

CHIMIE NOUVELLE

LA REVUE DE CONTACT DE LA SOCIÉTÉ ROYALE DE CHIMIE

40^{ème} année - décembre 2022



CN 141

Protein chemistry and drug design

Protein oligomerisation: why and new avenues for drug discovery

F. DE POL, E. PIERSON, J. WOUTERS

1

Histoire de la chimie

Jean-Antoine Chaptal (1756-1832), le goût d'instruire (première partie)

J. FOURNIER

6

Greener synthesis of Metal-Organic frameworks

Synthesis strategies towards new heterometallic and functionalized metal-organic frameworks

T. STEENHAUT, Y. FILINCHUK and S. HERMANS

18

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

Cédric Malherbe
ULiège,
Département de Chimie
Quartier Agora,
allée du six Août 11
4000 Liège 1
c.malherbe@uliege.be

Infographisme

emmanuel@norproduction.eu

Comité de rédaction

Kristin Bartik, ULB
Nicolas Blanchard, Université de Haute-Alsace-Université de Strasbourg
Sophie Carenco, Sorbonne Université, Paris
Frédéric Castet, Université de Bordeaux
André Colas, Dow Corning
Damien Debecker, 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

| | | |
|-------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Présidente | A.-S. Duwez, ULiège | asduwez@uliege.be |
| Vice-président | J.-P. Lecomte, DOW | j.lecomte@dow.com |
| Président sortant | L. Provins, UCB | laurent.provins@ucb.com |
| Secrétaire générale | C. Buess-Herman, ULB | Claudine.Buess-Herman@ulb.be |
| Trésorier | P. Laurent, ULB | Pascal.Laurent@ulb.be |
| Délégué relations extérieures | P. Baekelmans, Solvay | paul.baekelmans@solvay.com |

Divisions

| | | |
|---------------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| Chimie Médicinale | L. Provins, UCB | laurent.provins@ucb.com |
| Chimie organique et bio-organique | | |
| Jeunes Chimistes | M. Larry, ULiège | max.larry@uliege.be |
| | T. Massenet, ULiège | thibault.massenet@uliege.be |
| Histoire et Enseignement de la Chimie | B. Van Tiggelen | vantiggelen@memosciences.be |
| Délégué Essenscia Wallonie | C. Moucheron, ULB | Cecile.Moucheron@ulb.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@ulg.ac.be |
| Namur | J. Wouters, UNamur | johan.wouters@unamur.be |

Membres protecteurs de la SRC

ALLNEX
CERTECH
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

Florian DE POL*, Elise PIERSON, Johan WOUTERS
Laboratoire de Chimie Biologique Structurale (CBS), Namur
Research Institute for Life Sciences (NARILIS), University of Namur
(UNamur), 5000 Namur, Belgium - florian.depol@vuw.ac.nz



Protein oligomerisation: why and new avenues for drug discovery

1. Introduction

Protein self-assembly is one of Nature's most elegant ways to provide cellular multi-tasking. Protein oligomerisation is indeed ubiquitous in all three domains of life and is crucial for a wide spectrum of biological functions [1-5]. In this article, we aim to briefly outline why protein oligomerisation occurs by using several illustrative examples from reviewed literature. We will then discuss how the in-depth study of quaternary structures creates exciting avenues for drug discovery and the current challenges of this emerging strategy.

2. Why protein oligomerisation occurs: examples of biochemical advantages for the cell

For the cell, protein self-assembly offers a plethora of evolutionary advantages that has seen monomeric proteins evolve to more sophisticated structures. Evolution has naturally driven the formation of oligomeric proteins for two main reasons. The first biological profit of protein oligomerisation is the ability to form large and stable macromolecules without extending the amount of genetic material to transcript [6]. Indeed, a large protein complex composed of

