) [nM] |
|---|----------------------|----------------------|
| Anandamide ^[7] | 89 | 371 |
| 2-arachidonoylglycérol ^[7] | 470 | 1400 |
| Δ^9 -tétrahydrocannabinol ^[2] | 37 | 20 |

Tableau 1 : EC_{50} de l'anandamide, du 2-arachidonoylglycérol et du Δ^9 -tétrahydrocannabinol (CB1 et CB2)

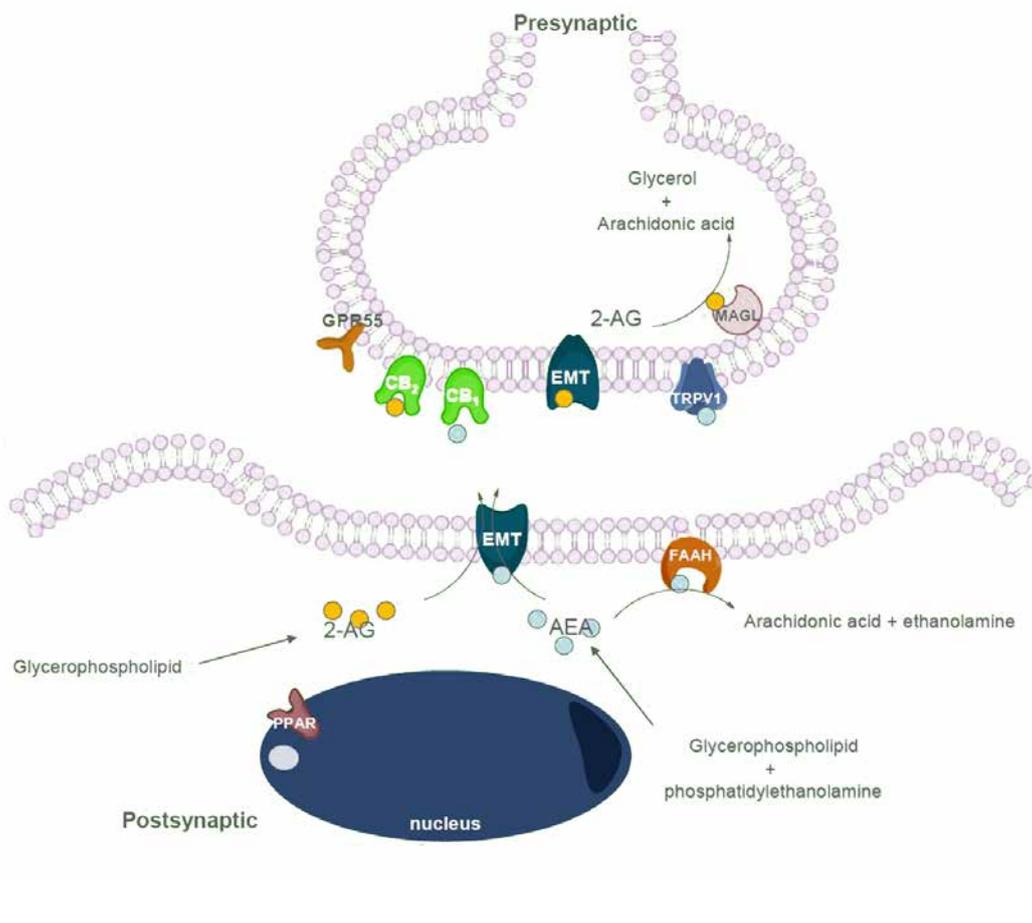


Figure 3. Vue simplifiée du système endocannabinoïde. Le schéma reprend les deux endocannabinoïdes majeurs, L'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) ainsi que leur voie de dégradation majoritaire [9]. Endocannabinoid Membrane Transporter (EMT) G Protein-coupled Receptor 55 (GPR55), Transient Receptor Potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1), Peroxisome-Proliferator Activated Receptor (PPAR)

1.5. Inhibiteurs de la FAAH

La FAAH est une amidase à sérine possédant une triade catalytique inhabituelle Ser-Ser-Lys, avec l'hydrolyse du substrat impliquant l'attaque nucléophile du résidu Ser241 sur la fonction amide conduisant à un complexe acyl-enzyme instable. A ce jour, plusieurs petites molécules possédant une grande diversité de fonctions électrophiles ont été développées en tant qu'inhibiteurs de la FAAH (des carbamates, des urées, des acides boroniques, des 2-méthylindoles, des oxadiazolones, des imidazoles, des pyrimidines,...) [9].

