

CHIMIE NOUVELLE

LA REVUE DE CONTACT DE LA SOCIÉTÉ ROYALE DE CHIMIE

40^{ème} année - juin 2022



CN 139

Catalyse Enzymatique

- Préparation de catalyseurs hybrides
chémo-enzymatiques par atomisation** 1
V. SMEETS, M. VANDER VERREN, D.P. DEBECKER

Didactique de la cristallogénèse

- Croissance de cristaux d'édulcorants :
bien plus qu'une initiation à la cristallogénèse**
Kristalgroei van zoetstoffen: meer dan een inleiding
tot kristallogénese 11
J. WOUTERS, L. VAN MEERVELT

Nouvelles des Universités

- Guillaume Berionni awarded an ERC Consolidator Grant
for his project B-YOND** 27
- Anne-Sophie Duwez awarded
an ERC Advanced Grant for her project
Chemistry under Force** 30

Directeurs de rédaction

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

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

Infographisme

emmanuel@norproduction.eu

Comité de rédaction

Kristin Bartik, ULB
Nicolas Blanchard, Université de Haute-Alsace-Université
de Strasbourg
Sophie Carencio, Sorbonne Université, Paris
Frédéric Castet, Université de Bordeaux
André Colas, Dow Corning
Damien Debecker, UCLouvain
Karolien De Wael, UAntwerpen
Philippe Dubois, UMONS
Anne-Sophie Duwez, ULiège
Gwilherm Evano, ULB
Danielle Fauque, Université de Paris Sud
Stéphane Gérard, Faculté de Pharmacie, Reims
Bernard Joris, ULiège
Sophie Laurent, UMONS
Tatjana Parac-Vogt, KU Leuven
Raphaël Robiette, UCLouvain
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.be
Fortis : BE60 2100 4208 0470

Comité directeur

Conseil de gestion

Président	A.-S. Duwez, ULiège	asduwez@uliege.be
Président sortant	L. Provins, UCB	laurent.provins@ucb.com
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

Divisions

Chimie Médicinale	L. Provins, UCB	laurent.provins@ucb.com
Jeunes Chimistes	M. Neumann, UNamur	myriam.neumann@unamur.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	G. Evano, ULB	Gwilherm.Evano@ulb.be
Louvain-la-Neuve	B. Elias, UCLouvain	benjamin.elias@uclouvain.be
Mons	P. Gerbaux, UMONS	pascal.gerbaux@umons.ac.be
Liège	A. S. Duwez, ULiège	asduwez@ulb.ac.be
Namur	B. Champagne, UNamur	benoit.champagne@unamur.be

Membres protecteurs de la SRC

ALLNEX
CERTECH
DOW CORNING
EXXONMOBIL CHEMICAL
LHOIST
SOLVAY
TOTALENERGIES
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

ISSN 0771-730X

Valentin SMEETS, Margot VANDER VERREN,
Damien P. DEBECKER*

Université catholique de Louvain (UCLouvain),
Institute of Condensed Matter and Nanosciences (IMCN),
Place Louis Pasteur, 1, box L4.01.09,
1348 Louvain-La-Neuve, Belgium.
damien.debecker@uclouvain.be

Préparation de catalyseurs hybrides chémo-enzymatiques par atomisation

Résumé

L'intérêt de combiner des catalyseurs chimiques (artificiels) et des enzymes apparait de plus en plus clairement, en particulier dans le contexte du développement de procédés plus efficaces, intensifiés, et durable. La fabrication de catalyseurs solides hétérogènes hybrides (chémo-enzymatiques) doit permettre de tirer parti des avantages offerts par les deux partenaires de ces catalyseurs bifonctionnels. Pour contourner la difficulté à intégrer des catalyseurs solides cristallins et microporeux (comme les zéolithes) avec les enzymes dans un même matériau, nous présentons deux voies d'assemblage physique basés sur l'atomisation (ou spray drying). Dans la méthode indirecte, des nanocristaux de zéolithe (le titanosilicate « TS-1 ») sont agrégés par spray drying pour former des sphères creuses dans lesquelles sont ensuite piégées les enzymes (glucose oxydase ou « GOx ») sous forme d'agrégats réticulés. Dans la méthode directe, une solution de complexes « enzymes-polyélectrolytes » est intégrée à la suspension de nanocristaux de TS-1 et le mélange est séché par spray pour forcer l'assemblage de l'hybride. Ces deux méthodes aboutissent à des matériaux bifonctionnels qui permettent de réaliser des réactions en cascade, comme démontré ici pour l'époxydation de

l'alcool allylique (chémo-catalyse sur la TS-1) alimentée par le peroxyde d'hydrogène produit in situ (biocatalyse par la GOx).

1. Introduction

Alors que la catalyse est historiquement divisée en trois sous-catégories – homogène, hétérogène, et enzymatique, il apparait maintenant essentiel de tirer parti des avantages et forces que chacune de ces catalyses offre afin de développer des procédés de synthèse plus respectueux de l'environnement [1]. Plus de 85% des produits chimiques sont actuellement produits à l'aide de catalyseurs hétérogènes ou homogènes et, bien que ces deux types de catalyse permettent d'atteindre des hauts niveaux de performance en termes de sélectivité et rendement dans un large spectre d'applications, la catalyse hétérogène se démarque de par sa robustesse (*i.e.* la capacité de travailler à haute température et haute pression, la recyclabilité, etc) [2, 3]. Elle est effectivement avantageusement utilisée dans l'industrie puisque les catalyseurs hétérogènes permettent de travailler de manière continue et sont facilement récupérables (et réutilisables) après réaction, ce qui permet de réduire les coûts de production [4].

Les enzymes, utilisées en biocatalyse, offrent également de nombreux avantages puisqu'elles permettent de produire des composés à haute valeur ajoutée dans des conditions de réactions douces (basse température, milieux aqueux, pression atmosphérique) avec une grande sélectivité et spécificité [5]. Cependant, travailler avec des enzymes à l'échelle industrielle peut s'avérer complexe car ces dernières souffrent d'une faible stabilité. Les enzymes, ordonnées en structures primaire, secondaire et tertiaire (voire dans certains cas quaternaire), peuvent en effet être dénaturées une fois que leur structure tertiaire (ou quaternaire) est altérée. La conséquence directe de la dénaturation est une perte de l'activité enzymatique [6, 7]. Ce phénomène est observé lorsque l'enzyme est soumise à des stress extérieurs tels qu'une température élevée, l'agitation mécanique, la présence d'un composé chimique dénaturant, un pH extrême, etc. Le risque de dénaturation durant la réaction ainsi que la difficulté de séparer l'enzyme du milieu réactionnel en fin de réaction peuvent engendrer des coûts d'utilisation élevés pour les procédés industriels.

Une solution pour pallier ces problèmes est d'immobiliser l'enzyme sur un support solide afin de créer un système hétérogène [8]. En effet, l'immobilisation sur un support solide (par adsorption, ancrage covalent ou encapsulation par exemple) permet dans un grand nombre de cas de stabiliser l'enzyme contre les conditions de la réaction tout en facilitant sa récupération en fin de réaction [9]. De plus, l'immobilisation permet d'envisager des procédés continus, par exemple en réacteur à lit fixe [10]. Dans l'optique de tirer davantage profit de l'immobilisation d'une enzyme sur un support, il est envisageable d'utiliser un catalyseur hétérogène comme support plutôt qu'un support inerte. Le catalyseur obtenu, qualifié de catalyseur hybride, combine alors les avantages et activités des deux partenaires – enzyme et catalyseur inorganique – sur un seul et même solide. Un tel catalyseur bifonctionnel offre des perspectives attrayantes pour effectuer des réactions chémo-enzymatiques en cascade au sein d'un même milieu réactionnel [11]. Dans

de tel système, le produit de la première réaction est utilisé comme substrat pour la seconde réaction. Actuellement, bien que l'intérêt pour les systèmes catalytiques hybrides chémo-enzymatiques s'intensifie, seuls quelques exemples de ce type de combinaisons existent dans la littérature [12-14].

Parmi celles-ci, une combinaison enzyme-zéolithe a été investiguée par le groupe de recherche de Grunwaldt afin de réaliser des réactions d'époxydation [15, 16]. Cette réaction d'oxydation sélective à haut intérêt industriel permet de produire des intermédiaires réactifs pouvant ensuite être transformés en résines, plastiques, revêtements et autres produits à haute valeur ajoutée [17]. Parmi les oxydants les plus couramment utilisés, le peroxyde d'hydrogène est actuellement l'un des plus intéressants puisqu'il est considéré comme un oxydant « vert » [18, 19]. En effet, le seul sous-produit formé en travaillant avec H_2O_2 comme oxydant est l'eau. Néanmoins, bien que l'utilisation de H_2O_2 s'inscrive dans le cadre des « principes de la chimie verte », les peroxydes sont généralement instables et corrosifs, ce qui peut entraîner des risques en matière de sécurité lors du transport, de la manutention, et du stockage. Pour cette raison, le peroxyde d'hydrogène est généralement transporté sous forme de solutions aqueuses diluées, ce qui entraîne une augmentation des coûts de transport. Additionné à cela, le procédé de production du H_2O_2 (procédé à l'antraquinone) est relativement polluant et entraîne d'importants coûts énergétiques [19].

Les problèmes engendrés par l'utilisation du peroxyde d'hydrogène peuvent être évités en envisageant de produire celui-ci *in situ* à l'aide d'une enzyme de type oxydase [20]. En 2010, Grunwaldt *et al.* [16] ont proposé de coupler la glucose oxydase (GOx), une enzyme produisant de la D-glucono- δ -lactone par oxydation de glucose en présence d'oxygène et formant du peroxyde d'hydrogène comme co-produit, avec la zéolithe TS-1 (Schéma 1). Cette zéolithe offre en effet de très bonnes performances pour la transformation d'oléfines en époxydes en présence de H_2O_2 [20, 21]. Elle est ainsi

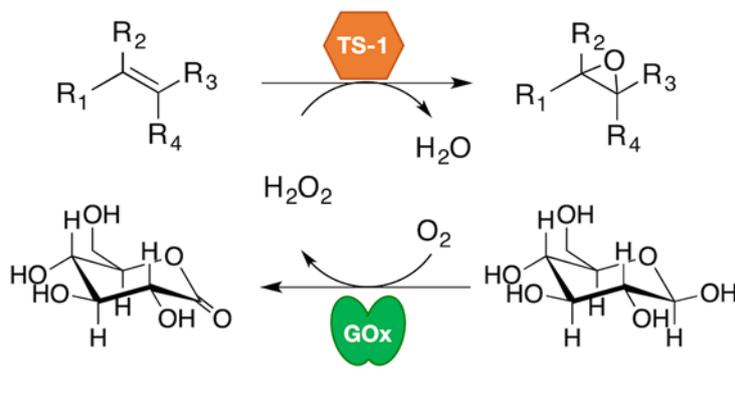


Schéma 1. Réaction d'époxydation chémo-enzymatique résultant du couplage de la glucose oxydase (GOx) et de la zéolithe TS-1.

notamment utilisée à l'échelle industrielle par BASF pour la production de l'oxyde de propylène. Dans le cas de la réaction en cascade, le peroxyde d'hydrogène utilisé comme oxydant dans la réaction d'époxydation est produit par l'enzyme, ce qui permet d'avoir une production contrôlée et *in situ* de l'oxydant, évitant ainsi les problèmes inhérents à la production centralisée de ce dernier (voir ci-dessus).

2. Du défi de coupler une enzyme et une zéolithe

Bien que l'étude menée par Grunwaldt *et al.* sur l'époxydation chémo-enzymatique des oléfines ait montré des résultats encourageants pour la production de glycidol au départ d'alcool allylique dans un milieu contenant le TS-1 et la glucose oxydase en solution (jusqu'à environ 16% de conversion de l'alcool allylique avec une sélectivité de 23% pour l'époxyde), la production d'époxyde a chuté de façon importante lorsque l'enzyme a été immobilisée sur le TS-1 *via* un ancrage covalent (greffage en présence de 3-aminopropyltriéthoxysilane [APTES] et glutaraldéhyde) [16]. Ce résultat décevant découle d'une série de limitations pour la combinaison d'une enzyme et d'une zéolithe (ainsi que tout autre solide aux propriétés structurales et texturales similaires) au sein d'un même solide. Durant la préparation, la microporosité du réseau zéolithique (0,55 nm dans le cas de la TS-1) limite le greffage de l'enzyme à la surface

externe, ce qui contribue à restreindre le contenu (et donc l'activité) enzymatique ainsi qu'à exposer l'enzyme immobilisée au milieu réactionnel où les contraintes mécaniques sont susceptibles d'affecter sa stabilité. Par ailleurs, dans le cas de la glucose oxydase, une limitation supplémentaire est la désactivation de l'enzyme par le peroxyde d'hydrogène lui-même (inhibition réversible à l'échelle du site actif et désactivation irréversible par réaction au niveau de la chaîne peptidique) [22, 23]. Cette dernière limitation nécessite un contrôle fin de la localisation des sites actifs afin d'éviter l'accumulation de H₂O₂.

3. Vers une nouvelle stratégie de couplage enzyme-zéolithe

Afin de réduire la dépendance aux propriétés physico-chimiques de la zéolithe et ainsi de mieux contrôler le contenu enzymatique au sein du solide, nous avons dans un premier temps décidé de travailler sur la formation d'agrégats enzyme-zéolithe par atomisation (Schéma 2). Cette approche consiste à mélanger deux flux constitués d'une suspension liquide (contenant les précurseurs) et d'un gaz comprimé qui s'expande au niveau de la buse, générant un spray composé de fines gouttelettes de la suspension liquide qui, sous l'effet d'un gradient de température, vont sécher rapidement. Du fait de ses nombreux avantages en termes de productivité et de facilité de mise en œuvre, cette technique de séchage en spray (« Spray-drying ») est

couramment utilisée dans l'industrie chimique, pharmaceutique, et alimentaire afin d'obtenir des poudres [24, 25]. Au niveau des molécules biologiques, le séchage en spray est couramment utilisé pour la fabrication de microparticules à base de protéines tel que le collagène [26]. En revanche, très peu d'exemples ont été répertoriés concernant l'atomisation d'enzymes pour lesquels la préservation des structures tertiaires et quaternaires lors du séchage est essentielle au maintien de l'activité [27]. Au niveau des zéolithes, le procédé d'atomisation a notamment été exploité afin de créer des microsphères à porosité hiérarchisée formées par assemblage de nano-cristaux de zéolithe [28]. En effet, bien que les nano-cristaux de zéolithe soient très actifs, en pratique leur manipulation est compliquée. L'assemblage en microsphères permet de les manipuler aisément (filtration, centrifugation, réutilisation, disposition en réacteur continu à lit fixe, etc.) Par ailleurs, l'ajout d'une petite quantité de précurseur de silice permet de renforcer la rigidité de la structure en générant *in situ* un agent liant (« binder ») par chimie sol-gel [29, 30], ce qui permet d'accroître la résistance du matériau aux contraintes mécaniques.

Inspirés par les travaux précités sur l'atomisation de protéines d'une part, et de nano-zéolithes d'autre part, nous avons décidé dans une première approche d'exploiter l'atomisation afin

d'incorporer – en une étape – la glucose oxydase sous sa forme libre à des microsphères zéolithiques poreuses formées par l'agrégation de cristaux de TS-1. Un précurseur de silice a été ajouté en faible proportion (10 % en volume) comme agent liant entre les cristaux de zéolithes. Ce mélange est atomisé et séché à basse température (50°C) afin de réduire les risques de dénaturation de l'enzyme tout en garantissant l'agrégation des cristaux de zéolithes et l'intégration des enzymes dans le matériau. Bien que permettant d'incorporer avec succès l'enzyme au solide, cette approche ne donne que des résultats médiocres en ce qui concerne la préservation de l'activité enzymatique (2% d'activité résiduelle, voir Figure 2). Comme attendu, l'exposition de l'enzyme libre aux conditions de l'atomisation (évaporation rapide du solvant, hautes températures, forces de cisaillement) a provoqué la désactivation de cette dernière. Ce résultat démontre l'importance de développer des stratégies qui permettent de maintenir l'activité de l'enzyme durant la préparation. Ci-dessous, nous décrivons deux méthodes dites « directe » [31] et « indirecte » [32] pour la préparation de catalyseurs hybrides par atomisation (Schéma 3).

3.1. Méthode « indirecte »

Dans cette approche, une sphère zéolithique creuse est obtenue par atomisation et utilisée

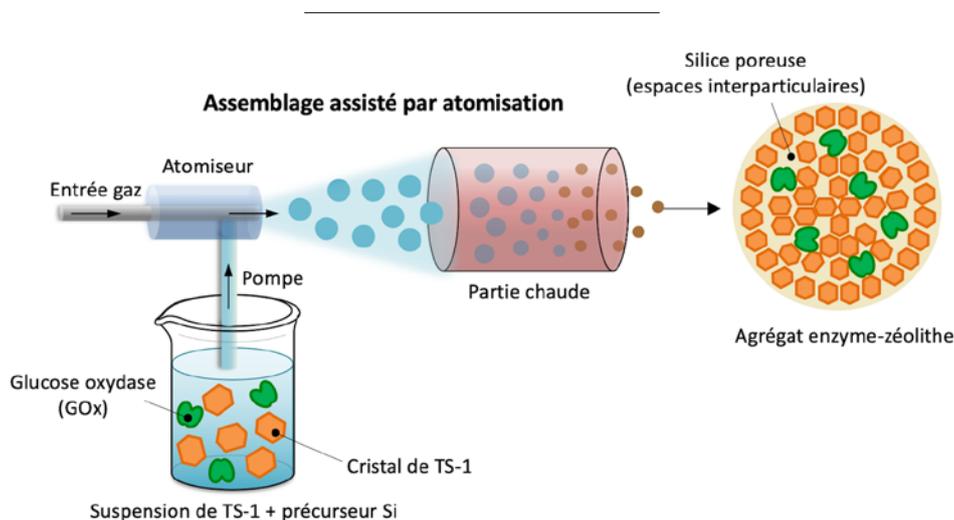


Schéma 2. Formation d'agrégats enzyme-zéolithe par atomisation à l'aide d'un appareil de séchage en spray.

comme hôte pour l'enzyme qui est agrégée *in situ* afin d'éviter son lessivage du solide (Schéma 3A). Cette méthode en deux étapes requiert l'utilisation de milieux de synthèse distincts afin de contrôler d'une part la morphologie et la porosité du solide inorganique, et d'autre part la localisation de l'enzyme dans le solide. Ce système de compartimentalisation entre l'enzyme et la zéolithe se distingue donc de l'approche « directe » dans laquelle des complexes enzymatiques sont directement distribués de façon homogène au sein de l'agrégat de zéolithes formé par atomisation (voir Section 3.2).