short polypeptidic sequences is more likely to be error-free transcribed than a longer sequence of comparable size. Additionally, oligomeric proteins have an enhanced overall thermal stability thanks to the enthalpic gain of forming stabilising protein-protein interactions (PPIs) between the subunits and the augmentation of entropy following the shielding of hydrophobic residues from the solvent [7]. In the complex, the solvent accessible surface of the monomeric subunits is indeed reduced, which could make them less prone to denaturation. In turn, this may allow the oligomers to carry out their function for a longer cellular timeframe, which reduces the need to translate DNA to replenish the cellular environment with fresh proteins. The second main biological profit of protein oligomerisation is the extended ability for the cell to adjust protein function and activity. It is now well established that the correct assembly of a precise number of subunits is required for the oligomeric protein to carry its physiological function. Disrupting protein interfaces through either small molecules binding, temperature, pH or ionic strength variations is a natural way of regulating oligomeric protein function. This is the interesting case of *moonlighting proteins*, defined as proteins able to carry more than one physiologically relevant function

with a single polypeptidic chain. In that sense, protein oligomerisation provides an efficient way for the cell to multitask. For example, the enzyme ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCHL-1), an enzyme studied in our laboratory, shows interesting moonlighting properties: when in a monomeric form, it is a hydrolase that catalyses the deubiquitination of proteins. Under its dimeric form however, it has been shown to catalyse the reverse reaction, which makes it a ligase [8]. Additionally, allosteric regulation can be delivered through the formation of oligomers. A striking example is the human ribonucleotide reductase (hRNR), which is naturally found as heterodimeric. An allosteric regulatory pocket is located at the dimeric interface and the enzymatic activity is regulated according to the molecule that binds to it: the binding of adenosine triphosphate (ATP) to the allosteric site triggers the reduction of cytidine diphosphate (CDP) while the binding of thymidine triphosphate (TTP) to the allosteric site stimulates the reduction of guanosine diphosphate (GDP) [9].

3. Targeting quaternary structures for drug discovery: extended druggability and selective toxicity

As we have exemplified in the previous section, the function, activity, and regulation of an oligomeric protein is inherently related to the correct assembly of a precise number of subunits to form a fully functional complex. Since 30-50% of known proteins oligomerise [6], the targeting of quaternary structures was recently regarded with great interest for therapeutic purposes. Indeed, one of the most important criteria for the validation of a drug target is its druggability (i.e. its ability to bind small molecules with high affinity and specificity). It is not uncommon for potential therapeutic targets to be abandoned due to the non-druggability of their active site. Thus, considering oligomeric interfaces as potential allosteric regulatory sites widens the scope of possibilities in terms of druggability. Take Rad52, a cyclic heptameric protein involved in DNA repair, as an example. This protein is

considered as a therapeutic target for certain breast cancers chemotherapies. However, its DNA binding site has been considered undruggable. Later, it was shown that 6-hydroxy-DL-dopa could bind at the protein-protein interfaces of the Rad52 heptamer. The binding of this small molecule to the heptameric structures induces the dissociation of the heptameric ring, subsequently resulting in a loss of the DNA repair function. From this perspective, Rad52 could be validated as a therapeutic target [10]. Targeting quaternary structures also creates exciting avenues to achieve high levels of selective toxicity towards human pathogens. Indeed, it is common for the active site of the same protein family to be highly conserved due to the similarity in the chemical reaction they catalyse. Targeting the active site therefore leads to undesirable effects because the inhibitor also affects the other proteins of the same family. In contrast, it has been shown that oligomeric interfaces are often less conserved than the active site [11]. In that sense, protein-protein interactions constitute an extended pool of molecular targets to be exploited to enhance selectivity for a single member of a given protein family. For example, protein kinases are a family of proteins that share a highly conserved ATP binding site. Therefore, developing a selective inhibitor for a particular protein kinase is a major challenge. In contrast, targeting their oligomeric interfaces offers interesting prospects in terms of selectivity. A particularly relevant example is B-Raf, a dimeric protein kinase whose dysfunction in tumor cells can lead to abnormal hyperactivated Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) signalling. Knowing the nature of the protein-protein interactions at the dimeric interface of B-Raf, Gunderwala A.Y. *et al* [12] designed a small peptide, namely “*Braftide*”, capable of selectively lodging itself at the protein-protein interface of the B-Raf dimer without affecting the normal activity of other kinases of the same family. Disruption of B-Raf into its constituting monomers inhibits the phosphorylation of MAPK and additionally, triggers the proteasome mediated degradation of B-Raf – Figure 1.