C'est dans ce cadre que s'inscrivent nos travaux sur l'inhibition de la FAAH par des dérivés β -lactamiques. Ils ont pour but de synthétiser de nouvelles molécules et de réaliser leur évaluation pharmacologique. Les résultats pharmacologiques obtenus permettent de guider

la suite des synthèses d'une part et alimentent une étude de *docking* d'autre part.

2. Résultat et discussion

2.1. Synthèse et étude relation structure-activité

Notre laboratoire s'intéresse particulièrement aux β -lactames comme inhibiteurs de la FAAH. Cette étude a commencé en 2009 au sein du laboratoire du Professeur J. Marchand-Brynaert lorsqu'il a été découvert que certains dérivés β -lactamiques possédaient une capacité inhibitrice vis-à-vis de la FAAH (Figure 4) [11]. Ces molécules possèdent en effet une concentration inhibitrice médiane (IC_{50}) de l'ordre du micromolaire, le *hit 5* possédant un IC_{50} de 4,5 μ M.

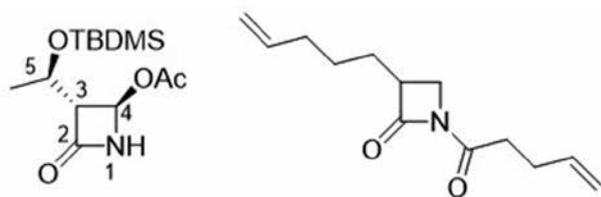
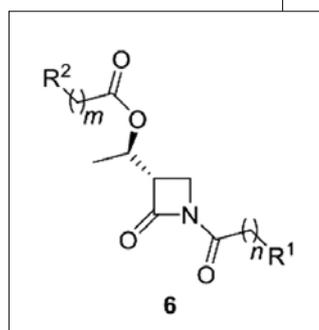


Figure 4. Acétoxyazétidinone et hit (3-(pent-4-en-1-yl)-1-(pent-4-enoyl)azétidin-2-one)

A la suite de cela, une série de 30 dérivés ont été synthétisés à partir de l'acétoxyazétidinone (4). Une évaluation de leur IC_{50} a été réalisée et les résultats des meilleurs composés ont permis d'alimenter une étude de *docking* (voir point 2.5). Les tests pharmacologiques ont été réalisés sur de la FAAH humaine produite dans *E. Coli* et ont utilisé de l'anandamide radiomarquée. L'enzyme, le substrat et l'inhibiteur ont été incubés à 37°C pendant 10 minutes. Ensuite l'anandamide résiduelle a été séparée de ses produits et la radioactivité mesurée par comptage par scintillation liquide.

L'analyse des résultats permet de conclure que l'inhibition de l'activité enzymatique est la meilleure lorsque les positions C5-O et N1 sont acylées par des acides possédant une chaîne lipophile (Tableau 2). En plus de cela, il peut être noté que l'absence de l'acétate au profit d'un H en position 4 permet également une meilleure inhibition. Cette étude a permis de dégager un composé *lead* (6h) possédant un IC_{50} d'environ 5 nM, soit 900 fois inférieur à celui du *hit* initialement découvert (5). Il est également intéressant de remarquer que ce composé *lead* (6h) montre une bonne sélectivité pour la FAAH par rapport à la MAGL puisque l'inhibition respective varie d'un facteur 800. Ces inhibiteurs ont donc la capacité, à faible concentration, d'inhiber presque exclusivement la FAAH.