3.1.1. Synthèse du solide inorganique

Dans un premier temps, des sphères zéolithiques creuses ont été obtenues au départ d'une suspension de nano-cristaux de zéolithes TS-1

[33] à laquelle a été ajouté un précurseur de silice faisant office d'agent liant entre les cristaux de TS-1. Des agents porogènes (le surfactant F127 et l'hydroxyde de tétrapropylammonium, TPAOH) sont également incorporés dans la silice amorphe afin d'y ménager une porosité (*ca.* 10–20 nm, voir Figure 1) [34] et rendre la cavité centrale accessible aux enzymes (6,0 x 5,2 x 7,7 nm) [35]. Ces derniers assurent également un accès aux sites actifs des zéolithes des microsphères.

Ce mélange a été atomisé à basse température (80°C) afin de favoriser une morphologie sphérique des particules, et le solide ainsi formé et séché a ensuite été calciné à haute température (550°C pendant 5h) afin d'éliminer les agents porogènes et de révéler ainsi la porosité du matériau. Les paramètres utilisés lors de l'atomisation ont été choisis afin de favoriser

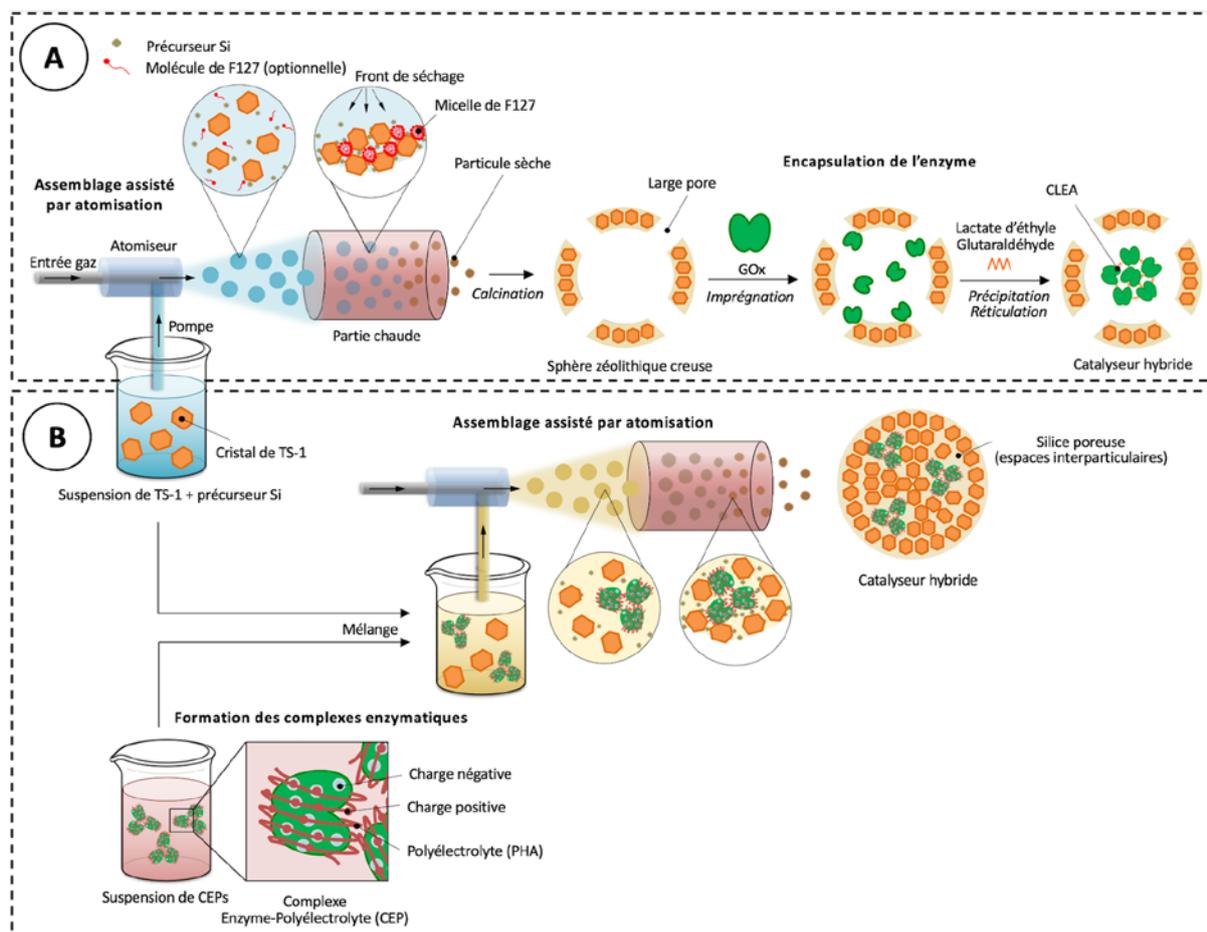


Schéma 3. Développement de nouveaux catalyseurs hybrides par atomisation. (A) = méthode « indirecte », (B) = méthode « directe ».

la formation de particules creuses, ce qui nous a permis d'obtenir des sphères à porosité hiérarchisée constituée d'une cavité centrale macroporeuse (*ca.* 0,4–1 mm) et d'une croute mésoporeuse (10–20 nm) formée par l'agrégation des particules de zéolithes microporeuses liés par une phase de silice amorphe mésoporeuse (Figure 1). Le volume poreux total de ces particules est de $1,3 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ pour une surface spécifique externe de $320 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$. En comparaison, les nanocristaux de TS-1 présentent un volume poreux de $0,43 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ (dont $0,28 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ associé au volume interparticulaire) et une surface spécifique externe de $130 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$. L'activité intrinsèque des zéolithes TS-1 en époxydation a été préservée après atomisation, indiquant que le procédé n'a pas affecté la structure de la zéolithe ainsi que l'accessibilité des sites actifs.

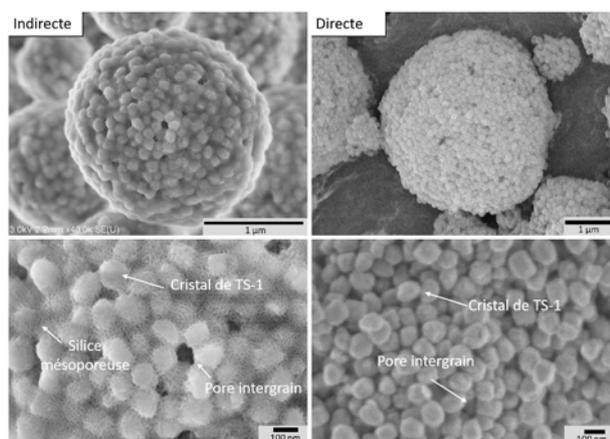


Figure 1. Images obtenues par microscopie électronique à balayage des catalyseurs hybrides synthétisés par les méthodes « indirecte » (gauche) et « directe » (droite).

3.1.2. Encapsulation de l'enzyme

Dans un second temps, le solide inorganique (microsphères creuses) a été mis en suspension dans une solution enzymatique dont la concentration a été ajustée afin de satisfaire à un contenu théorique de 50 mg d'enzyme par gramme de matériau. Une fois le solide imprégné, l'excès de solution enzymatique a été retiré par centrifugation et un agent précipitant, le lactate d'éthyle, a été ajouté au solide afin d'entraîner la précipitation des enzymes dès lors encapsulées dans le solide inorganique. L'ajout consécutif d'un agent réticulant, le glutaraldéhyde, à la

suspension a ensuite permis d'unir les enzymes précipitées par un lien covalent, formant ainsi des agrégats enzymatiques dénommés « CLEAs » (« Cross-Linked Enzyme Aggregates ») [36, 37]. Le matériau hybride ainsi obtenu a ensuite été lavé à l'eau distillée et remis en suspension aqueuse. Le contenu en enzyme mesuré expérimentalement par ATG est de 37 mg g^{-1} , soit environ 75% du contenu nominal. Le contenu final en enzyme étant dépendant du volume poreux des sphères zéolithiques, celui-ci peut aisément être ajusté en modifiant la concentration en enzymes dans le milieu d'imprégnation. L'activité de l'enzyme immobilisée est inférieure à celle de l'enzyme libre (Figure 2), ce qui est le résultat de la réticulation des enzymes qui peut entraver l'accès à certains sites actifs. Néanmoins, une étude de la stabilité thermique réalisée sur l'enzyme libre et encapsulée dans les microsphères creuses a montré que l'enzyme encapsulée résiste mieux à une augmentation de température de 25°C à 45°C que l'enzyme libre. Ceci pourrait être un atout majeur pour la survie des enzymes en conditions réactionnelles. Aucun lessivage de l'enzyme n'a par ailleurs été observé sur le catalyseur hybride.

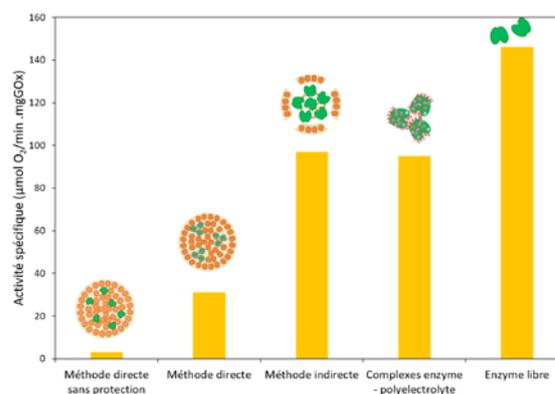


Figure 2. Activité enzymatique de la glucose oxydase dans les différents hybrides de ce travail, ainsi que sous sa forme complexée et libre. Conditions expérimentales : $T = 45^\circ\text{C}$, $\text{pH} = 6,0$, $[\text{Glucose}] = 200 \text{ mM}$, $[\text{O}_2] = 0,8 \text{ mM}$. La mesure de l'activité enzymatique de l'hybride synthétisé par méthode directe est entachée d'une erreur relative de $\pm 5,5\%$ ($n = 3$). Nous considérons que cette erreur relative est similaire pour les autres mesures.

3.2. Méthode « directe »

Dans cette deuxième approche, la synthèse du catalyseur hybride est réalisée par le spray drying directement à partir d'une suspension contenant

à la fois les nanocristaux de zéolithe et l'enzyme (Schéma 3B). Pour éviter la désactivation complète de l'enzyme dans le spray, celle-ci est préalablement stabilisée via la formation de complexes enzyme–polyélectrolyte. Les sphères formées par la méthode directe sont donc le résultat de l'agrégation des nanocristaux de zéolithes en présence des complexes enzymatiques qui sont distribués de manière homogène dans l'agrégat.

3.2.1. Préparation de la suspension de complexes enzyme-polyélectrolyte

Dans un premier temps, une suspension de complexes enzyme–polyélectrolyte a été obtenue en mélangeant une solution enzymatique de glucose oxydase et une solution de poly(hydrochlorure d'allylamine) (PAH). La formation des complexes enzymatiques est spontanée et repose sur les forces électrostatiques et les forces de Van der Waals présentes entre la surface de l'enzyme, chargée négativement, et le PAH portant plusieurs charges positives par molécule [38]. Les quantités de chacun des constituants de la suspension ont au préalable été optimisées afin de s'assurer que toutes les enzymes présentes en solution sont complexées par le polyélectrolyte (ratio de charge (+) / (-) = 6.6). Les complexes ainsi obtenus ont une taille moyenne de 1 μm . L'activité enzymatique résiduelle dans les complexes atteint 65% de celle obtenue avec l'enzyme libre (Figure 2). Cette diminution d'activité est probablement le résultat de limitations diffusionnelles au sein des complexes, ou de la création d'un micro-environnement qui diffère du reste de la solution. En particulier, le pH peut être modifié localement au sein du complexe [39, 40]. Une stabilisation de l'activité enzymatique est d'ailleurs observée sur la fenêtre de pH 6–7 pour les complexes, alors que dans le cas de l'enzyme libre, l'activité chute rapidement quand le pH dépasse 6. La stabilité thermique de l'enzyme dans les complexes reste quant à elle identique à celle de l'enzyme libre.

3.2.2. Synthèse du catalyseur hybride

Dans un second temps, la suspension de complexes enzyme–polyélectrolyte a été mélangée à une suspension de zéolithes TS-1

contenant un précurseur de silice (10 % en volume). La concentration de complexes enzyme–polyélectrolyte dans le milieu de synthèse a été ajustée afin d'obtenir un contenu théorique en enzymes de 45 mg g^{-1} dans le matériau final. Le séchage par atomisation, réalisé également à 50°C, a induit l'agrégation des cristaux de zéolithes et des complexes enzymatiques en particules de taille comprise entre 0,8 et 5 μm . Le volume poreux total de ces particules est de 0,3 $\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$ pour une surface spécifique externe de 125 $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$. Contrairement aux microsphères obtenues par la méthode indirecte les particules synthétisées dans cette section ne sont pas creuses. La porosité est issue exclusivement des espaces interparticulaires (Figure 1). L'activité intrinsèque initiale des zéolithes en époxydation est réduite de moitié dans le matériau hybride.

A l'inverse de la méthode indirecte, il n'est pas possible de prédire la localisation des complexes enzymatiques au sein des agrégats zéolithiques. L'hypothèse la plus probable est qu'ils sont distribués de manière homogène dans les agrégats. L'incorporation des complexes enzymatiques dans le matériau a été vérifiée par ATG. L'immobilisation par cette méthode permet d'incorporer la totalité des EPCs avec un contenu en matière organique de 53 mg g^{-1} (vs. 50 mg g^{-1} en théorie). L'activité des complexes enzymatiques dans le matériau hybride s'élève quant à elle à 35 U mg^{-1} , ce qui équivaut à une activité enzymatique résiduelle de 33% comparée à celle des complexes (Figure 2). Cette fois encore, aucun lessivage de l'enzyme n'a été observé dans ce matériau.

4. Évaluation des performances des catalyseurs hybrides pour l'époxydation chémo-enzymatique de l'alcool allylique

Afin d'évaluer les performances des catalyseurs hybrides, nous avons utilisé comme réaction modèle l'époxydation de l'alcool allylique avec production biocatalytique et *in situ* de H_2O_2 au départ de glucose et d'oxygène. Pour ce type de réaction en cascade, l'introduction de TS-1 seul n'induit aucune activité du fait de l'absence de

H_2O_2 . *A contrario*, l'utilisation de la zéolithe couplée à la glucose oxydase permet d'induire une catalyse en tandem où le produit de la première réaction catalytique – dans ce cas l'oxydation du glucose par l'enzyme avec co-production de H_2O_2 – est utilisé comme substrat pour la seconde réaction – ici l'époxydation de l'alcool allylique en présence de H_2O_2 et catalysée par la zéolithe (Figure 3, voir aussi Schéma 1).

Une étude préliminaire des conditions expérimentales sur les deux partenaires catalytiques a été réalisée afin de définir une fenêtre opératoire commune. Par ailleurs, afin de pallier la consommation d'oxygène par l'enzyme, un système de boucle de régénération composé d'une pompe et d'une membrane perméable à l'oxygène a été mis en place. En outre, un titrage en continu de l'acide gluconique produit par l'enzyme a été prévu afin de prévenir une acidification du milieu et ainsi de maintenir le pH à une valeur constante. Dans ces conditions opératoires optimisées, les deux catalyseurs hybrides ont été testés individuellement, en suivant les concentrations en glucose (Figure 3a), H_2O_2 (Figure 3b), et époxyde (glycidol, Figure 3c).

Comme le montre la Figure 3, une production d'époxyde *via* la réaction en cascade a été observée pour les deux catalyseurs hybrides (conversion de glucose allant de 34 à 50% et sélectivité pour l'époxyde comprise entre 66 et 69% après 24h de réaction). Par ailleurs, des comportements distincts ont été observés sur les deux matériaux. D'une part, le catalyseur obtenu par la méthode « indirecte » montre une productivité initiale en époxyde plus importante associée à une grande vitesse de consommation du glucose. D'autre part, ce même catalyseur semble se désactiver plus rapidement que son homologue obtenu par la méthode « directe », comme en témoigne la décroissance rapide de la concentration en H_2O_2 après 1h ainsi que la diminution de la vitesse de production de l'époxyde au-delà de 2h. Au final, c'est le catalyseur obtenu par la méthode « directe » qui montre une production en époxyde supérieure au terme de la réaction (24h). A ce moment, la concentration en H_2O_2 n'est pas nulle, indiquant par ailleurs que l'enzyme est toujours active. A l'inverse, le catalyseur obtenu par la méthode « indirecte » semble ne plus présenter d'activité enzymatique au terme de la réaction, indiquant une inactivation de l'enzyme dans ce matériau.