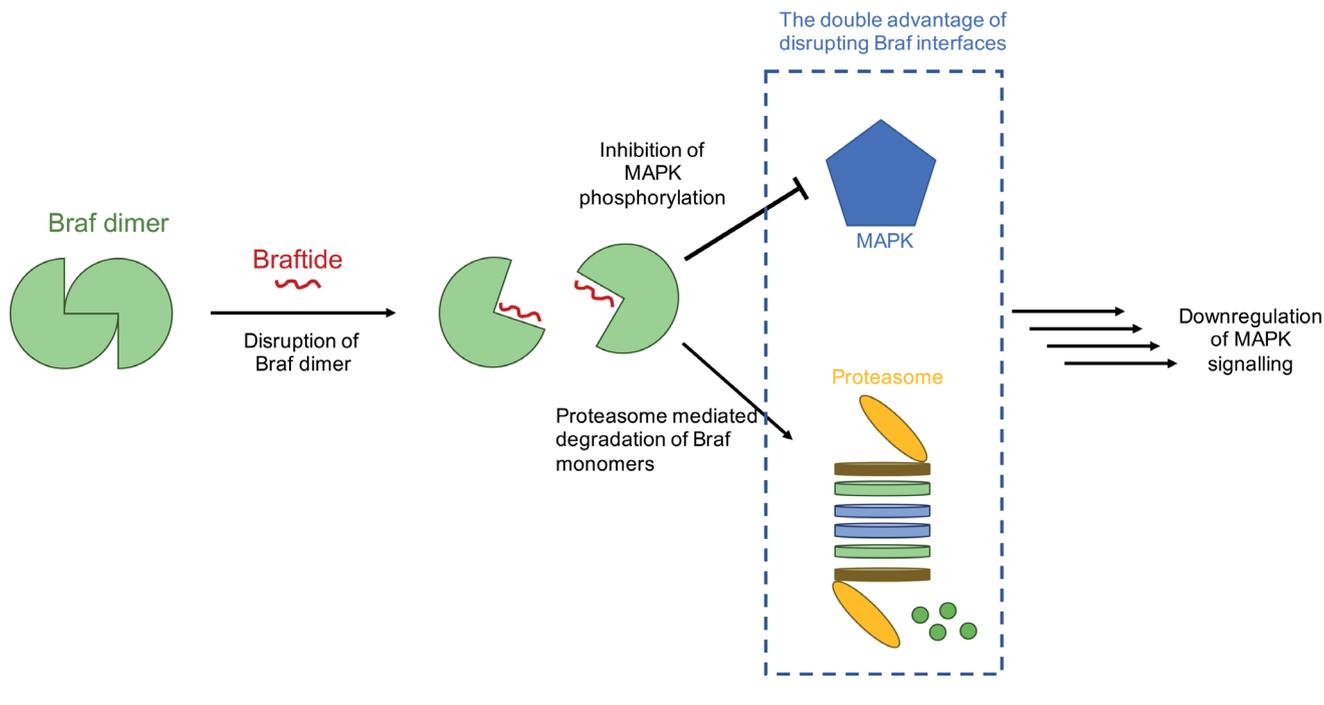


Figure 1 – Mechanism of action of Braftide. By mimicking the dimeric interactions in B-Raf, the small peptide called Braftide can disrupt the dimer of B-Raf, which leads to the inhibition of MAPK phosphorylation and the degradation of B-Raf monomer. The combined effects lead to the downregulation of the MAPK signaling pathways. Adapted from [12]