Parmi les inhibiteurs de la FAAH les plus connus, le *lead* présente une capacité inhibitrice médiane assez semblable aux acides boroniques (7) [12], carbamates (8), urées (9, 10, 11) ou encore aux pyrimidines (12) (Figure 5) [13].



| Composé | <i>n</i> | R ¹ | <i>m</i> | R ² | IC_{50} hFAAH (μ M) | % inhibition (MAGL) ^a | IC_{50} hMAGL (μ M) |
|---------|----------|------------------|----------|------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| 6a | 2 | Ph | 2 | Ph | 0,157 | 100 (0) | |
| 6b | 2 | Ph | 3 | Ph | 0,049 | 100 (0) | |
| 6c | 2 | Ph | 4 | Ph | 0,091 | 100 (0) | |
| 6d | 3 | Ph | 2 | Ph | 0,057 | 54 | |
| 6e | 3 | Ph | 3 | Ph | 0,030 | 100 (0) | |
| 6f | 3 | Ph | 4 | Ph | 0,045 | 59 | |
| 6g | 4 | Ph | 3 | Ph | 0,449 | 39 | |
| 6h | 2 | Alk ^b | 3 | Ph | 0,005 | 89 | 4,06 |
| 6i | 2 | Alk ^b | 2 | Alk ^b | 0,098 | 99 | 23,3 |
| 6j | 2 | Alk ^b | 3 | Alk ^b | 0,032 | 8 | 4,72 |
| 6k | 3 | Alk ^b | 3 | Ph | 0,010 | 85 | 8,51 |

^a Pourcentage d'inhibition à $10^{-4}M$ et entre parenthèses pourcentage d'inhibition à $10^{-5}M$
^b Alk = $-CH=CH_2$

Tableau 2 : Capacité inhibitrice des dérivés d'azétidinone pour les FAAH et MAGL humanisées

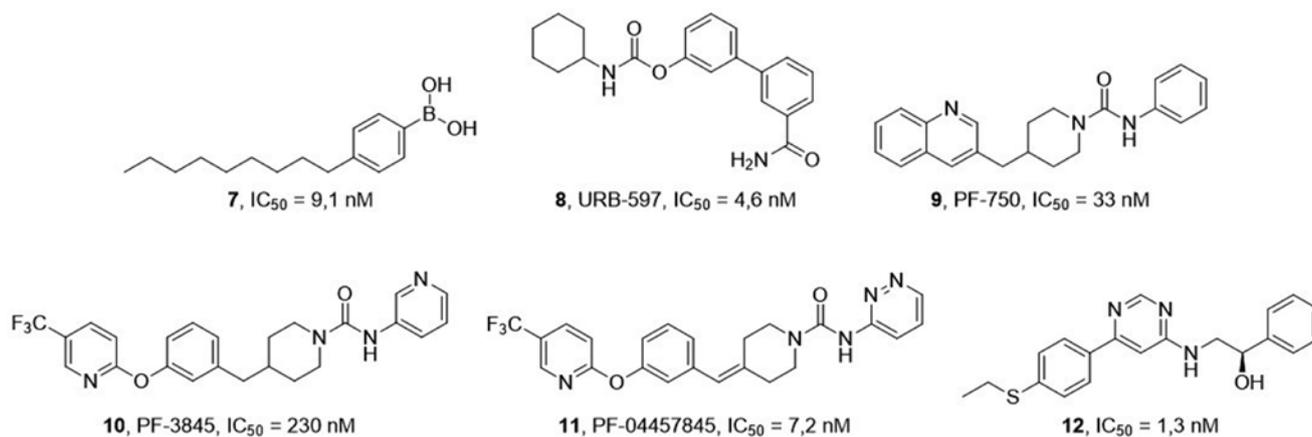
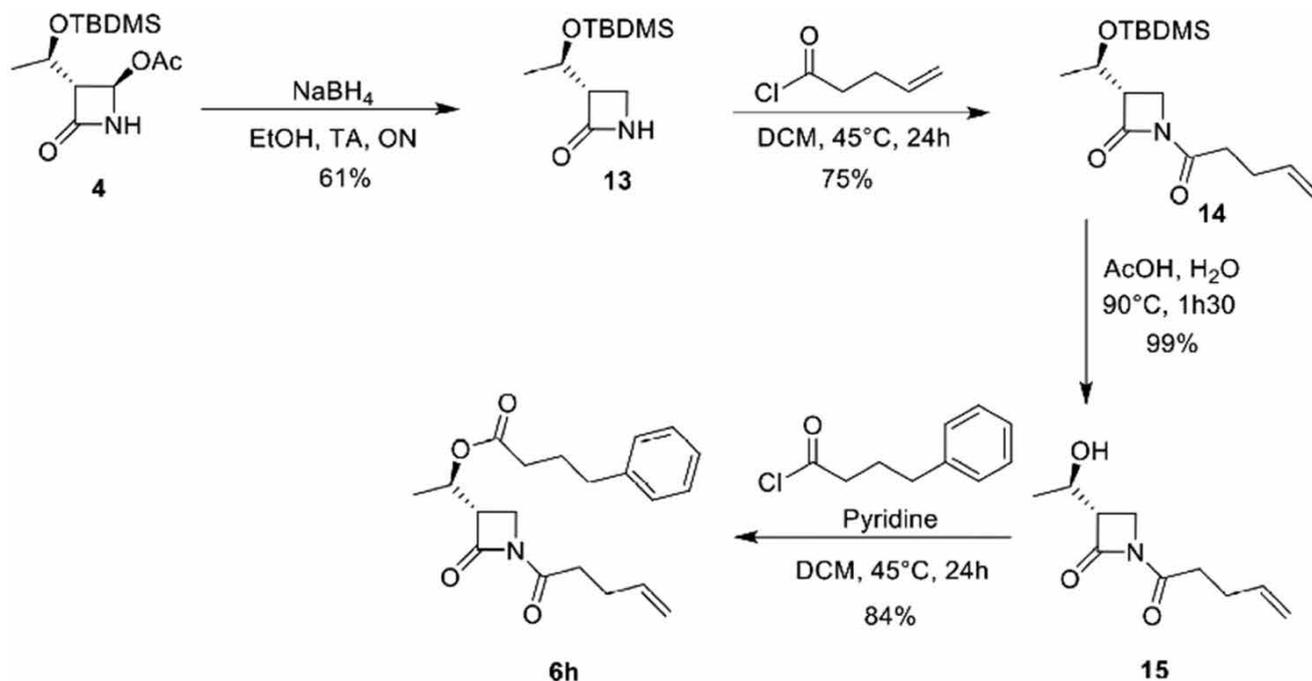