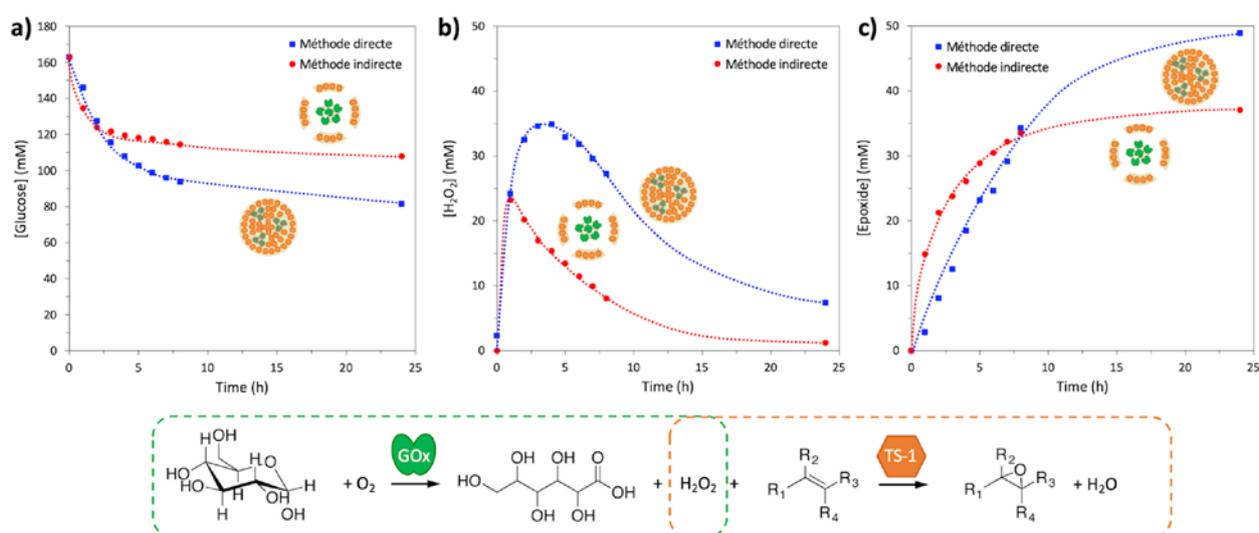


Figure 3. Époxydation chémo-enzymatique de l'alcool allylique en présence des catalyseurs hybrides obtenus par atomisation. a) Évolution de la concentration en glucose, b) évolution de la concentration en H_2O_2 , c) évolution de la concentration en époxyde (glycidol). Conditions expérimentales : $T = 45^\circ C$, $[Glucose] = 0,16 M$, $[CATA] = 5 g.l^{-1}$, $[alco\grave{o}l\ allylique] = 0,9 M$, temps de réaction = 24 h.

Le peroxyde d'hydrogène est connu pour désactiver l'enzyme de façon irréversible du fait de sa réactivité à l'encontre de certains résidus de l'enzyme. La différence de comportement entre les deux catalyseurs hybrides semble indiquer que la distribution spatiale des espèces catalytiques a un effet sur la stabilité de l'enzyme. Plus que l'association des deux partenaires catalytiques, la proximité entre les sites actifs semble favoriser la stabilité de l'enzyme (par la conversion rapide du peroxyde) et donc les performances du catalyseur hybride. Cette observation nous encourage (dans les travaux de recherche en cours) à tenter de concevoir des catalyseurs hybrides avec un meilleur contrôle sur l'organisation spatiale des deux entités catalytiques pour améliorer les performances.

5. Conclusion

Dans diverses applications, il apparaît opportun de chercher à tirer parti des avantages offerts par les enzymes d'une part et de ceux offerts par les catalyseurs hétérogènes d'autre part. L'idée de développer des catalyseurs hybrides chémo-enzymatiques permet d'envisager des procédés intensifiés et potentiellement plus verts. Au-delà de l'exemple de réaction discuté ici (une oxydation sélective alimentée par du peroxyde d'hydrogène produit in situ), de nombreuses transformations chimiques pourraient être réalisées en cascade avec des productivités et des sélectivités améliorées : synthèse de molécules chirales, valorisation de composés biosourcés, etc. Cependant, certains catalyseurs hétérogènes sont peu adaptés pour former de tels hybrides avec les enzymes. En particulier, il est compliqué d'immobiliser des enzymes sur/dans des catalyseurs solides cristallins et/ou microporeux comme les zéolithes.

Dans cette contribution, nous avons montré que les méthodes d'atomisation (spray) peuvent être avantageusement utilisées pour obtenir des catalyseurs hybrides « enzyme + zéolithe ». L'avantage principal est que ces méthodes reposent sur des assemblages physiques, en lieu place des stratégies classiques d'encapsulation

dans les pores (trop petits), de simple physisorption (interactions trop faibles) ou de greffage covalent (inefficace ou dénaturant). Dans une première approche, la voie aérosol donne accès à des objets creux (microcapsules, aussi appelées microsphères) constitués de l'agrégation de nanocristaux de zéolithe, qui peuvent être utilisés comme « cargo » pour les enzymes piégées dans la cavité centrale. Cette méthode indirecte (en deux étapes) permet aisément d'adapter les proportions d'enzymes et de zéolithes. Dans une deuxième approche, il s'agit de forcer l'agrégation entre les zéolithes et les enzymes directement par le séchage de gouttelettes qui contiennent les deux espèces. Cette méthode directe nécessite la mise en place de stratégies de stabilisation de l'enzyme pour augmenter sa résistance aux conditions dénaturantes du spray. Nous montrons ici l'intérêt de la formation de complexes enzymes-polyélectrolytes pour une telle stabilisation. Les deux méthodes ont permis de mener des réactions chémo-enzymatiques en cascade.

L'organisation spatiale des deux espèces catalytiques au sein de l'hybride (mêlées intimement ou au contraire compartimentées) est un élément crucial à évaluer, optimiser, et exploiter pour mener efficacement les réactions chimiques en cascade. Ce paramètre de proximité gouverne le comportement de l'hybride en influant sur les désactivations mutuelles, le transfert rapide des intermédiaires réactionnels, etc. Les procédés aérosol sont idéalement positionnés pour générer des catalyseurs hybrides modèles qui permettront d'élucider ces phénomènes et potentiellement de préparer certains catalyseurs du futur pour l'industrie chimique.

Références

- [1] F. Rudroff, M. D. Mihovilovic, H. Gröger, R. Snajdrova, H. Iding and U. T. Bornscheuer, *Nat Catal*, 2018, **1**, 12–22.
- [2] J. N. Armor, *Catalysis Today*, 2011, **163**, 3–9.
- [3] S. T. Oyama, *Mechanisms in Homogeneous and Heterogeneous Epoxidation Catalysis*, Elsevier Science, 2011.
- [4] M. J. Climent, A. Corma and S. Iborra, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 1072–1133.
- [5] N. J. Turner, *Trends in Biotechnology*, 2003, **21**, 474–478.
- [6] M. Koizumi, H. Hirai, T. Onai, K. Inoue and M. Hirai, *J. Appl. Cryst.*, 2007, 175–178.
- [7] C. C. M. Groot and H. J. Bakker, *Journal of Physical Chemistry*, 2016, 1800–1804.
- [8] A. A. Homaci, R. Sariri, F. Vianello and R. Stevanato, *Journal of Chemical Biology*, 2013, **6**, 185–205.
- [9] S. Nisha, A. Karthick and G. Nallathambi, *Chemical Science Review and Letters*, 2012, 148–155.
- [10] L. van den Biggelaar, P. Soumillion and D. P. Debecker, *RSC Advances*, 2019, **9**, 18538–18546.
- [11] F. Dumeignil, M. Guehi, A. Gimbernat, M. Capron, N. Lopes Ferreira, R. Froidevaux, J.-S. Girardon, R. Wojcieszak, P. Dhulster and D. Delcroix, *Catalysis Science & Technology*, 2018, **00**, 1–27.
- [12] D. P. Debecker, V. Smeets, M. Van der Verren, H. Meersman Arango, M. Kinnaer and F. Devred, *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, 2020, 100437.
- [13] X. Li, X. Cao, J. Xiong and J. Ge, *Small*, 2019, 1902751.
- [14] A. Gimbernat, M. Guehl, M. Capron, N. Lopes Ferreira, R. Froidevaux, J.-S. Girardon, P. Dhulster, D. Delcroix and F. Dumeignil, *ChemCatChem*, 2017, **9**, 2080–2084.
- [15] P. N. R. Vennestrøm, C. H. Christensen, S. Pedersen, J.-D. Grunwaldt and J. M. Woodley, *ChemCatChem*, 2010, **2**, 249–258.
- [16] P. N. R. Vennestrøm, E. Taarning, C. H. Christensen, S. Pedersen, J.-D. Grunwaldt and J. M. Woodley, *ChemCatChem*, 2010, **2**, 943–945.
- [17] G. Grigoropoulou, J. H. Clark and J. A. Elings, *Green Chemistry*, 2003, **5**, 1–7.
- [18] C. Lennicke, J. Rahn, R. Lichtenfels, L. A. Wessjohann and B. Seliger, *Cell Communication and Signaling*, 2015, **13**.
- [19] J. M. Campos-Martin, G. Blanco-Brieva and J. L. G. Fierro, *Angewandte Chemie International Edition*, 2006, **45**, 6962–6984.
- [20] C. M. Wong, K. H. Wong and X. D. Chen, *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2008, **78**, 927–938.
- [21] V. Smeets, E. M. Gaigneaux and D. P. Debecker, *ChemCatChem*, 2022, **14**, DOI:10.1002/cctc.202101132.
- [22] J. Bao, K. Furumoto, M. Yoshimoto, K. Fukunaga and K. Nakao, *Biochemical Engineering Journal*, 2003, **13**, 69–72.
- [23] K. Kleppe, *Biochemistry*, 1966, **5**, 139–143.
- [24] A. Sosnik and K. P. Seremeta, *Advances in Colloid and Interface Science*, 2015, **223**, 40–54.
- [25] A. B. D. Nandiyanto and K. Okuyama, *Advanced Powder Technology*, 2011, **22**, 1–19.
- [26] M. Lama, F. M. Fernandes, A. Marcellan, J. Peltzer, M. Trouillas, S. Banzet, M. Grosbot, C. Sanchez, M. Giraud-Guille, J. Lataillade, B. Coulomb, C. Boissière and N. Nassif, *Small*, 2020, **16**, 1902224.
- [27] K. Samborska, D. Witrowa-Rajchert and A. Gonçalves, *Drying Technology*, 2005, **23**, 941–953.
- [28] M. Klumpp, L. Zeng, S. A. Al-Thabaiti, A. P. Weber and W. Schwieger, *Microporous and Mesoporous Materials*, 2016, **229**, 155–165.
- [29] G. Davies, J. Driver, A. Ward, L. Negahdar and J. McGregor, *J. Phys. Chem. C*, 2021, **125**, 22591–22602.
- [30] D. P. Debecker, S. L. Bras, C. Boissière, A. Chaumonnot and C. Sanchez, *Chem. Soc. Rev.*, 2018, **47**, 4112–4155.
- [31] M. Van der Verren, V. Smeets, A. vander Straeten, C. Dupont-Gillain and D. P. Debecker, *Nanoscale Advances*, 2021, **3**, 1646–1655.
- [32] V. Smeets, W. Baaziz, O. Ersen, E. M. Gaigneaux, C. Boissière, C. Sanchez and D. P. Debecker, *Chemical Science*, 2020, **11**, 954–961.
- [33] A. Thangaraj, M. J. Eapen, S. Sivasanker and P. Ratnasamy, *Zeolites*, 1992, **12**, 943–950.
- [34] V. Smeets, C. Boissière, C. Sanchez, E. M. Gaigneaux, E. Peeters, B. F. Sels, M. Dusselier and D. P. Debecker, *Chem. Mater.*, 2019, **31**, 1610–1619.
- [35] A. Y. Khan, S. B. Noronha and R. Bandyopadhyaya, *Biochemical Engineering Journal*, 2014, **91**, 78–85.
- [36] R. A. Sheldon and S. van Pelt, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 6223–6235.
- [37] R. Schoevaert, M. W. Wolbers, M. Golubovic, M. Ottens, A. P. G. Kieboom, F. van Rantwijk, L. A. M. van der Wielen and R. A. Sheldon, *Biotechnology and Bioengineering*, 2004, **87**, 754–762.
- [38] A. vander Straeten, A. Bratek-Skicki, L. Germain, C. D’Haese, P. Eloy, C.-A. Fustin and C. Dupont-Gillain, *Nanoscale*, 2017, **9**, 17186–17192.
- [39] L. Goldstein, Y. Levin and E. Katchalski, *Biochemistry*, 1964, **3**, 1913–1919.
- [40] Y. Zhang, Q. Wang and H. Hess, *ACS Catalysis*, 2017, **7**, 2047–2051.

Johan Wouters¹ & Luc Van Meervelt²⁽¹⁾ Université de Namur⁽²⁾ KU Leuven, BelgiumComité National belge de Cristallographie
Belgisch Nationaal Comité voor Kristallografie

johan.wouters@unamur.be - Luc.VanMeervelt@chem.kuleuven.be



Croissance de cristaux d'édulcorants : bien plus qu'une initiation à la cristallogénèse.

Kristalgroei van zoetstoffen: meer dan een inleiding tot kristallogénese.

1. Introduction

Cet article est le fruit du travail de plusieurs étudiants et chercheurs qui ont participé à l'identification de substances à cristalliser et à la mise au point de protocoles aisément transposables, dans des écoles ou à la maison. Il s'inscrit dans le désir de mieux faire connaître le domaine fascinant de la cristallisation et de la minéralogie.

1.1. Concours national de croissance cristalline

En Belgique, la première édition du concours de croissance cristalline a été organisée en 2000 à l'initiative du Comité National belge de Cristallographie. Cette compétition est destinée aux élèves du secondaire de l'ensemble des écoles belges et s'inscrit dans un mouvement international soutenu par l'union internationale de cristallographie [1]. L'objectif de cette compétition est d'éveiller les jeunes au domaine passionnant de la cristallographie tout en les initiant à une démarche expérimentale rigoureuse.

Le présent travail s'inscrit dans cette dynamique. Il dépasse le cadre du concours de cristallisation pour les écoles en proposant une activité de vulgarisation scientifique qui s'adresse potentiellement à un large public.

1. Inleiding

Dit artikel is het resultaat van het werk van verschillende studenten en onderzoekers die hebben meegewerkt aan de identificatie van de te kristalliseren stoffen en aan de ontwikkeling van protocollen die op school of thuis gemakkelijk kunnen worden uitgevoerd. Het past in het streven om het fascinerende gebied van kristallisatie en mineralogie meer bekendheid te geven.

1.1. Belgische Kristalgroeiwedstrijd

In België werd de eerste editie van de kristalgroeiwedstrijd in 2000 georganiseerd op initiatief van het Belgisch Nationaal Comité voor Kristallografie. Deze wedstrijd richt zich tot middelbare scholieren van alle Belgische scholen en maakt deel uit van een internationale beweging die wordt gesteund door de International Union of Crystallography [1]. Het doel van deze wedstrijd is jongeren warm te maken voor het fascinerende gebied van de kristallografie en hen tegelijkertijd te laten kennismaken met een rigoureuze experimentele aanpak.

Het onderhavige werk past in deze dynamiek. Het gaat verder dan het kader van de kristallisatiewedstrijd voor scholen door een populair-wetenschappelijke activiteit voor te stellen die potentieel gericht is op een groot publiek.

1.2. Choix des substances à cristalliser

Aux cours des différentes éditions du concours de cristallisation organisé par le Comité National belge de Cristallographie, plusieurs substances ont été cristallisées [2] : alun (sulfate double d'aluminium et de potassium), dihydrogénophosphate de potassium, sulfates de cuivre, d'ammonium ou de magnésium...

À chaque fois, il s'agit de trouver un composé disponible aisément, à un prix raisonnable (souvent *via* le soutien d'un sponsor) et qui cristallise en un laps de temps raisonnable (quelques semaines). La substance doit également être non (ou peu) toxique. La quantité de substance à utiliser dépend de sa solubilité dans l'eau.

Le protocole expérimental doit être le plus simple possible et permettre d'obtenir de « beaux monocristaux ». La qualité finale du cristal est un compromis entre la taille (masse) du solide obtenu et ses caractéristiques minéralogiques (faces et arêtes nettes et bien développées, absence d'inclusions-macles et de défauts, transparence).

Intégrant ces critères, le travail présenté ici propose une activité basée sur la cristallisation d'édulcorants commerciaux. Deux substances ont été retenues : l'érythritol et le xylitol. Une description de ces édulcorants est faite dans la suite de l'article. Ces deux édulcorants, commercialement disponibles, non toxiques, permettent la formation de beaux cristaux.

Le choix de ces substances est également justifié par le fait que ces édulcorants permettent d'illustrer des concepts chimiques de base tels que la notion de stéréochimie ou la notion de chaleur de dissolution. La notion de stéréochimie peut être mise en évidence au moyen d'outils graphiques se basant sur des données cristallographiques facilement accessibles. L'enthalpie de dissolution est à mettre en rapport avec le caractère « rafraîchissant en bouche » des édulcorants et permet d'illustrer une approche par calorimétrie.