Additionally, targeting protein quaternary structures circumvents a frequent problem when it comes to targeting a protein from a pathogenic microorganism: if the therapeutic target has a human homologue, it is crucial for the drug to interact selectively with the pathogen's protein. In the context of research against Chagas disease, whose pathogen is the microorganism *Trypanozoma cruzi* (TP), the triose phosphate isomerase has been identified as an interesting therapeutic target because it is involved in the fifth step of glycolysis [13]. It is therefore essential for the survival of TP. However, this protein has a human equivalent with a highly conserved active site. Unsurprisingly, targeting the active site of this enzyme with an inhibitor therefore proved to be not selective towards the human homologue. This represents a major problem as it could lead to the collateral inhibition of the human counterpart and thus induce unwanted side-effects during the treatment. However, Tellez-Valencià *et al.* found that benzothiazole derivatives could bind with high selectivity to a non-catalytic pocket located at the dimeric interface of the TP triose-

phosphate isomerase, which resulted in its full inhibition. By X-ray diffraction (XRD), it was shown that these derivatives could interact with residues at the dimeric interface that are not redundant in the human counterpart [14].

These examples illuminate the growing interest to use protein-protein interactions and interfaces as a means to synthetically control protein functions for therapeutic purposes. Especially, a major milestone was reached in 2016 with the approval by the FDA of Venetoclax, the first completely synthetic drug targeting PPIs designed with a fragment-based approach [15]. Venetoclax is used in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: in tumor cells, pro-apoptotic proteins like BAK or BAX are bound to anti-apoptotic proteins like BCL-2 [16]. Venetoclax works by selectively disrupting these interactions and thereby releasing the pro-apoptotic BAK/BAX proteins, which further promotes cell death. Fig. 2. By being approved by the FDA and showing outstanding results in the treatment of patients, Venetoclax serves as a first proof of concept that therapeutics can indeed be designed to target