Figure 5. Exemples d'inhibiteurs de la FAAH

Notre composé *lead* (**6h**) est préparé en 4 étapes à partir de l'acétoxyazétidinone **4**, commercialement disponible (Schéma 1). La synthèse débute par l'élimination du groupement acétate pour donner le β-lactame **13**. Une *N*-acylation est alors réalisée avec du chlorure de pent-4-énoyle pour conduire au dérivé **14**. Finalement, une déprotection de la fonction

alcool suivie d'une estérification permettent d'accéder au composé **6h** avec un rendement global de 38%.

Une fois ce composé *lead* identifié, des études pharmacologiques ont été entreprises.

Schéma 1. Voie de synthèse de **6h**

2.2. Importance des fonctions carbonyles

Une étude de la relation structure-activité (SAR) a été réalisée afin de déterminer le pharmacophore. Le *lead* (**6h**) possédant plusieurs fonctions carbonyle, nous avons tenté de déterminer l'importance de ceux-ci dans l'activité de nos composés. Concrètement, nous avons synthétisé et mesuré l' IC_{50} d'analogues du *lead* (**6h**) où une ou plusieurs fonctions carbonyle ont été supprimées (Figure 6, Tableau 3) [14].

| Composé | IC_{50} |
|---------------------------|----------------|
| 6h (<i>lead</i>) | 5,2 nM |
| 16 | 82,8 μ M |
| 17 | 8 nM |
| 18 | 88,6 μ M |
| 19 | 2,9 μ M |
| 20 | > 1000 μ M |

Tableau 3 : Valeurs d' IC_{50} pour les dérivés 16-20

L'analyse du tableau 3 permet de conclure tout d'abord que le **6h** reste toujours la molécule la plus active. De plus, il peut être observé que le composé **17** possède une activité similaire, indiquant que le carbonyle de la fonction ester n'a pas d'influence sur l'inhibition. Par contre, lorsque l'un des deux autres carbonyles est absent, l' IC_{50} augmente

drastiquement. Ceci suggère que ces deux derniers sont impliqués dans l'interaction entre le β -lactame et la FAAH. Néanmoins, lorsque les molécules **18** et **19** sont comparées, il peut être constaté que l'inhibition est plus importante lorsque le carbonyle se trouve sur le cycle.