1.2 Keuze van de te kristalliseren stoffen

In de loop van de verschillende edities van de kristallisatiewedstrijd georganiseerd door het Belgisch Nationaal Comité voor Kristallografie, werden verschillende stoffen gekristalliseerd: kaliumalun (dubbelsulfaat van aluminium en kalium), kaliumdiwaterstoffosfaat, koper-, ammonium- of magnesiumsulfaten...

In alle gevallen gaat het erom een verbinding te vinden die gemakkelijk verkrijgbaar is, tegen een redelijke prijs (vaak met de steun van een sponsor) en die binnen een redelijke termijn (enkele weken) kristalliseert. De stof moet ook niet (of weinig) toxisch zijn. De hoeveelheid te gebruiken stof hangt af van de oplosbaarheid ervan in water.

Het experimentele protocol moet zo eenvoudig mogelijk zijn en het mogelijk maken "mooie enkelkristallen" te verkrijgen. De uiteindelijke kwaliteit van het kristal is een compromis tussen de grootte (massa) van de verkregen vaste stof en zijn morfologische kenmerken (zuivere en goed ontwikkelde vlakken en ribben, afwezigheid van insluitels en defecten, doorzichtigheid).

Met inachtneming van deze criteria wordt in het hier gepresenteerde werk een activiteit voorgesteld op basis van de kristallisatie van commerciële zoetstoffen. Twee stoffen werden geselecteerd: erythritol en xylitol. Een beschrijving van deze zoetstoffen wordt verder in het artikel gegeven. Deze twee zoetstoffen zijn in de handel verkrijgbaar, niet giftig en maken de vorming van mooie kristallen mogelijk.

De keuze van deze stoffen wordt ook gerechtvaardigd door het feit dat deze zoetstoffen het mogelijk maken chemische basisbegrippen zoals stereochemie of oplossingswarmte te illustreren. Het begrip stereochemie kan worden gedemonstreerd met behulp van grafische hulpmiddelen die gebaseerd zijn op gemakkelijk beschikbare kristallografische gegevens. De oplosenthalpie kan in verband worden gebracht met het "mondverfrissende" karakter van zoetstoffen en kan via calorimetrie geïllustreerd worden.

1.3. Objectifs d'apprentissage

Les objectifs de cet article sont dès lors 1/ d'illustrer le principe de cristallisation par évaporation en proposant une expérience accessible à partir de composés facilement disponibles, 2/ d'initier à la notion de stéréochimie *via* l'utilisation d'un outil informatique de visualisation qui met à profit des données cristallographiques, 3/ de présenter une approche simple de calorimétrie afin d'illustrer le caractère endothermique de la dissolution des édulcorants sélectionnés.

L'espoir des auteurs est que, au-delà de notions de chimie et de cristallographie qui pourraient être acquises (ou approfondies) par le sujet traité, le lecteur soit incité à s'inscrire dans une activité d'éveil scientifique, seul ou en groupe, permettant en final (avec un peu de chance et de patience) d'observer de superbes objets que sont des monocristaux.

2. Concepts théoriques

2.1. Principes de cristallisation

La cristallogénèse est la discipline qui étudie la formation des cristaux, ces derniers étant le sujet d'étude de la cristallographie et de la minéralogie. En fonction de la taille des cristaux formés, on obtiendra une poudre (ensemble de micro-cristallites) ou un cristal plus ou moins grand et développé. En fonction des conditions de cristallisation, la cristallogénèse conduira à des monocristaux ou à des cristaux maclés. La forme des cristaux dépend elle-aussi des conditions de cristallisation.

Le processus de (re)cristallisation est généralement décrit en deux étapes, l'étape de nucléation conduisant à la formation de germes microscopiques (Fig. 1 A) suivie de celle de croissance cristalline conduisant à la formation du cristal (Fig. 1 B).

Plusieurs méthodes d'obtention de cristaux existent, comme le refroidissement d'un liquide

1.3 Leerdoelen

De doelstellingen van dit artikel zijn dus (1) het principe van kristallisatie door verdamping te illustreren aan de hand van een toegankelijk experiment met behulp van gemakkelijk verkrijgbare verbindingen, (2) het begrip stereochemie te introduceren via grafische hulpmiddelen en gebruik makend van kristallografische gegevens, en (3) een eenvoudige calorimetrische benadering voor te stellen om het endotherme karakter van het oplossen van de geselecteerde zoetstoffen te illustreren.

Wij hopen dat, naast de chemische en kristallografische begrippen die door het behandelde onderwerp kunnen worden verworven (of verdiept), de lezer zal worden aangemoedigd om deel te nemen aan een wetenschappelijke bewustmakingsactiviteit, alleen of in groepsverband, en uiteindelijk (met een beetje geluk en geduld) binnen treedt in de fascinerende wereld van enkelkristallen.

2. Theoretische concepten

2.1 Principes van kristallisatie

Kristallogénese is de discipline die de vorming van kristallen bestudeert; kristallen zijn het onderwerp van studie in de kristallografie en de mineralogie. Afhankelijk van de grootte van de gevormde kristallen wordt een poeder (een verzameling microkristallieten) of een min of meer groot en ontwikkeld kristal verkregen. Afhankelijk van de kristallisatieomstandigheden leidt de kristallogénese tot enkelkristallen of tot tweelingen. De vorm van de kristallen hangt ook af van de kristallisatieomstandigheden.

Het (her)kristallisatieproces wordt gewoonlijk beschreven in twee stappen, de nucleatiestap die leidt tot de vorming van microscopische kiemen (Fig. 1 A) gevolgd door de kristalgroeistap die leidt tot de vorming van het kristal (Fig. 1 B).

Er bestaan verschillende methoden om kristallen te verkrijgen, zoals het afkoelen van een

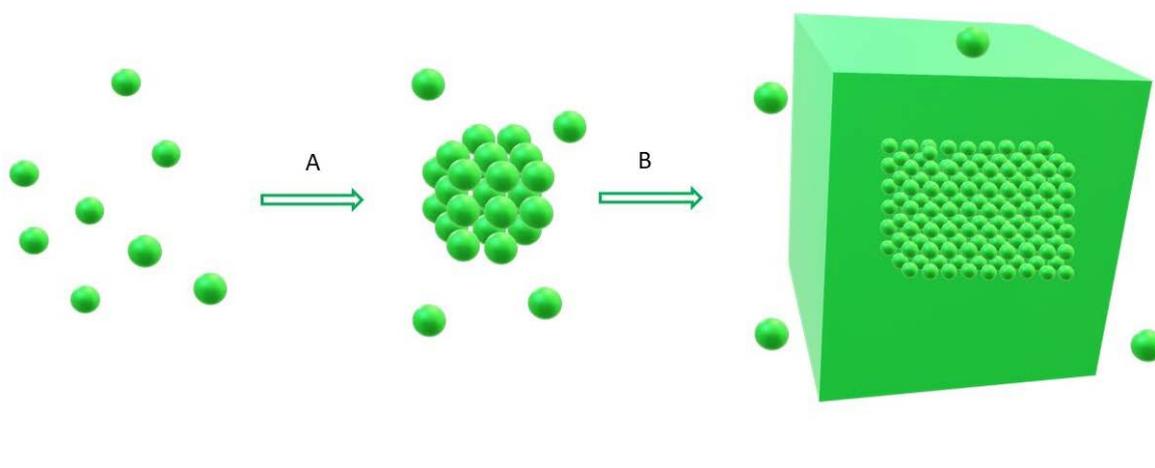


Figure 1. Deux étapes de formation d'un cristal. A. Etape de nucléation ; B. Etape de croissance cristalline.

Figuur 1: Twee fasen van kristalvorming. A. Nucleatiestap; B. Kristalgroeiastap.

(par exemple, obtention de glaçons ou de flocons de neige par congélation d'eau liquide), la condensation de vapeur (par exemple, croissance de cristaux à partir de vapeurs de diiode), la réaction entre substances à l'état de vapeur (par exemple, formation de cristaux de chlorure d'ammonium par réaction de vapeurs de $\text{HCl}_{(g)}$ et de $\text{NH}_{3(g)}$), la formation de solide par réactions de précipitation en solution (par exemple, précipitation du chlorure d'argent par réaction entre ions $\text{Ag}^+_{(aq)}$ et $\text{Cl}^-_{(aq)}$) [3], ou encore, l'évaporation de solvant (par exemple, obtention de sel à partir d'eau de mer dans les marais salants), pour ne citer que les plus classiques.

La (re)cristallisation par évaporation de solvant met en jeu la solubilité d'un composé au sein d'une solution et est en lien étroit avec la notion de saturation. Dans ce contexte, l'influence de la température sur la solubilité d'un soluté est également un paramètre qui peut être mis à profit pour l'obtention de cristaux. Le refroidissement d'une solution saturée (obtenue, par exemple, par dissolution à chaud) s'ajoute aux méthodes citées ci-dessus. Il convient cependant de bien distinguer la cristallisation par refroidissement d'un liquide (par ex. solidification de l'eau pour donner de la glace) de la cristallisation par refroidissement d'une solution (par ex. recristallisation de sel par refroidissement d'une solution salée). En vertu du principe

vloeistof (b.v. het verkrijgen van ijsblokjes of sneeuwvlokken door het bevriezen van water), het sublimeren van damp (b.v. de groei van kristallen uit jodiumdampen), reactie tussen stoffen in dampvorm (bijvoorbeeld vorming van ammoniumchloridekristallen door reactie van $\text{HCl}_{(g)}$ en $\text{NH}_{3(g)}$ dampen), vorming van vaste stoffen door neerslagreacties in oplossing (b.v. de neerslag van zilverchloride door de reactie tussen $\text{Ag}^+_{(aq)}$ en $\text{Cl}^-_{(aq)}$ ionen), of de verdamping van oplosmiddelen (b.v. het winnen van zout uit zeewater in zoutmoerassen), om slechts de meest klassieke te noemen.

(Her)kristallisatie door verdamping van oplosmiddelen heeft betrekking op de oplosbaarheid van een verbinding in een oplossing en is nauw verwant met het begrip verzadiging. In dit verband is de invloed van de temperatuur op de oplosbaarheid van een opgeloste stof ook een parameter die kan worden gebruikt om kristallen te verkrijgen. Het afkoelen van een verzadigde oplossing (bijvoorbeeld verkregen door oplossen bij verwarmen) wordt toegevoegd aan de hierboven vermelde methoden. Er moet echter onderscheid worden gemaakt tussen kristallisatie door afkoeling van een vloeistof (b.v. stolling van water tot ijs) en kristallisatie door afkoeling van een oplossing (b.v. herkristallisatie van zout door afkoeling van een zoutoplossing). Volgens het principe van Le Chatelier is het verkrijgen

de Le Chatelier l'obtention de cristaux par refroidissement d'une solution n'est applicable que dans le cas de solutés caractérisés par une chaleur de dissolution endothermique (variation d'enthalpie de dissolution, $\Delta H_{\text{diss}} > 0$).

2.2 Détermination de l'enthalpie de dissolution

Les deux édulcorants sélectionnés, l'érythritol et de xylitol, sont caractérisés par des chaleurs de dissolution endothermiques. C'est cette propriété qui est à la base de la sensation de fraîcheur en bouche que procurent ces deux substances. Cet effet est particulièrement marqué pour le xylitol qui sert d'édulcorant dans des produits « rafraîchissant l'haleine ».

La détermination de la chaleur de dissolution (variation d'enthalpie de dissolution, ΔH_{diss}) d'un soluté peut s'effectuer par calorimétrie. Cette méthode repose sur la mesure d'une variation de température (ΔT) induite par l'ajout d'une quantité donnée de soluté (m_x) à une quantité déterminée d'eau ($m_{\text{H}_2\text{O}}$). Dans le cas d'un phénomène endothermique, la dissolution s'accompagne d'une diminution de température de la solution. La quantité de chaleur (Q) mise en œuvre lors cette dissolution est proportionnelle à la diminution de température et dépend des quantités de soluté et de solvant (l'eau) et des caractéristiques de ce dernier, *via* la valeur de sa capacité thermique massique (ou chaleur spécifique, $c_{\text{H}_2\text{O}} = 4185 \text{ J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1}$). En l'absence de dissociation du soluté, ce qui est le cas des polyols étudiés, la variation d'enthalpie de dissolution est, au signe près, égale à la quantité de chaleur mise en œuvre lors de la dissolution d'une mole de soluté ($n_x = m_x/M_x$, avec M_x la masse molaire du soluté) (Eq 1).

$$Q = m_{\text{H}_2\text{O}} \cdot c_{\text{H}_2\text{O}} \cdot \Delta T \text{ (pour/voor } m_x)$$

$$\Delta H_{\text{diss}} = - m_{\text{H}_2\text{O}} \cdot c_{\text{H}_2\text{O}} \cdot \Delta T \cdot (M_x/m_x) \text{ J.mol}^{-1} \quad \text{Eq1/Vgl.1}$$

Le dispositif expérimental simplifié utilisé pour la détermination calorimétrique du ΔH_{diss} des deux édulcorants étudiés est repris dans la suite de cet article.

van kristallen door afkoeling van een oplossing alleen van toepassing in het geval van opgeloste stoffen die gekenmerkt worden door een endotherme oploswarmte (enthalpieverandering bij oplossen, $\Delta H_{\text{diss}} > 0$).

2.2 Bepaling van de oplosenthalpie

De twee geselecteerde zoetstoffen, erythritol en xylitol, worden gekenmerkt door een endotherme oploswarmte. Deze eigenschap ligt aan de basis van het frisse mondgevoel van beide stoffen. Dit effect is bijzonder uitgesproken voor xylitol, dat wordt gebruikt als zoetstof in "ademverfrissende" producten.

De oploswarmte (enthalpieverandering bij oplossen, ΔH_{diss}) van een opgeloste stof kan worden bepaald door calorimetrie. Deze methode is gebaseerd op de meting van een temperatuurverandering (ΔT) die wordt teweeggebracht door de toevoeging van een bepaalde hoeveelheid op te lossen verbinding (m_x) aan een bepaalde hoeveelheid water ($m_{\text{H}_2\text{O}}$). In het geval van een endotherm verschijnsel gaat het oplossen gepaard met een daling van de temperatuur van de oplossing. De hoeveelheid warmte (Q) die nodig is bij het oplossen is evenredig met de temperaturdaling en hangt af van de hoeveelheden opgeloste stof en oplosmiddel (water) en van de warmtecapaciteit C (of soortelijke warmte c) van het oplosmiddel ($c_{\text{H}_2\text{O}} = 4185 \text{ J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1}$). Bij afwezigheid van dissociatie van de opgeloste stof, wat het geval is bij de bestudeerde polyolen, is de verandering van de oplosenthalpie ΔH_{diss} , op het teken na, gelijk aan de hoeveelheid warmte die gepaard gaat met het oplossen van één mol opgeloste stof ($n_x = m_x/M_x$, waarbij M_x de molaire massa van de opgeloste stof is) (Vgl. 1).

De vereenvoudigde proefopstelling voor de calorimetrische bepaling van de ΔH_{diss} van de twee bestudeerde zoetstoffen wordt hieronder beschreven.

2.3 Analyse de structures (CSD)

La cristallographie est la méthode de choix pour la détermination des structures atomiques de composés cristallisés. La technique de diffraction de rayons X appliquée à des échantillons monocristallins conduit à des structures tridimensionnelles (3D) qui sont regroupées au sein de banques de données, par exemple la Cambridge Structure DataBase (CSD) [4]. Une partie de ces données est disponible gratuitement sur le net [5]. C'est en particulier le cas pour les coordonnées associées aux structures 3D du xylitol (code XYLTOL01 [6]) ou de l'érythritol (MERYOL03 [7]). Outre un interface graphique internet (Fig. 2) permettant une visualisation interactive des structures cristallines, il est possible d'installer le logiciel gratuit Mercury [8] qui permet également la visualisation et l'analyse de structures cristallographiques. Ces outils graphiques donnent accès à la conformation des molécules isolées mais également aux mailles et empilements associés aux structures cristallines. La maille cristalline correspond à l'unité de base microscopique qui est reproduite par translation dans les trois directions de l'espace afin de décrire l'ensemble du cristal. A l'intérieur de cette maille les entités (ions, atome(s), molécule(s)) sont arrangés afin de favoriser au maximum les interactions stabilisantes et la compacité du solide. Un ensemble d'éléments de symétrie relie les entités et décrit la symétrie de la maille.

C'est le programme Mercury qui sera utilisé dans la suite du travail, afin d'illustrer à la fois des notions de stéréochimie des polyols étudiés et d'analyser une série de caractéristiques cristallographiques. En particulier, cet outil a permis de comparer les diffractogrammes de poudres des échantillons. Ces diffractogrammes constituent un véritable « code barre » d'une forme solide cristalline. Ces données ont été collectées à partir des poudres commerciales des deux édulcorants sélectionnés et comparées aux données de la littérature.

2.3 Structuuranalyse (CSD)

Kristallografie is de methode bij uitstek om de atomaire structuur van kristallijne verbindingen te bepalen. De röntgendiffractietechniek die wordt toegepast op een enkelkristal leidt tot driedimensionale (3D) structuren die worden verzameld in databanken zoals de Cambridge Structural Database (CSD) [4]. Een deel van deze gegevens (CSD Teaching Subset) is gratis beschikbaar op het internet [5]. Dit is met name het geval voor de coördinaten van de 3D-structuren van xylitol (code XYLTOL01 [6]) en erythritol (MERYOL03 [7]). Naast een webgebaseerde grafische interface WebCSD (Fig. 2) die interactieve visualisatie van kristalstructuren mogelijk maakt, is het ook mogelijk de gratis Mercury software [8] te installeren waarmee kristalstructuren kunnen worden gevisualiseerd en geanalyseerd. Deze grafische hulpmiddelen geven toegang tot de conformatie van afzonderlijke moleculen, maar ook tot de eenheidscel en de stapeling van de moleculen in de eenheidscel. De eenheidscel komt overeen met de microscopische basiseenheid. Het gehele kristal wordt dan gegenereerd door translatie in de drie ruimterichtingen. Binnen het kristalrooster zijn de entiteiten (ionen, atomen, moleculen) zodanig gerangschikt dat de stabiliserende interacties en de bezetting van de ruimte worden gemaximaliseerd. Een reeks symmetrie-elementen verbindt de entiteiten en beschrijft de symmetrie van het netwerk.

Het Mercury programma wordt verder gebruikt om zowel de stereochemie van de bestudeerde polyolen te illustreren als een reeks kristallografische kenmerken te analyseren. Met behulp van Mercury kan het poederdiffractogram van de verbinding gesimuleerd worden. Dit diffractogram is voor een bepaalde verbinding een echte "streepjescode" of vingerafdruk. Voor commerciële poeders van de twee geselecteerde zoetstoffen werden poederdiffractogrammen experimenteel bepaald en vergeleken met de literatuurgegevens.

CCDC FIZ Karlsruhe Leibniz Institute for Information Infrastructure CSD Entry: XYLTOL01 [Sign In](#)

Simple Search Structure Search Unit Cell Search Formula Search

Your query was: Identifier(s): xyltol01 and the search returned 1 record. [Modify Search](#) [New Search](#)

Results	
Database Identifier	Deposition Number
<input checked="" type="checkbox"/> XYLTOL01	223330

[Download](#)

XYLTOL01 : Xylitol
Space Group: P 2₁ 2₁ 2₁ (19), Cell: a 8.2660(4)Å b 8.8977(4)Å c 8.9116(4)Å, α 90° β 90° γ 90°

3D viewer
Ball and Stick No Labels

Chemical diagram

[View group symbols key](#)

Figure 2. Interface graphique internet illustrant la visualisation interactive d'une des structures cristallines du xylitol (code XYLTOL01).

Figuur 2. Grafische webinterface WebCSD ter illustratie van de interactieve visualisatie van een van de kristalstructuren van xylitol (code XYLTOL01).

3. Description des expériences et protocoles

3.1. Edulcorants sélectionnés

Pour cette étude de cristallisation, le choix s'est porté sur deux édulcorants. Le xylitol et l'érythritol sont deux polyols. Ce sont des substituts du sucre classique, le saccharose, qui présentent un apport calorique moindre et ne conduisent pas aux problèmes de carie dentaire.

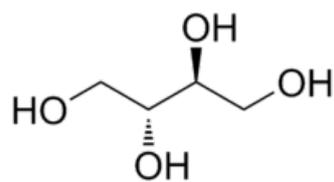
L'érythritol, $C_4H_{10}O_4$, ou (2*R*,3*S*)-butane-1,2,3,4-tétrol, est le composé *méso* (*R,S*) du butane-1,2,3,4-tétrol (diastéréoisomère du L-thréitol et du D-thréitol). Ce polyol sucré est naturellement présent dans certaines algues et lichens. Il est également présent dans de nombreux fruits communs et produits fermentés.

3. Beschrijving van de experimenten en protocollen

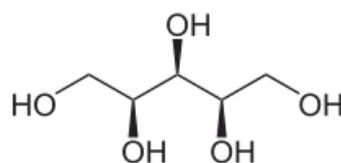
3.1 Geselecteerde zoetstoffen

Voor deze kristallisatiestudie werden twee zoetstoffen gekozen. Xylitol en erythritol zijn twee polyolen. Deze vervangers van het klassieke tafelsuiker, sacharose, hebben een lagere calorie-inname en leiden niet tot problemen van tandcariës.

Erythritol, $C_4H_{10}O_4$, of (2*R*,3*S*)-butaan-1,2,3,4-tétrol, is de *meso* (*R,S*)-verbinding van butaan-1,2,3,4-tétrol (diastereomeer van L-threitol en D-threitol). Dit zoete polyol komt van nature voor in sommige algen en korstmossen. Het is ook aanwezig in verschillende soorten fruit en gefermenteerde producten.



Erythritol



Xylitol

Le xylitol, $C_5H_{12}O_5$, aussi appelé « sucre de bouleau », est produit en grande quantité à partir de l'écorce de cet arbre. Il est également présent dans de nombreux fruits et baies. Son nom systématique est le 2,3,4,5-tetrahydroxypentanol ou (2*R*,3*R*,4*S*)-pentane-1,2,3,4,5-pentanol, ce dernier mettant bien en évidence la stéréochimie des 3 centres chiraux de la molécule.

La dissolution dans l'eau de l'érythritol ou du xylitol est endothermique. Le même effet se produit lors de la consommation de cristaux de ces deux édulcorants ce qui provoque une sensation de « frais en bouche ».

Trois sources commerciales d'érythritol ont été utilisées dans ce travail : TCI, Stevia et Canderel (Fig. 3 A). De même, trois sources commerciales de xylitol ont été étudiées : Sigma, Xylitol de Bio-Cap et Bio-Xylit de Bio Planet. Si TCI et Sigma sont des fournisseurs spécialisés de réactifs de laboratoires, les autres sources sont d'accès aisé en grande surface. Les poudres cristallines de chacun de ces lots ont été étudiées sans purification supplémentaire. D'autres sources de ces édulcorants existent sûrement mais n'ont pas été étudiées.

Xylitol, $C_5H_{12}O_5$, ook bekend als berkensuiker, wordt in grote hoeveelheden geproduceerd uit de schors van deze boom. Het zit ook in veel fruit en bessen. De systematische naam is 2,3,4,5-tetrahydroxypentanol of (2*R*,3*R*,4*S*)-pentaan-1,2,3,4,5-pentanol, waarbij in het laatste geval de nadruk ligt op de stereochemie van de drie chirale centra van het molecuule.

Het oplossen van erythritol of xylitol in water is endotherm. Hetzelfde effect treedt op wanneer kristallen van deze twee zoetstoffen worden geconsumeerd, wat resulteert in een koele sensatie in de mond.

Drie commerciële bronnen van erythritol werden in dit werk geëvalueerd: TCI, Stevia en Canderel (Fig. 3 A). Evenzo werden drie commerciële bronnen van xylitol bestudeerd: Sigma, Xylitol van Bio-Cap en Bio-Xylit van Bio Planet (Fig. 3 B). Terwijl TCI en Sigma gespecialiseerde leveranciers van laboratoriumreagentia zijn, zijn de andere bronnen gemakkelijk verkrijgbaar in supermarkten. De kristallijne poeders werden zonder verdere zuivering gebruikt. Vanzelfspreken bestaan er nog andere bronnen van deze zoetstoffen, maar deze werden niet verder onderzocht.



Figure 3. Sources commerciales d'érythritol (A) et de xylitol (B) étudiées dans ce travail.

Figuur 3: Commerciële bronnen van erythritol (A) en xylitol (B) die in dit werk zijn bestudeerd.

L'analyse par diffraction aux rayons X des poudres des deux polyols a permis de conclure que, dans les deux cas, chaque poudre correspond à la même forme cristalline que celle décrite dans la littérature (Fig. 4). Pour ce faire, les diffractogrammes expérimentaux ont été comparés à ceux simulés au moyen du logiciel Mercury, à partir des données cristallographiques de la littérature (entrées XYLTOL01 et MERYOL03 dans la banque de données CSD).

Ce résultat indique que toutes les sources commerciales des édulcorants contiennent essentiellement le composé d'intérêt comme agent de charge. Les autres constituants sont non détectables par diffraction aux RX, soit présents à des concentrations trop faibles et/ou non cristallins. Cette approche illustre l'intérêt de la diffraction aux RX par échantillon de poudre en tant que « code barre » d'un solide, mais nécessite un équipement qui n'est pas accessible en dehors d'un laboratoire spécialisé.

Röntgendiffractie-analyse van de poeders van de twee polyolen leidde tot de conclusie dat in beide gevallen elk poeder overeenkomt met dezelfde kristallijne vorm als beschreven in de literatuur (Fig. 4). Hiertoe werden de experimentele diffractogrammen vergeleken met gesimuleerde diffractogrammen (met behulp van Mercury) op basis van kristallografische gegevens uit de literatuur (vermeldingen XYLTOL01 en MERYOL03 in de CSD databank).

Dit resultaat wijst erop dat alle commerciële bronnen van zoetstoffen in wezen de verbinding van belang bevatten als bulkmiddel. De andere bestanddelen zijn niet detecteerbaar door röntgendiffractie, hetzij in te lage concentraties aanwezig en/of niet kristallijn. Deze aanpak illustreert de waarde van röntgendiffractie van poedermonsters als een "streepjescode" van een vaste stof, maar vereist apparatuur die buiten een gespecialiseerd laboratorium niet beschikbaar is.

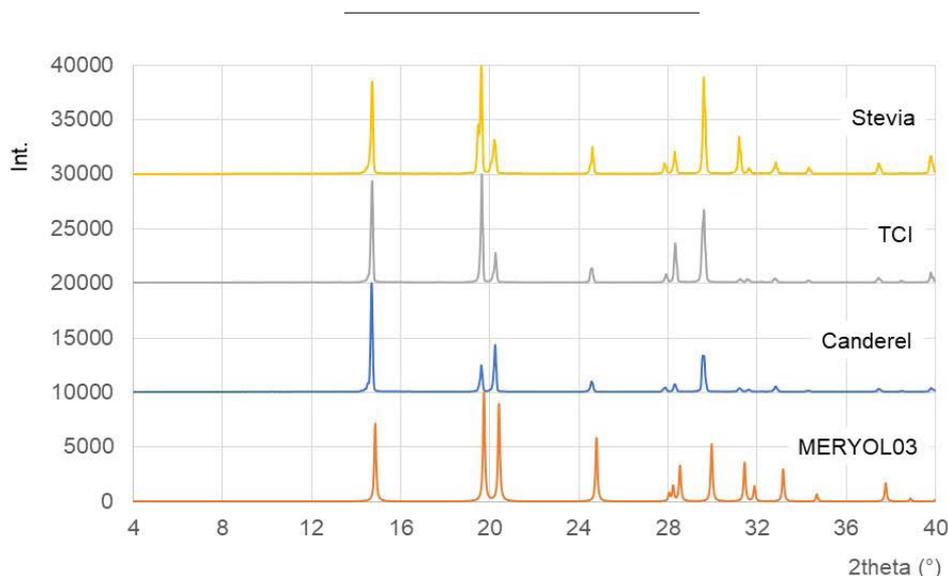


Figure 4. Comparaison des diffractogrammes de poudre (intensités de diffraction des rayons X (Int.) en fonction de l'angle d'incidence des RX) dans le cas de l'érythritol. Dans cette comparaison, ce sont essentiellement les positions des pics de diffraction, exprimés en valeurs de 2theta, qui sont utilisées. Le diffractogramme de référence a été simulé au moyen du logiciel Mercury à partir de la structure cristallographique MERYOL03.

Figuur 4: Vergelijking van de poederdiffractogrammen (intensiteiten van de röntgendiffractie (Int.) als functie van de invalshoek 2θ van de röntgenstraal) voor erythritol. Bij deze vergelijking worden vooral de posities van de diffractiepieken, uitgedrukt in 2θ -waarden, gebruikt. Het referentiediffractogram werd gesimuleerd met de Mercury-software op basis van de kristallografische structuur van MERYOL03.

Nous n'avons constaté que peu d'influence de la source des édulcorants sur les résultats, l'ensemble des échantillons ayant conduit à la formation de cristaux, par exemple. De meilleurs résultats sont néanmoins obtenus avec les réactifs achetés auprès de fournisseurs de laboratoire, en raison vraisemblablement d'un taux de pureté supérieur.

3.2 Essais de cristallisation

La première étape du processus consiste en l'obtention de germes cristallins. Pour ce faire, des solutions sursaturées de chacun des lots de poudre ont été préparées et placées dans un cristallisateur ou un récipient à large fond. En pratique, ces solutions sont préparées en dissolvant à chaud les édulcorants, soit dans de l'eau pure ou dans un mélange eau/éthanol. Après refroidissement et évaporation de nombreux germes cristallins se forment après quelques heures (Fig. 5, étape 1).

La seconde étape consiste à prélever un des germes en vue de sa croissance cristalline. Le germe, de quelques millimètres de côté, est fixé, au moyen de colle forte, à un fil de coton. Cette étape nécessite un peu de patience et de dextérité. La mise à disposition d'un binoculaire ou d'une loupe permet de faciliter le montage du germe. La fixation du germe au moyen d'un nœud a également été tentée. Elle évite parfois de voir le germe cristallin se détacher du fil. La nature du fil n'a pas fait l'objet d'une étude systématique mais dans notre expérience, les essais avec un fil de nylon (ligne de pêche) se sont avérés moins fructueux qu'avec un fil de coton (fil à coudre). Nous n'avons pas non plus réalisé un travail systématique d'optimisation de la nature de la colle mais avons conclu que dans tous les cas il était souhaitable de bien sécher le germe avant de le coller. Il est recommandé d'encoller la surface minimale du germe afin de laisser le maximum de contact entre la solution et la surface du germe à partir duquel s'initiera le processus de croissance cristalline.

Une fois le germe attaché, celui-ci est suspendu dans une solution aqueuse stock de l'édulcorant concentré (Fig.5, étape 2). Cette solution est obtenue par dissolution, à chaud. En pratique, 100 mL d'eau sont chauffés jusqu'à environ 60°C

Wij vonden weinig invloed van de bron van de zoetstoffen op de resultaten, waarbij alle monsters bijvoorbeeld tot de vorming van kristallen leidden. Er werden echter betere resultaten verkregen met reagentia van laboratoriumleveranciers, vermoedelijk als gevolg van een hogere zuiverheidsgraad.

3.2 Kristallisatietests

De eerste stap in het proces is het verkrijgen van kiemkristallen. Daartoe werden oververzadigde oplossingen van elk poeder bereid en in een kristallisator of een recipiënt met brede bodem gebracht. In de praktijk worden deze oplossingen bereid door de zoetstof onder verwarmen op te lossen, hetzij in zuiver water, hetzij in een mengsel van water en ethanol. Na afkoeling en verdamping worden talrijke entkristallen gevormd na een paar uur (Fig. 5, stap 1).

In de tweede stap wordt een van de kiemen gebruikt als entkristal voor de kristalgroei. Het entkristal, een paar millimeter groot, wordt met sterke lijm aan een katoendraad bevestigd. Deze stap vereist een beetje geduld en handigheid, gebruik van een binoculair of een vergrootglas kan hierbij nuttig zijn. Het vastzetten van het entkristal met een knoop is ook geprobeerd. Hierdoor wordt soms vermeden dat het entkristal van de draad loskomt. De aard van de draad werd niet systematisch bestudeerd, maar onze ervaring is dat proeven met nylondraad (visdraad) minder succesvol zijn gebleken dan met katoendraad (naaigaren). Wij hebben evenmin systematisch de aard van de lijm onderzocht, maar zijn tot de conclusie gekomen dat het steeds wenselijk is de kiem goed te drogen alvorens deze te verlijmen. Het verdient aanbeveling een zo klein mogelijk oppervlak van het entkristal te lijmen, zodat er een zo groot mogelijk contact blijft tussen het entkristal en de oplossing van waaruit het kristalgroeiproces zal beginnen.

Zodra het entkristal is vastgehecht, wordt het in het midden van een waterige verzadigde oplossing van de zoetstof (Fig. 5, stap 2) opgehangen. Deze oplossing wordt verkregen zoals hierboven beschreven. In de praktijk wordt 100 ml water

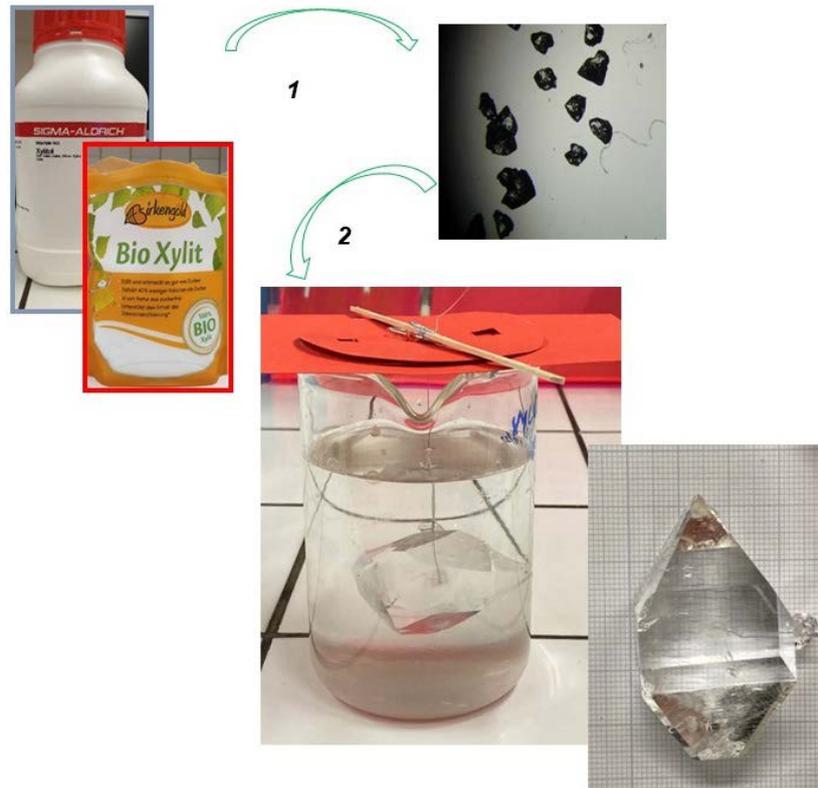


Figure 5. Essais de cristallisation dans le cas du xylitol. (1) Préparation de germes cristallins. Un germe cristallin, collé au bout d'un fil de coton, est placé dans une solution aqueuse saturée en xylitol (~ 170 g de xylitol dans 100 mL d'eau) (2). Après plusieurs semaines, de larges monocristaux de l'édulcorant peuvent être ainsi obtenus.