2.3. Réversibilité

Plusieurs modes d'action peuvent être envisagés pour ces composés β -lactames. Tout d'abord, l'inhibiteur peut former avec la FAAH un lien acyl-enzyme stable, tel que lors de l'inhibition des *penicillin binding proteins* (PBPs) par des β -lactames, ce qui conduirait à une inhibition irréversible. Plusieurs autres scénarios peuvent, au contraire, conduire à une inhibition réversible. En effet, le β -lactame peut former un lien acyl-enzyme qui s'hydrolyserait ensuite pour retrouver l'enzyme intact et fonctionnel. Le carbonyle du β -lactame peut également réagir avec la FAAH pour former un intermédiaire tétraédrique mais ne pas ouvrir le cycle β -lactamique, permettant donc un retour en arrière et la reformation du β -lactame et de l'enzyme. Finalement, l'inhibiteur peut ne former aucun lien covalent avec la FAAH et interagir avec le site catalytique *via* des interactions non-covalentes. Ces modes d'action conduiraient également à une inhibition réversible [14].

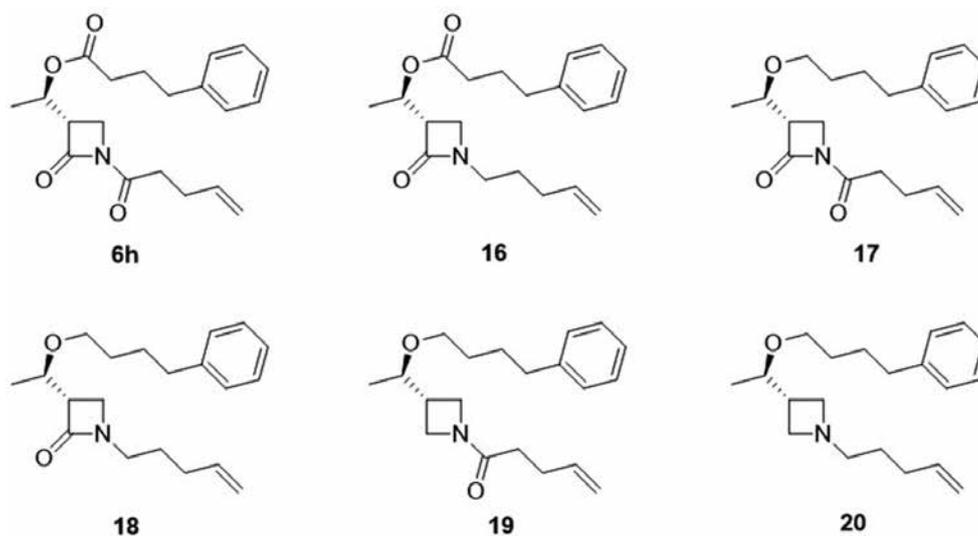


Figure 6. Dérivés du lead

Afin d'étudier la réversibilité de l'inhibition, nous avons entrepris des mesures de récupération de l'activité de la FAAH après une dilution large et rapide de la solution inhibiteur-enzyme [15]. Cette opération de dilution permet de baisser rapidement la concentration de l'inhibiteur. Si l'inhibition est réversible, l'activité de l'enzyme sera presque totalement récupérée alors que dans le cas contraire, l'activité de la FAAH restera faible. Cette expérience menée avec **6h** montre que l'activité de l'enzyme est récupérée quelques minutes après la dilution, ce qui suggère donc une inhibition de la FAAH réversible [14]. Afin de différencier les trois mécanismes conduisant à une inhibition réversible, nous avons alors réalisé une étude HPLC-MS.

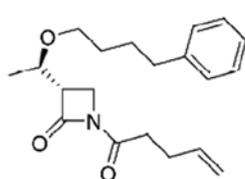
2.4. Etude HPLC-MS

Dans le but d'étudier plus en détails le mécanisme d'action des β -lactames sur la FAAH et en particulier de déterminer si le cycle β -lactamique est ouvert par l'enzyme, une étude HPLC-MS a été entreprise sur une solution après un test d'inhibition. En effet, la spectrométrie de masse permet facilement de mettre en évidence une ouverture de cycle. Une première expérience a été réalisée sur un mélange composé d'anandamide, d'un homogénat de foie (tissus présentant une expression de la FAAH) ainsi qu'un inhibiteur β -lactamique (**17**). Les résultats montrent que le cycle β -lactamique a bel et bien été ouvert. Cela signifie que l'ouverture du cycle peut être liée à la FAAH ou aux autres hydrolases présentes dans l'homogénat. L'expérience a été répétée en ajoutant dans le milieu URB-597 (**8**), un inhibiteur de référence non réversible et non sélectif (Figure 7). Nous avons montré qu'en présence d'URB597 le cycle β -lactame n'a pas été ouvert. Finalement, une dernière expérience