Figuur 5: Kristallisatietests voor xylitol. (1) Bereiding kiemkristal. Een entkristal, vastgelijmd aan het uiteinde van een katoenen draad, wordt in een waterige verzadigde xylitoloplossing gebracht (~ 170 g xylitol opgelost in 100 mL water). (2) Na enkele weken wordt een groot enkelkristal van de zoetstof verkregen.

et l'édulcorant est ajouté sous agitation (~ 60 g pour l'érythritol et ~ 170 g pour le xylitol). Il est important d'attendre que la solution soit refroidie avant d'y placer le germe. Nous avons cependant fréquemment observé un début de cristallisation (apparition spontanée de nouveaux germes sur les parois et/ou sur le fond du récipient) au cours du refroidissement des solutions, avant l'immersion du germe. Bien que non-optimal car source de sites de croissance cristalline non désirés, il n'a pas toujours été possible d'éviter ce phénomène et nous nous en sommes accommodés.

L'obtention de gros cristaux (plusieurs centimètres de côté) peut prendre un certain temps (plusieurs semaines, voire plusieurs mois). Il peut dès lors être nécessaire de rajouter de la solution sursaturée d'édulcorant au dispositif de cristallisation afin d'éviter que le cristal en croissance ne soit plus en contact avec la solution.

verwarmd tot ongeveer 60 °C en wordt de zoetstof al roerend toegevoegd (~ 60 g voor erythritol en ~ 170 g voor xylitol). Het is belangrijk te wachten tot de oplossing tot kamertemperatuur is afgekoeld alvorens het entkristal erin te hangen. Wij hebben echter tijdens het afkoelen vaak het begin van kristallisatie waargenomen (spontaan verschijnen van nieuwe kiemen op de wanden en/of bodem van het recipiënt). Hoewel dit niet optimaal is als bron van ongewenste kristalgroeiplaatsen, was het niet altijd mogelijk dit verschijnsel te vermijden.

Het verkrijgen van grote kristallen (enkele centimeters) kan enige tijd in beslag nemen (enkele weken of maanden). Hiervoor dient men de oplossing voldoende verzadigd te houden door bijvoorbeeld een verzadigde zoetstofoplossing toe te voegen zodat het groeiende kristal steeds in contact blijft met een verzadigde oplossing.

3.3 Analyse des structures cristallographiques

Les structures des deux composés étudiés ont été déterminées par cristallographie. La visualisation de ces structures 3D offre une possibilité concrète pour l'utilisateur de mieux « voir dans l'espace », une compétence essentielle en chimie et qu'il convient de développer. Cette approche peut être mise à profit pour mettre en évidence des concepts de conformation et de configuration absolue de molécules organiques.

Dans le cas de l'érythritol, l'outil graphique permet également d'illustrer la notion de composé *méso* (entrée MERYOL03 dans la banque de donnée CSD), à mettre en perspective *via* la comparaison avec les stéréoisomères L-thréitol (entrée LEDPUF) et D-thréitol (PAGDEG) (Fig. 6).

Des modèles 3D peuvent également être reproduits en classe afin d'aider à la visualisation des composés dans l'espace et afin d'illustrer des notions liées à la stéréochimie et à la conformation des édulcorants étudiés.

3.3 Analyse van kristallografische structuren

De structuren van de twee bestudeerde verbindingen werden bepaald door röntgendiffractie. De visualisatie van deze 3D structuren geeft een beter ruimtelijk inzicht, een essentiële vaardigheid in de chemie die moet worden ontwikkeld. Deze benadering kan worden gebruikt om concepten van conformatie en absolute configuratie van organische moleculen te belichten.

In het geval van erythritol kan het grafische hulpmiddel ook worden gebruikt om het begrip meso-overbinding (MERYOL03 in de CSD databank) te illustreren door vergelijking met de stereo-isomeren L-threitol (LEDPUF) en D-threitol (PAGDEG) (Fig. 6).

3D-modellen kunnen ook in de klas worden aangewend om de verbindingen in de ruimte te helpen visualiseren en om concepten in verband met de stereochemie en conformatie van de bestudeerde zoetstoffen te illustreren.

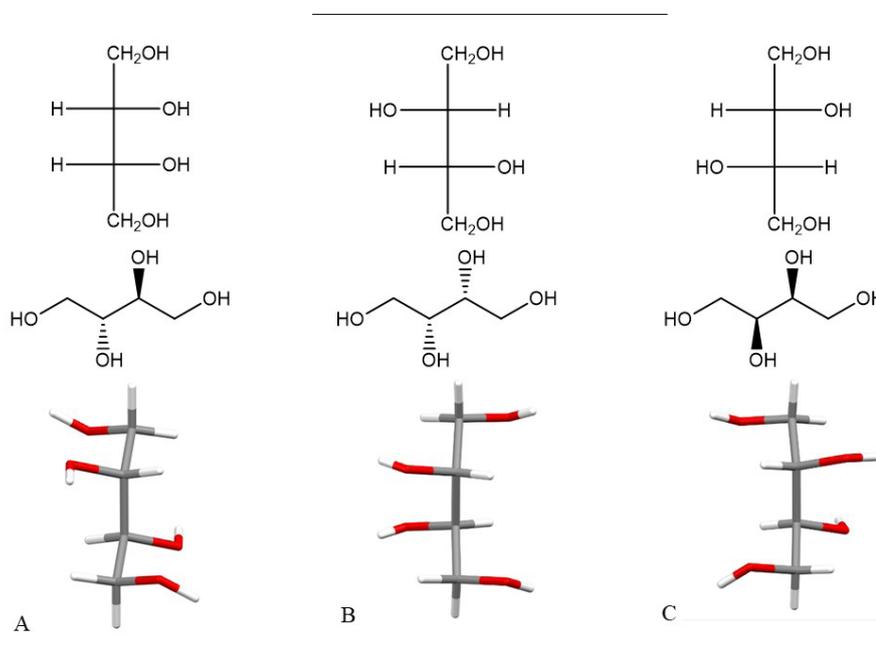


Figure 6. Démonstration du concept de stéréochimie à partir de la représentation de Fisher (en haut): composé *méso* érythritol (A), D-thréitol ((2*R*,3*R*)-butane-1,2,3,4-tétrol) (B) et L-thréitol ((2*S*,3*S*)-butane-1,2,3,4-tétrol) (C). La représentation 3D (en bas) est basée sur les structures cristallographiques *méso* érythritol (MERYOL03), L-thréitol (LEDPUF) et D-thréitol (PAGDEG).

Figuur 6. Demonstratie van het stereochemieconcept aan de hand van de 2D Fisherprojectie (boven), structuurformule (midden) en 3D structuur (onder) voor meso-erythritol (A), D-threitol ((2*R*,3*R*)-butaan-1,2,3,4-tetrol) (B) en L-threitol ((2*S*,3*S*)-butaan-1,2,3,4-tetrol) (C). De 3D structuur is gebaseerd op de kristalstructuren van meso-erythritol (MERYOL03), L-threitol (LEDPUF) en D-threitol (PAGDEG).

Un effort de visualisation dans l'espace est nécessaire afin de faire correspondre les conformations observées dans les structures cristallographiques aux représentations attendues pour chaque stéréoisomère. Pour ce faire, la possibilité de « tourner » la molécule au moyen des programmes graphiques est une aide précieuse.

Les outils graphiques (interface web CSD et Mercury) permettent également d'illustrer des concepts plus spécifiques à la cristallographie tels que la notion de maille ou de groupe d'espace. L'analyse de l'empilement cristallin permet également d'illustrer la notion d'interactions intermoléculaires, en particulier celle de pont H. (Fig. 7).

3.4 Détermination des chaleurs de dissolution par calorimétrie

Un dispositif simple et aisément adaptable dans le contexte d'une expérience dans une école (voire chez soi) a été mis au point afin de déterminer les chaleurs de dissolution (ΔH_{diss}) de l'érythritol et du xylitol dans l'eau. Ce dispositif est illustré dans le cas de l'étude de l'érythritol (Fig. 8) et consiste en un récipient isolant (ici trois gobelets en polystyrène imbriqués) dans lequel sont placés 60,0 g d'eau à température ambiante (18,9°C dans l'exemple). Après ajout de 12,5 g (0,102 mol) d'érythritol, le dispositif est bouché par un couvercle muni d'un thermomètre et d'un tube en verre qui sert à l'homogénéisation de la solution. Une chute rapide de la température est observée dans les premières secondes de la dissolution, témoignant du caractère fortement endothermique ($\Delta H_{\text{diss}} > 0$) de la dissolution du polyol. La température minimale est déduite à partir de la droite associée à l'augmentation de température qui accompagne le réchauffement progressif de la solution. Dans l'exemple, l'extrapolation au temps initial fournit une température de 11,1°C, soit une variation de température $\Delta T = -7,8^\circ\text{C}$ ($= -7,8\text{ K}$). La chaleur de dissolution de l'érythritol se calcule alors comme

$$\begin{aligned}\Delta H_{\text{diss}} &= -Q = -m_{\text{H}_2\text{O}} c_{\text{H}_2\text{O}} \Delta T / n_x \\ &= -0,060 \text{ (kg)} \cdot 4,185 \text{ (kJ}\cdot\text{kg}^{-1}\text{K}^{-1}) \cdot (-7,8) \text{ (K)} / 0,102 \text{ (mol)} \\ &= 19,2 \text{ kJ/mol} = 4,6 \text{ kcal/mol.}\end{aligned}$$

De ruimtelijke voorstelling van de kristalstructuren is noodzakelijk om de waargenomen configuratie in overeenstemming te brengen met de 2D voorstellingen voor elk stereoisomeer. De mogelijkheid om de moleculen met behulp van grafische programma's rond te draaien is daarbij een kostbare hulp.

De grafische hulpmiddelen (WebCSD en Mercury) maken het ook mogelijk kristallografische concepten zoals het begrip kristalrooster of ruimtengroep te illustreren. Analyse van de kristalpakking maakt het ook mogelijk intermoleculaire interacties zoals de waterstofbrug te illustreren (Fig. 7).

3.4 Bepaling van de oploswarmte met behulp van calorimetrie

Een eenvoudige opstelling werd ontwikkeld om gemakkelijk op school (of zelfs thuis) de oploswarmte (ΔH_{diss}) van erythritol en xylitol in water te bepalen. De opstelling (Fig. 8) bestaat uit een geïsoleerd vat (drie in elkaar geschoven polystyreenbekers) waarin voor het experiment met erythritol 60,0 g water op kamertemperatuur (18,9°C in het voorbeeld) wordt gebracht. Na toevoeging van 12,5 g (0,102 mol) erythritol wordt de beker afgesloten met een deksel voorzien van een thermometer en een glazen buis voor het homogeniseren van de oplossing. In de eerste seconden van het oplossen wordt een snelle temperatuurdaling waargenomen, wat wijst op de sterk endotherme aard ($\Delta H_{\text{diss}} > 0$) van het oplossen van het polyol. De minimumtemperatuur wordt afgeleid uit de gefitte rechte lijn die overeenkomt met de temperatuurstijging die gepaard gaat met de geleidelijke opwarming van de oplossing. Extrapolatie naar de begintijd geeft een temperatuur van 11,1°C of een temperatuurverandering $\Delta T = -7,8^\circ\text{C}$ ($= -7,8\text{ K}$). De oploswarmte van erythritol wordt dan berekend als:

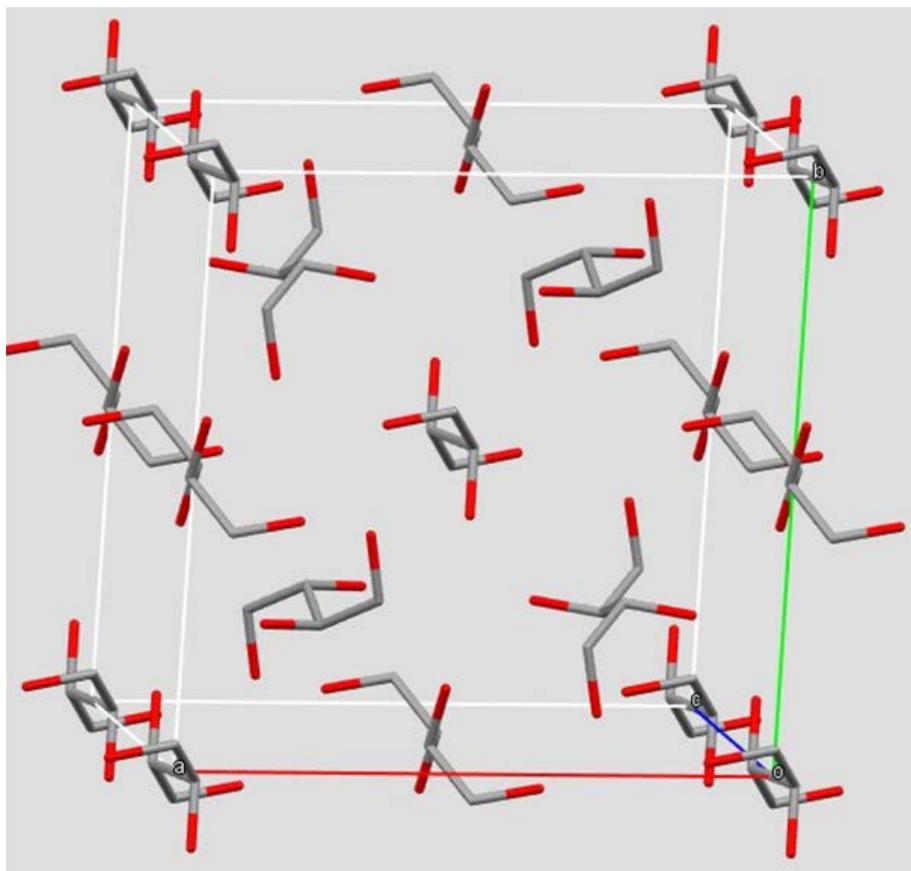
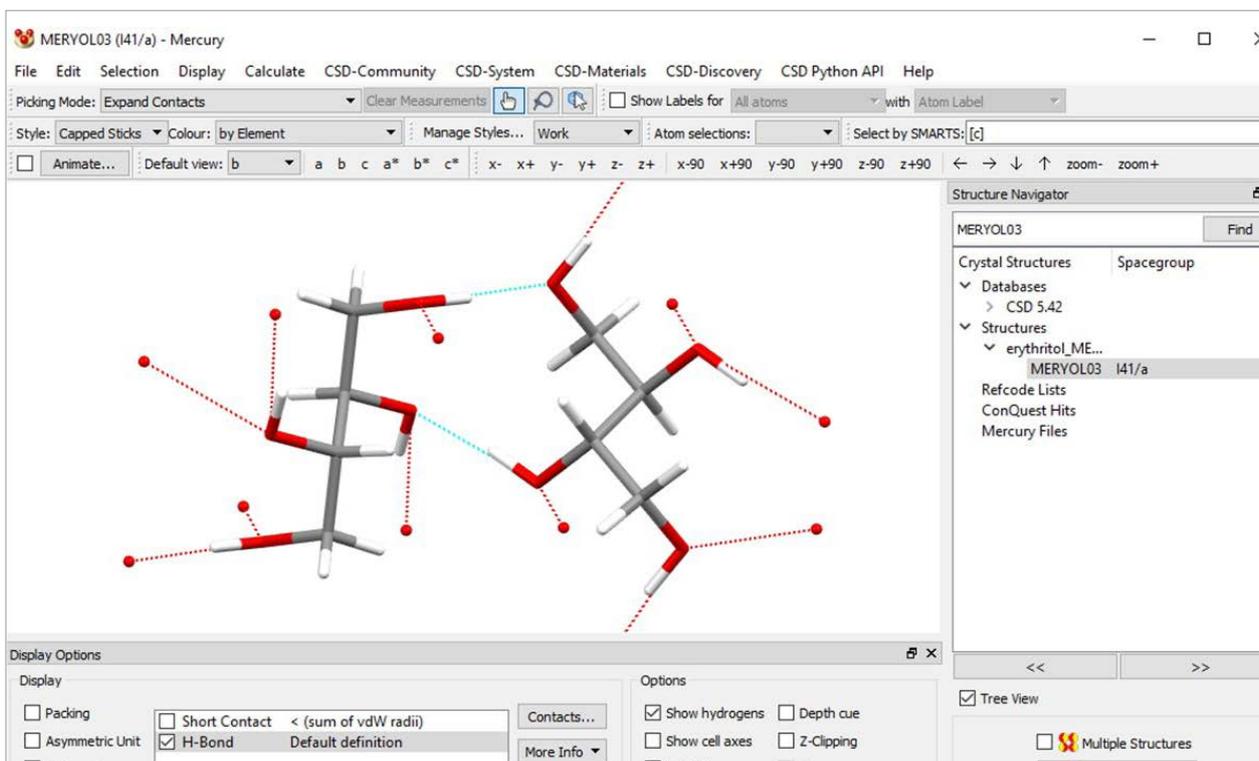


Figure 7. Démonstration de concepts de cristallographie et de chimie de l'état solide. (A) Notion de maille cristalline et de groupe d'espace dans le cas de l'érythritol. L'érythritol cristallise dans une maille tétragonale centrée ($a = b = 12,712 \text{ \AA}$, $c = 6,747 \text{ \AA}$) dans le groupe d'espace, $I4_1/a$. Dans cette représentation les atomes d'hydrogène sont retirés pour plus de lisibilité. (B) Présence de ponts H (représentés par des traits pointillés) stabilisant les molécules d'érythritol au sein de l'empilement cristallin.