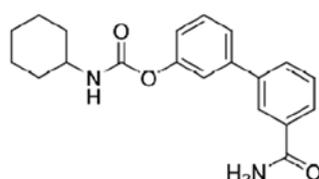
consistant à remplacer URB-597 par PF-750, un inhibiteur irréversible hautement sélectif de la FAAH (**9**) a été réalisée. Dans ce cas, le β -lactame a été observé majoritairement sous forme ouverte, ce qui indique que ce sont les autres hydrolases qui clivent le cycle β -lactamique. Ces expériences, combinées à celles de réversibilité, permettent de conclure que les β -lactames sont dégradés par les hydrolases mais pas par la FAAH. Cela suggère donc que le mode d'action de ces inhibiteurs sur la FAAH n'est pas basé sur l'ouverture du noyau β -lactamique, contrairement au mécanisme impliqué dans l'inhibition des *penicillin binding proteins* (PBPs) par les β -lactames. Ce résultat est intéressant car il est en bonne adéquation avec le mode d'action réversible suggéré par les tests de dilution rapide (voir point 2.3).

2.5. Etude de docking

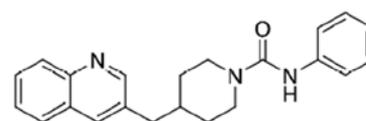
Afin de mieux comprendre le mécanisme d'inhibition de la FAAH par les β -lactames **6** et les interactions de ceux-ci avec la cavité enzymatique, nous avons entrepris une étude de modélisation moléculaire (*docking*). La structure 3D de la FAAH humaine n'ayant pas encore pu être déterminée par analyse de diffraction des rayons X, nous avons travaillé sur base de la structure publiée pour la FAAH du rat humanisée [16]. Nos études nous ont tout d'abord révélé l'importance de la présence d'une ou deux molécules d'eau proches de la triade catalytique dans le complexe inhibiteur/enzyme [15]. Les modèles ainsi développés ont conduit à l'identification de nouveaux modes de liaison des inhibiteurs. En particulier, il a été montré que le groupement phényle du *lead* se plaçait dans une poche composée de trois résidus phénylalanine (Phe338, Phe381, Phe192), appelée «phenyl



17, IC₅₀ = 8 nM



8, URB-597, IC₅₀ = 4,6 nM



9, PF-750, IC₅₀ = 33 nM

Figure 7. Composés testés par analyse HPLC/MS

pocket» (Figure 8). Le groupement méthyle a également été montré pour se loger dans une poche hydrophobe de la cavité enzymatique. En ce qui concerne les fonctions carbonyles de l'imide, leur conjugaison avec la paire libre de l'azote (qui est plan) les force à être dans le même plan mais deux conformations sont néanmoins possibles, les deux groupes peuvent être en *syn* ou en *anti*, cette dernière conformation étant intrinsèquement plus stable. Cependant, nos études indiquent que la conformation *syn* est favorisée dans la poche catalytique car elle permet une stabilisation par ponts hydrogènes entre les deux carbonyles et les résidus sérine et thréonine de la triade catalytique [16].

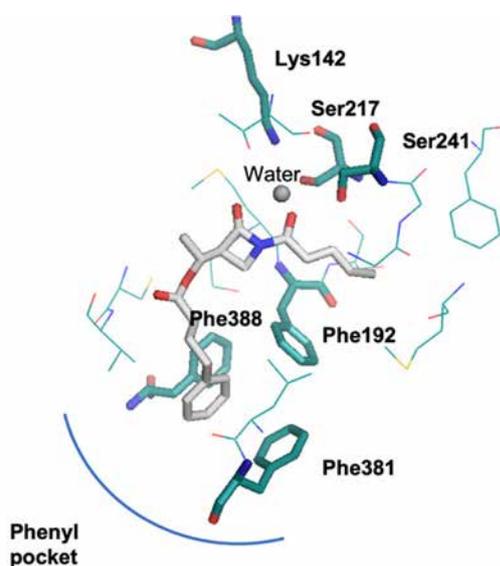


Figure 8. Étude de docking réalisée sur le composé lead. Les hydrogènes ne sont pas représentés pour plus de clarté. Les acides aminés sont représentés en turquoise et le composé lead en blanc.