Figuur 7. Demonstratie van kristallografische en vastestofchemie concepten. (A) Kristalpakking in de eenheidcel van erythritol. Erythritol kristalliseert in de tetragonale inwendig gecenterde ruimtegroep $I4_1/a$. (celparameters $a = b = 12,712 \text{ \AA}$, $c = 6,747 \text{ \AA}$). Voor een betere zichtbaarheid worden in deze voorstelling de waterstofatomen niet getoond. (B) Waterstofbruggen tussen de alcoholfuncties (voorgesteld door stippellijnen) stabiliseren de kristalpakking van de erythritolmoleculen.



Bien que légèrement inférieure aux valeurs données dans la littérature [9], cette estimation du ΔH_{diss} de l'érythritol nous semble acceptable dans le contexte du dispositif employé et permet déjà d'illustrer pas mal de concepts intéressants.

Hoewel iets lager dan de literatuurwaarde [9], lijkt deze schatting van de oploswarmte ΔH_{diss} van erythritol aanvaardbaar in de context van de gebruikte opstelling en maakt zij het reeds mogelijk een aantal interessante concepten te illustreren.

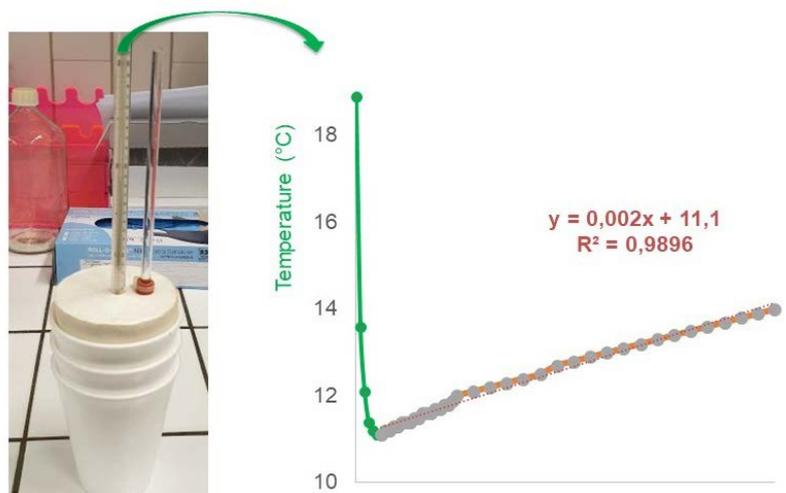


Figure 8. Détermination de la chaleur de dissolution (ΔH_{diss}) de l'érythritol au moyen d'un dispositif de calorimétrie simple mais efficace. L'évolution de la température de la solution d'érythritol en fonction du temps permet, par extrapolation, d'estimer la diminution de température ΔT qui donne accès à la valeur du ΔH_{diss} . Le caractère endothermique de la dissolution de l'édulcorant est bien mis en évidence par une chute rapide de la température de la solution aqueuse.

Figuur 8. Bepaling van de oploswarmte (ΔH_{diss}) van erythritol met behulp van een eenvoudig maar doeltreffend calorimetrieapparaat. De evolutie van de temperatuur van de erythritol-oplossing in functie van de tijd maakt het mogelijk, door extrapolatie, de waarde van de temperatuurverandering ΔT en ΔH_{diss} te schatten. Het endotherme karakter van het oplossen van erythritol wordt duidelijk aangetoond door de snelle temperatuursdaling van de oplossing.

4. Conclusions

L'ensemble des activités proposées se base sur deux édulcorants commerciaux aisément disponibles : l'érythritol et le xylitol. La cristallisation de ces composés permet, avec un peu de patience, l'obtention de beaux cristaux, illustrant ainsi les principes de cristallisation par évaporation en proposant une expérience accessible. L'analyse plus détaillée des structures cristallographiques, aux moyens de logiciels graphiques disponibles gratuitement, permet également d'approfondir des notions de conformation et de stéréochimie en offrant une possibilité concrète pour l'utilisateur de mieux « voir dans l'espace ». Enfin, une approche simple de calorimétrie est proposée

4. Conclusies

De voorgestelde activiteiten zijn gebaseerd op twee gemakkelijk verkrijgbare commerciële zoetstoffen: erythritol en xylitol. De kristallisatie van deze verbindingen maakt het mogelijk om, met een beetje geduld, mooie kristallen te verkrijgen, waarmee de principes van kristallisatie door verdamping worden geïllustreerd via een toegankelijk experiment. De meer gedetailleerde analyse van de kristallografische structuren, met behulp van vrij verkrijgbare grafische software, stelt de gebruiker ook in staat de begrippen conformatie en stereochemie te verdiepen door een concrete mogelijkheid te bieden om de ruimtelijke structuur van de zoetstoffen te visualiseren. Tenslotte wordt een eenvoudige calorimetrische

afin d'illustrer le caractère endothermique de la dissolution des édulcorants sélectionnés. Cette propriété est à mettre en rapport avec le caractère « rafraîchissant en bouche » des édulcorants et permet d'illustrer une approche plus quantitative de notions de thermochimie parfois abstraites ou difficiles à illustrer.

Nous remercions les collègues et étudiants qui ont participé à la mise au point des expériences, en particulier Hugo Rondia (Asty Moulin à Namur) et Romain Herman (Collège Sainte-Croix et Notre-Dame de Hannut) et leurs enseignants (Stéphane Collin et Olivier Mathy).

benadering voorgesteld om het endotherme karakter van het oplossen van de geselecteerde zoetstoffen aan te tonen. Deze eigenschap houdt verband met het “mondverfrissende” karakter van zoetstoffen en maakt een meer kwantitatieve benadering mogelijk van thermochemische begrippen die soms abstract of moeilijk te illustreren zijn.

Wij danken de collega's en studenten die hebben meegewerkt aan de ontwikkeling van de experimenten, met name Hugo Rondia (Asty Moulin in Namen) en Romain Herman (Collège Sainte-Croix et Notre-Dame de Hannut) en hun docenten (Stéphane Collin en Olivier Mathy).

Références / Referenties

- [1] <https://www.iucr.org/>
 [2] <https://sites.google.com/view/belgian-crystallography/concours>



- <https://www.chem.kuleuven.be/bcc/>
 [3] <https://medias.unamur.be/permalink/v125f7077afa8rgv88sk/iframe/>



- [4] <https://www.ccdc.cam.ac.uk/>
 [5] <https://www.ccdc.cam.ac.uk/Community/educationalresources/teaching-database/>
 [6] <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/Search?Compound=xylytol&DatabaseToSearch=Published>
<https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/Search?Cccid=XYLTOL01&DatabaseToSearch=Published>
 [7] <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/Search?Cccid=MERYOL03&DatabaseToSearch=Published>
 [8] <https://www.ccdc.cam.ac.uk/support-and-resources/Downloads/>
 [9] $\Delta H_{\text{diss}}(\text{H}_2\text{O}) @ 25^\circ\text{C} = 5,57 \pm 0,01 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, Parks, G.S.; Manchester, K.E., The heats of solution of erythritol, mannitol and dulcitol; combustion values for liquid polyhydroxy alcohols, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 3435-36.

Guillaume BERIONNI

Namur Institute of Structured Matter (NISM)
 University of Namur, 61 rue de Bruxelles,
 B-5000 Namur, Belgium
 guillaume.berionni@unamur.be

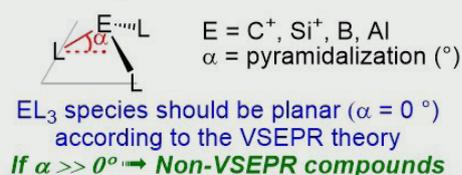
Reprogramming Main-Group Compounds: Toward New Superelectrophilic and Superacidic Catalysts

The Valence Shell Electron Pair Repulsion (VSEPR) theory predicts the geometry of molecules from the number of electron pairs surrounding their central atoms. It describes all trivalent electrophiles and Lewis acids EL_3 (L = ligand) from group XIII ($E = B, Al, Ga$) and all trivalent cationic species from group XIV ($E = C^+, Si^+$) as trigonal planar species (Scheme 1a). However, a number of geometrically constrained trivalent species embedded in cage-shaped scaffolds such as those represented in Scheme 1b are known and have generally been referred to as “non-VSEPR” Lewis acids [1].

Rare but impressive examples of pyramidal boranes and isoelectronic carbenium ions have been generated in solution or in gas phase, and a few have even been structurally characterized in

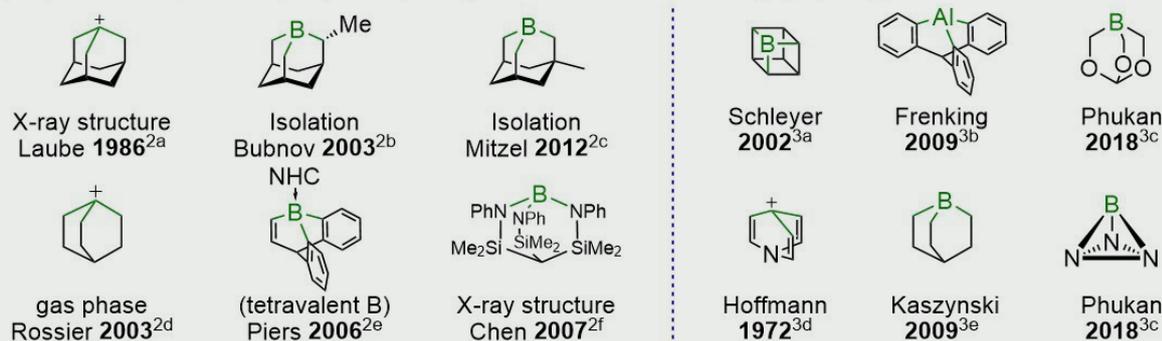
the solid-state (Scheme 2a) [2]. These textbook examples of main-group species escaping the general chemical structural rules are illustrating that other non-VSEPR Lewis acids could potentially be generated *in-situ*, or even isolated. Many non-planar trivalent Lewis acids and electrophiles were computationally evaluated (Scheme 2b) [3], and quantum-chemical calculations are revealing that their central element pyramidalization considerably reduce the enthalpic cost of structural reorganization when forming a Lewis adduct with a Lewis base (Scheme 2c) or when reacting with a substrate. This has in particular a tremendous importance for boron Lewis acids possessing the largest reorganization energy in the group XIII series ($E = B, Al, Ga, In$) [4], which considerably hampers many of their potential applications in chemistry [5].

a) Defining non-VSEPR trivalent Lewis acids b) Common cage-shaped scaffolds with pyramidal edges

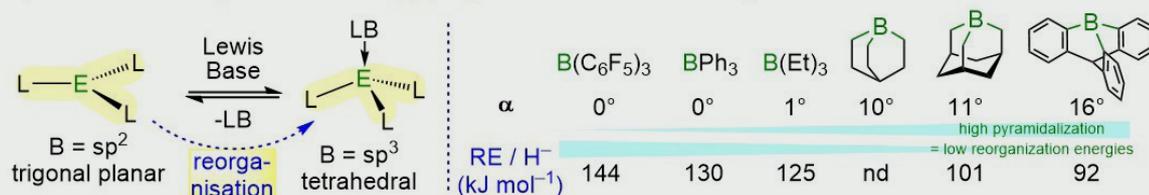


Scheme 1. a) Defining the geometry of trivalent EL_3 species (E = element, L = ligand or substituent) with the pyramidalization angle α ; b) Common cage-shaped scaffolds.

a) Experimentally known (left) and b) computational investigations (right) on pyramidal trivalent Lewis acids



c) Structural Reorganization Energy (RE) of boron Lewis acids upon coordination with Lewis bases



Scheme 2. Overview on experimentally known non-planar Lewis acids with low structural reorganization energies and high pyramidalizations at the reactive central element E.

Such uncommon reactive species are expected to open new paths to reach unexpected chemical reactivities, with interesting perspectives in the area of superelectrophiles, superacids and Lewis superacids chemistry [6]. The applications of these non-VSEPR species in bonds activation are nearly unexplored, although quantum-chemical investigations leave no doubts on their promising modes of bonds activation [7].

We recently reported the unrivalled reactivity of pyramidal boron Lewis acids [8], which exhibited unforeseen Lewis acidity strength surpassing that of all reported boron Lewis acids so far [9]. By expanding the current boundaries of the Lewis acidity scale and decreasing the reorganization energies of boron Lewis acid, our research group future goals are to considerably expand the applications of main-group Lewis superacids in chemistry and catalysis [10].

Accessing even more reactive species will open a whole new range of opportunities for the activation of inert molecules, and the extraordinary structures, reactivities and robustness of these new type of p-block reactive entities show that they are the forerunners of novel and unique properties and applications in catalysis

and in coordination chemistry. This research will be developed during the next five-years at the University of Namur within the context of the ERC consolidator grant “B-YOND” entitled “Reprogramming main-group compounds for capturing and activating methane and dinitrogen”.

Acknowledgments

The author acknowledges the University of Namur, the Namur Institute of Structured Matter (NISM) and the FNRS. All group members are deeply acknowledged for their dedication and hard work. I thank N. Tumanov and J. Wouters for expertise in crystallography and B. Champagne and R. Robiette for expertise in computational chemistry. I also thank the Unité de Chimie Organique team (Prof. S. Vincent, Prof. S. Lanners) for useful discussions when starting my research group in Namur.

References

- [1] For the definition of the Valence Shell Electron Pair Repulsion (VSEPR) theory, and main-group compounds with geometries not predicted by the VSEPR theory ("non-VSEPR compounds"), see: (a) S. Kundu, *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 3209; (b) G. Bouhadir, D. Bourissou, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, *33*, 210. For an overview on chemical bonding of main-group compounds, see: (c) L. Zhao, S. Pan, N. Holzmann, P. Schwerdtfeger, G. Frenking, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 8781.
- [2] (a) T. Laube, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 349; (b) M. E. Gurskii, V. A. Ponomarev, K. A. Lyssenko, M. Yu. Antipin, P. Renaud, Y. N. Bubnov, *Mendeleev. Commun.* **2003**, *13*, 121; (c) Vishnevskiy, Y. V. Abaev, M. A. Rykov, A. N. Gurskii, M. E. Belyakov, P. A. Erdyakov, S. Y. Bubnov, Y. N. Mitzel, N. W. *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 10585; (d) J. L. M. Abboud, I. Alkorta, J. Z. Davalos, P. Müller, E. Quintanilla, J.-C. Rossier, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3786 and references therein; (e) T. K. Wood, W. E. Piers, B. A. Keay, M. Parvez, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2875; (f) H. Zhu, E. Y.-X. Chen, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1481; (g) For other cage-shaped boron compounds, see: S. Trofimenko, *Polyhedron*, **2004**, *23*, 197.
- [3] (a) Z. Chen, H. Jiao, A. Hirsch, P. v. R. Schleyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4309; (b) L. A. Mück; A. Y. Timoshkin, M. von Hopffgarten, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3942; (c) Borthakur, B. Das, S. Phukan, A. K. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4975; (d) R. Gleiter, R. Hoffmann, W.-D. Stohrer, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 8; (e) P. Kaszynski, S. Pakhomov, M. E. Gurskii, S. Y. Erdyakov, Z. A. Starikova, K. A. Lyssenko, M. Y. Antipin, Y. N. Bubnov, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1709.
- [4] A. Y. Timoshkin et al. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, *47*, 4442.
- [5] J. Townsend, N. M. Braunscheidel, K. D. Vogiatzis, *J. Phys. Chem. A* **2019**, *123*, 3315.
- [6] G. Berionni, *Chem. Syn.* **2021**, *1*, 10. DOI: 10.20517/cs.2021.11
- [7] (a) A. Chardon, A. Osi, D. Mahaut, A. Ben Saida, G. Berionni, *Synlett.* **2020**, *31*, 1639; (b) G. Lu, L. Zhao, H. Li, F. Huang, Z.-X. Wang, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 2254; (c) H. Li, G. Lu, Y. Mo, Z.-X. Wang, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 5268; (d) M. El-Hamdi, A. Y. Timoshkin, *J. Comput. Chem.*, **2019**, 9999; (e) A. Y. Timoshkin, K. Morokuma, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 14911; (f) J.-M. Olivia-Enrich, I. Alkorta, J. Elguero, *Molecules.* **2020**, *25*, 1042; (g) A. M. Rouf, C. Dai, S. Dong, J. Zhu, *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 11770.
- [8] A. Chardon, A. Osi, D. Mahaut, T. Doan, N. Tumanov, J. Wouters, B. Champagne, G. Berionni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12402.
- [9] A. Ben Saida, A. Chardon, A. Osi, N. Tumanov, J. Wouters, A. I. Adjieufack, B. Champagne, G. Berionni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 16889.
- [10] A. Ben Saida, A. Chardon, A. Osi, N. Tumanov, J. Wouters, A. I. Adjieufack, B. Champagne, G. Berionni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 16889.

Additional information on Prof. Guillaume Berionni, his research group, and the ERC consolidator grant "B-YOND" starting in October 2022.

Prof. Guillaume Berionni (Namur Institute of Structured Matter - University of Namur) has been recently awarded an ERC consolidator grant.

With this funding instrument, the European Research Council enables outstanding scientists to implement pioneering concepts over a period of five years and thus strengthens the European research landscape.

The ERC received 2652 consolidator grant proposals, and a total of 313 laureates were funded in Europa. In the physical sciences and engineering PE5 panel (Synthetic Chemistry and Materials), a total of 12 ERC CoG grants were awarded this year in Europa, among which only one (this project B-YOND) was awarded in Belgium. ERC Consolidator Grants are designed to support excellent research programs which must demonstrate ground-breaking nature and multidisciplinary ambition.

Inspired by transition-metal catalysis and main-group chemistry, the recently funded ERC project "B-yond" aims at reprogramming molecular systems based on s and p block elements to overstep current chemistry reactivity rules.

A milestone of this project is the formulation of acids and bases with minimal reorganization energies suitable for promoting new catalytic processes. The development of ground-breaking main-group catalysts based on the most abundant elements in the earth crust will have a wide impact on chemical materials transformation, as well as on bulk and fine chemical synthesis.

The research outcomes will lay the basis for developing new energy and resources management strategies, notably through novel approaches to catalysts design and sustainable materials development, by avoiding the use of precious transition-metal elements.

Thus, the research project B-YOND addresses important challenges in the quest for a sustainable future, since Prof. Berionni and his working group (see Prof. Berionni research group picture on May 2022 below) will develop new reactive species and catalysts that benefit a variety of chemical technologies.



Figure 1. Prof. Berionni research group on May 2022 (copyright © Geoffroy LIBERT). From left to right : Damien Mahaut – Lucie Pedussaut – Ali BenSaida – Guillaume Berionni – Thu-Hong Doan – Nicolas Niessen – Arnaud Osi – Aurélien Chardon – Bruno Dicarlo – Julien Habrard. (Missing: Antoine Willems and Esteban Danloy).

Additional links

- Prof. Berionni research group website: Laboratory of Reactivity and Organic Catalysis
- A recent interview of Prof. Berionni: Young Career Focus presents Guillaume Berionni, Synform (Thieme Chemistry, 2021).
- A recent highlight (Namur Institute of Structured Mater, 2022) on the applications of new pyramidal Lewis acids developed in the Berionni group: here
- A description of a former research program supported by the Belgian National Fund for Scientific Research (Fonds National de la Recherche Scientifique FNRS): here
- Link to the ERC consolidator grant webpage: here

Anne-Sophie Duwez

Université de Liège (ULiège)

Nanochimie et systèmes moléculaires

Molecular Systems (MolSys)

Quartier Agora, Allée du six Août 17B, 4000 Liège 1

asduwez@uliege.be

Anne-Sophie Duwez awarded an ERC Advanced Grant for her project *Chemistry under Force*

Anne-Sophie Duwez, professor and head of the NanoChem laboratory at the University of Liège (www.nanochem.uliege.be) has been selected to receive an ERC Advanced Grant from the European Research Council for her *ChemForce* project. This prestigious funding –nearly 2.5 M€ over a period of 5 years– was awarded to develop research that aims to better understand how mechanical forces and chemistry affect each other by studying the rupture and reformation of basic chemical bonds at the single molecule level.

In 1952, Schrödinger wrote that we would never experiment with just one electron, one atom, or one molecule [1]. 40 years later, methods derived from scanning probe microscopies (SPMs) allowed us to manipulate single atoms and molecules, and even single bonds [2]. During the last three decades, physicists and biophysicists have largely exploited this opportunity to advance many fields of physics, nanotechnology, and biology. Single-molecule force spectroscopy (SMFS), which consists in trapping and stretching a molecule between an atomic force microscopy (AFM) tip and a surface, enables to probe (and/or to induce) molecular processes *in situ* and in real time through the application of mechanical forces. Such experiments have provided unprecedented insights into the structure and function of many

biological systems, including DNA, proteins, enzymes, biomolecular machines, ...[3,4] Studying single molecules can reveal unexpected information. Even if the $\sim 10^{23}$ molecules in a mole are identical in structure, random thermal fluctuations cause differences in their activities. Not all of them follow the same path through their reaction process. During any short-time interval, they are each unique. The ability to observe one molecule at a time allows us to ask and answer questions that are impossible, or extremely difficult, to approach by ensemble techniques [5].

Chemists did not fall into steps behind physicists and biologists and have benefited little from the advent of single-molecule experiments by SPMs. The use of SMFS for molecular recognition between two partner species has been exploited to some extent by chemists [6], but single-molecule mechanics, *i.e.* the study of intra-molecular mechanochemical processes, are much rarer. Despite some elegant examples in polymer science [7], SMFS remains largely under exploited in chemistry. A big question like *how forces and chemistry affect each other?* merits special attention. The mechanical activation of bonds is a ubiquitous process in nature. Strained molecular architectures govern many physiological processes, including enzyme activities, motion of molecular motors, division

of cells, or muscle contraction [8]. Although mechanical forces are known to control rates of chemical reactions [9] and govern reaction pathways [10], they are little exploited in chemistry. Given the vector character of force, the reactions can follow specific pathways, yielding products that may differ from those of non-directional activation in solution (like thermal activation). Mechanical forces modify the free-energy surface of chemical reactions, enabling thermodynamically unfavourable reaction pathways, and yielding products that are either prohibited or too slow to obtain under thermodynamic control [8b,10a,11]. Even if mechanochemical synthesis by milling, grinding, or sonication, has provided some interesting information in this direction, this information remains very qualitative [12]. The mechanics of chemical bonds is still in its infancy and could largely benefit from SMFS. Major questions which could not be addressed so far, especially concerning the mechanical reversibility of chemical bonds and the bond lifetime under mechanical loads could be elucidated. SMFS offers remarkable opportunities to advance our fundamental understanding of chemical bonds. It can also open avenues for exploiting the capacity of mechanical loads to affect chemistry and guide the thinking in designing new materials, reactions and processes, in a framework other than thermodynamics in solution.

However, implementing single-molecule mechanics on small synthetic molecules remains a major challenge due to the very small scale of the involved processes compared to large biological systems. SMFS can be carried out by AFM, but also by optical tweezers (OT) or magnetic beads. Whatever the technique, the difficulty comes from the need to develop proper tools and prepare appropriate molecules that can be interfaced with the device, especially when one wants to probe bond reversibility. Over the last years, the group of Anne-Sophie Duwez have developed a range of pioneering approaches in SMFS [13] that now allow them to tackle this big question, which requires a considerable joint effort between synthetic chemists, chemical physicists, and engineers.

The *ChemForce* project, which has just been selected by the ERC for Advanced Grant funding, aims at broadening the scope of use of SMFS and adapt it to obtain a detailed picture of the interplay between mechanical forces and chemistry at the single molecule level. It proposes to solve a major failure of SMFS for the last 25 years concerning the extreme difficulty of probing bond reformation after its rupture. For this purpose, a series of tethered supramolecular and (dynamic) covalent bonds will be synthesized and probed to study their mechanical stability, including the time they can

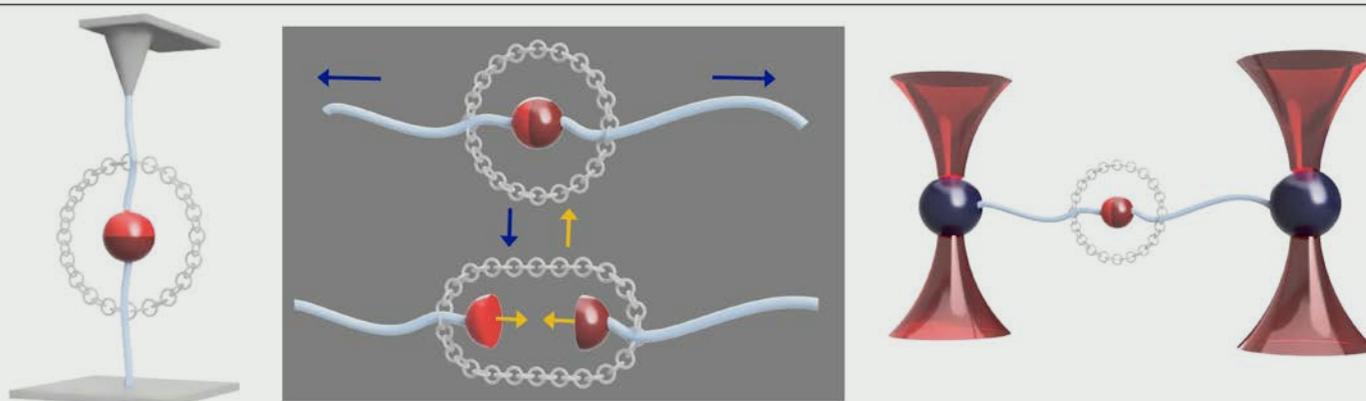


Figure 1: Schematic of the general objective of ChemForce. The concept of tethered bonds is shown in the central part. The partners of the bond stay in close proximity after being broken open and can rebind. Single-molecule force spectroscopy by AFM (left) or OT (right) is used to monitor the process in various environments (solvent, pH, presence of reagents, competitors, stimuli, ...).

resist to a defined force, and their reversibility, in various geometries and chemical environments (Fig. 1). The tethered structure ensures that the components of the bond stay in close proximity after being broken open, leaving the possibility to reform the bond and to study how mechanical forces and proximity can trigger a chemical reaction. It will enable to obtain a detailed understanding of how mechanical forces can modify the free-energy surface of chemical reactions.

The bonds that will be under focus include Diels–Alder and click adducts, dynamic covalent bonds, and metal–ligand complexes. These experiments will enable to obtain unprecedented information about the mechanics of bonds, at the single molecule level, and about the possibility of forcing bond formation by proximity and mechanical force for species that normally require high temperature or another standard source of energy. Given the vector character of force, mechanical stability is an anisotropic property. The influence of the geometry and topology, which potentially affect the mechanics of the bonds, will also be investigated. The mechanical stability of a bond can largely differ from its thermodynamic stability. Bonds considered to be weak can turn out to be mechanically robust and on the contrary, strong bonds can turn out to be fragile when submitted to a mechanical load. The lifetime of a bond can be increased or decreased when subjected to a mechanical force [14]. The tethered mechanophores will incorporate these geometrical effects, and will be also embedded into more complex topological structures like mechanically interlocked molecules (MIMs, like catenanes, rotaxanes and knots), to modulate the mechanical activity of the bonds.

In summary, ChemForce aims at broadening the scope of use of SMFS and adapting it to obtain a detailed picture of the interplay between mechanical forces and chemistry at the single molecule level, thereby gaining in-depth understanding of the behaviour of chemical bonds under force, including their rupture, their dynamics, and their reformation. To reach

this goal, a series of bonds have been selected, covering a broad range of characteristics (strength, lifetime, reversibility,...). These bonds were selected for their importance in various fields such as materials science, organic or supramolecular chemistry,... or, on the opposite, because they are relatively new and little understood. In both cases, there is a crucial lack of detailed information about their mechanical behaviour.

The originality of the project relies on its multidisciplinary approach (synthetic chemistry, advanced single-molecule mechanics and developments in AFM and OT) around timely important fundamental questions for chemistry in general, and for materials science in particular. The results obtained in *ChemForce* will help to understand how mechanical forces can be used to overcome activation barriers to chemical bond formation, enabling the use of less reactive starting materials. They will potentially guide the thinking in designing new materials, reactions and processes, to exploit the capacity of mechanical loads to affect chemistry.

References

- [1] E. Schrödinger, *Br. J. Philos. Sci.* **1952**, 3, 233.
- [2] J. K. Gimzewski, C. Joachim, *Science* **1999**, 283, 1683.
- [3] For reviews, see (a) P. Hinterdorfer, Y. F. Dufrene, *Nat. Methods* **2006**, 3, 347. (b) K. C. Neuman, A. Nagy, *Nat. Methods* **2008**, 5, 491. (c) D. J. Müller, Y. F. Dufrene, *Nat. Nanotechnol.* **2008**, 3, 261. (d) J. Liang, J. M. Fernández, *ACS Nano* **2009**, 3, 1628. (e) E. M. Puchner, H. E. Gaub, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2009**, 19, 605. (f) Molecular Manipulation with Atomic Force Microscopy, Edited by N. Willet and A.-S. Duwez, Taylor & Francis group – CRC Press, Boca Raton, USA, **2012**, pp. 287. (g) P. E. Marszalek, Y. F. Dufrene, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3523. (h) G. Žoldák, M. Rief, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2013**, 23, 48. (i) M. L. Hughes, L. Dougan, *Rep. Prog. Phys.* **2016**, 79, 076601. (j) B. Nathwani, W. M. Shih, W. P. Wong, *Biophys. J.* **2018**, 115, 2279. (k) M. Mora, A. Stannard, S. Garcia-Manyes, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 6816.
- [4] (a) C. Bustamante, Y. R. Chemla, N. R. Forde, D. Izhaky, *Annu. Rev. Biochem.* **2004**, 73, 705. (b) Special issue. *Annu. Rev. Biochem.* **2008**, 77, 45.
- [5] I. Tinoco Jr., R. L. Gonzalez Jr, *Genes Dev.* **2011**, 25, 1205.
- [6] For examples, see (a) M. Kudera, C. Eschbaumer, H. E. Gaub, U. S. Schubert, *Adv. Funct. Mater.* **2003**, 13, 615. (b) E. Rainer, R. Ros, B. Decker, J. Mattay, D. Anselmetti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 484. (c) F. R. Kersey, W. C. Yount, S. L. Craig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3886. (d) T. Y. Kuo, W. H. Tseng, C. H. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 9213.
- [7] For examples, see (a) W. Zhang, X. Zhang, *Prog. Polym. Sci.* **2003**, 28, 1271. (b) S. Zou, H. Schönherr, G. J. Vancso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 956. (c) C. Liu, K. Kubo, E. Wang, K. S. Han, F. Yang, G. Chen, F. A. Escobedo, G. W. Coates, P. Chen, *Science* **2017**, 358, 352.
- [8] (a) R. Boulatov, Ed., Polymer Mechanochemistry, *Topics Curr. Chem.*, Springer. **2015**, 369, 1-377. (b) S. Garcia-Manyes, A. E. M. Beedle, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, 1, 0083. (c) R. T. O'Neill, R. Boulatov, *Nat. Rev. Chem.* **2021**, 5, 148.
- [9] (a) A. P. Wiita, S. R. Ainaravaru, H. H. Huang, J. M. Fernandez, *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, 103, 7222. (b) Y. Li, A. Nese, N.V. Lebedeva, T. Davis, K. Matyjaszewski, S. S. Sheiko, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 17479.
- [10] (a) C. R. Hickenboth, J. S. Moore, S. R. White, N. R. Sottos, J. Baudry, S. R. Wilson, *Nature* **2007**, 446, 423. (b) J. M. Lenhardt, M. T. Ong, R. Choe, C. R. Evenhuis, T. Martinez, S. L. Craig, *Science* **2010**, 329, 1057.
- [11] (a) J. N. Ladenthin, T. Frederiksen, M. Persson, J. C. Sharp, S. Gawinkowski, J. Waluk, T. Kumagai, *Nat. Chem.* **2016**, 8, 935. (b) J. Ribas-Arino, D. Marx, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 5412. (c) F. R. Kersey, W. C. Yount, S. L. Craig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3886. (d) J. Wang, T. B. Kouznetsova, Z. Niu, M. T. Ong, H. M. Klukovich, A. L. Rheingold, T. J. Martinez, S. L. Craig, *Nat. Chem.* **2015**, 7, 323. (e) A. E. M. Beedle, M. Mora, C. T. Davis, A. P. Snijders, G. Stirnemann, S. Garcia-Manyes, *Nat. Commun.* **2018**, 9, 3155 (f) R. Nixon, G. De Bo, *Nat. Chem.* **2020**, 12, 826. (g) Y. Liu, S. Holm, J. Meisner, Y. Jia, Q. Wu, T. J. Woods, T. J. Martinez, J. S. Moore, *Science* **2021**, 373, 208.
- [12] For reviews see (a) J.-L. Do, T. Frisčić, *ACS Cent. Sci.* **2017**, 3, 13. (b) T. Friščić, C. Mottillo, H. M. Titi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 1018. (c) T. K. Achar, A. Bose, P. Mal, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 1907.
- [13] (a) A.-S. Duwez, S. Cuenot, C. Jérôme, S. Gabriel, R. Jérôme, S. Rapino, F. Zerbetto, *Nat. Nanotechnol.* **2006**, 1, 122. (b) P. Lussis, T. Svaldo-Lanero, A. Bertocco, C.-A. Fustin, D. A. Leigh, A.-S. Duwez, *Nat. Nanotechnol.* **2011**, 6, 553. (c) D. Sluysmans, S. Hubert, C. J. Bruns, Z. Zhu, J. F. Stoddart, A.-S. Duwez, *Nat. Nanotechnol.* **2018**, 13, 209. (d) D. Sluysmans, F. Devaux, C. J. Bruns, J. F. Stoddart, A.-S. Duwez, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2018**, 115, 9362. (e) D. Sluysmans, P. Lussis, C.-A. Fustin, A. Bertocco, D. A. Leigh, A.-S. Duwez, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 2348. (f) F. Devaux, X. Li, D. Sluysmans, V. Maurizot, E. Bakalis, F. Zerbetto, I. Huc, A.-S. Duwez, *Chem* **2021**, 7, 1333.
- [14] (a) W. E. Thomas, V. Vogel, E. Sokurenko, *Annu. Rev. Biophys.* **2008**, 37, 399. (b) L. F. Milles, K. Schulten, H. E. Gaub, R. C. Bernardi, *Science* **2018**, 359, 1527.

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**