3. Conclusions et perspectives

Nos études d'inhibition de la FAAH par des composés β -lactamiques nous ont permis de dégager un composé *lead* (**6h**). Celui-ci possède un IC_{50} de l'ordre de 5 nM. Ce composé peut être obtenu à partir de l'acétate de (2R,3R)-3-((R)-1-((tert-butyldiméthylsilyl)oxy)éthyl)-4-oxoazétidin-2-yle avec un rendement global de 38 %. Une étude pharmacologique de ce *lead* a permis de montrer qu'il s'agissait d'un inhibiteur réversible de la FAAH. Il a également été démontré que les deux fonctions carbonyle de l'imide sont impliquées dans les interactions inhibiteur-enzyme. Une étude HPLC-MS a

également permis de conclure que le cycle n'est pas hydrolysé lors de l'inhibition, ce qui suggère que l'inhibiteur interagit avec l'enzyme *via* des interactions non-covalentes. Les études de *docking* nous indiquent que l'interaction enzyme-inhibiteur nécessite une conformation *syn* entre les deux carbonyles de la fonction imide pour permettre la formation de ponts hydrogène entre ces derniers et des résidus sérine et thréonine présents dans la poche catalytique de l'enzyme. Elles suggèrent également que le groupement méthyle au pied de la fonction ester est important pour l'interaction avec l'enzyme.

Dans de futurs travaux, il serait utile de synthétiser des bicycles afin d'empêcher la rotation autour de la liaison N-CO et ainsi obtenir les deux carbonyles de la fonction imide bloqués en *syn* l'un par rapport à l'autre. Il serait également intéressant de préparer le diastéréoisomère (*S,S*) du *lead* afin d'étudier l'importance de la stéréochimie du centre asymétrique portant le groupement méthyle.

Références

- [1] Y. Gaoni, R. Mechoulam, *Journal of the American Chemical Society* **1964**, *86*, 1646-1647.
- [2] D. M. Lambert, C. J. Fowler, *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *48*, 5059-5087.
- [3] E. Russo, G. W. Guy, *Medical Hypotheses* **2006**, *66*, 234-246.
- [4] H. Isbell, C. W. Gorodetzky, D. Jasinski, U. Claussen, F. v. Spulak, F. Korte, *Psychopharmacologia* **1967**, *11*, 184-188.
- [5] A. C. Howlett, *Pharmacological Reviews* **2002**, *54*, 161-202.
- [6] S. M. Stout, N. M. Cimino, *Drug Metab Rev* **2014**, *46*, 86-95.
- [7] *Pharmacology of Neurotransmitter Release*, **2008**.
- [8] Dans le cas du 2-AG, une forte augmentation de sa concentration conduit cependant à des effets « psychotropes-like ».
- [9] M. Feledziak, Université catholique de Louvain **2012**.
- [10] G. Labar, C. Michaux, *Chemistry & Biodiversity* **2007**, *4*, 1882-1902.
- [11] M. Feledziak, C. Michaux, A. Urbach, G. Labar, G. G. Muccioli, D. M. Lambert, J. Marchand-Brynaert, *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *52*, 7054-7068.
- [12] A. Minkkila, S. M. Saario, H. Kasanen, J. Leppanen, A. Poso, T. Nevalainen, *J Med Chem* **2008**, *51*, 7057-7060.
- [13] R. K. P. Tripathi, *Eur J Med Chem* **2019**, *188*, 111953.
- [14] M. Feledziak, G. G. Muccioli, D. M. Lambert, J. Marchand-Brynaert, *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54*, 6812-6823.
- [15] M. Feledziak, C. Michaux, D. M. Lambert, J. Marchand-Brynaert, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *60*, 101-111.
- [16] J. Caruano, M. Feledziak, G. Labar, C. Michaux, E. A. Perpète, G. G. Muccioli, R. Robiette, J. Marchand-Brynaert, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2014**, *29*, 654-662.

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

il vous suffit de verser au compte BNP Paribas Fortis : BE60 2100 4208 0470
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**