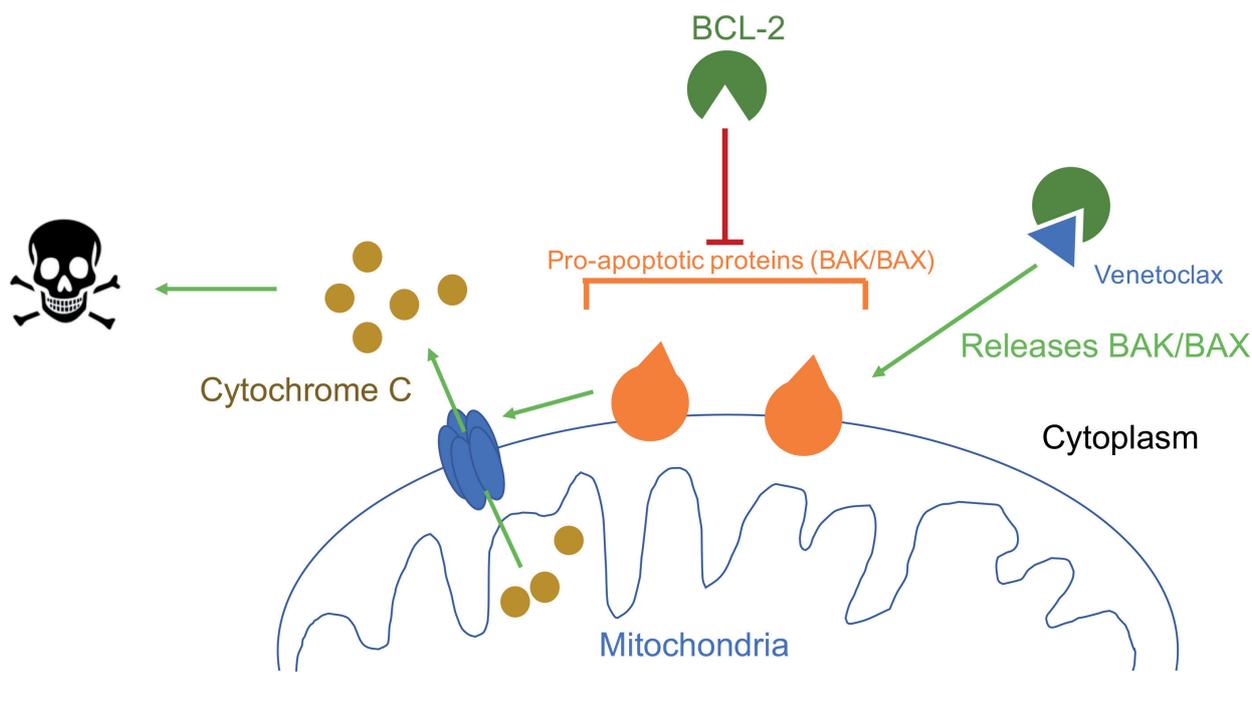


Figure 2 – Mechanism of action of Venetoclax. In tumor cells, the anti-apoptotic protein BCL-2 antagonises the pro-apoptotic proteins BAK and BAX to block the apoptotic cascade. Binding of Venetoclax to BCL-2 releases BAK and BAX, which in turn trigger the apoptotic cascade leading to the release of cytochrome C in the cytoplasm and, hence, cellular death. Adapted from [17].

protein-protein interfaces with a similar level of efficiency and safety as those classically designed to target active sites.

4. Discussion

Protein oligomerisation is crucial for a large range of cellular processes. This phenomenon has been retained during evolution as it provides several advantages for the cell. In the case of oligomeric proteins, the assembly of a defined number of subunits in a precise architecture is critical to enable activity, and a switch or disruption of the oligomeric architecture may disable functional properties. For this reason, the last few years have seen numerous works showing that the targeting of quaternary structures for drug purposes is a viable strategy that provides an ingenious alternative to the classic active site inhibition approach - especially when the latter cannot be properly drugged. This revolutionary paradigm currently stands at the edge of innovation and bears golden opportunities for drug discovery,

including extended druggability and selective toxicity towards pathogens [16]. However, this nascent strategy is still facing several challenges. Arguably, a major obstacle is related to the lack of reliability regarding the *in silico* modelling of quaternary structures. Indeed, the currently available computational tools are unable to support experimental data with accurate and reliable quaternary structures predictions. Recent developments of Alpha Fold Multimer - although yielding ground-breaking results against benchmark protein-protein docking algorithms - are still in their optimization phase and struggle with modelling 50% of its homomeric targets. Particularly, sequence-based predictions of oligomeric targets are particularly unreliable when no homologue structures exist under the same oligomeric state. Additionally, although progress is being made in that direction, targeting protein oligomerisation still lacks a thorough and well-established workflow for the drug design of small molecules or peptides targeting quaternary structures.

Nonetheless, we can be enthusiastic about the exciting perspectives that this approach brings to drug discovery. Further research in that area will shake the status quo and break new grounds. We believe that advances in structural biology regarding the formation of quaternary structures and the development of new drugs targeting protein-protein interfaces will co-fertilise and accelerate discoveries in both areas, for the better.

Part of our work at the *Laboratoire de Chimie Biologique structurale* (CBS) focuses on proteins implied in various diseases, including cancer [18-20], neurodegenerative diseases and infectious diseases [21-24]. Our efforts concentrate on understanding the structural properties of our target enzymes and how their regulated catalysis works. Our objective is to synthetically control protein activity for therapeutic purposes. Recently, an essential metabolic enzyme from *Mycobacterium tuberculosis* gained our attention and was thoroughly characterized. Using experimental techniques (*Multi Angle Light Scattering*, *Small Angle X-Ray Scattering*, *Size Exclusion Chromatography*, *Native-PAGE* and *Site-Directed Mutagenesis*) together with bioinformatic tools (*protein-protein docking*, *homology modelling*, *in silico mutagenesis*) we deciphered a unique and unexpected oligomeric equilibrium that could be the natural mechanism for the allosteric regulation of the enzyme. Our findings paved the way to a novel route for the synthetic inhibition of the target enzyme and created inspiring alternatives to avoid the undesirable co-inhibition of the human homolog. For this work, we were awarded the *Prix de la Société Royale de Chimie* in 2022.

References

- [1] Sara G., Princeton Insights, 2021, online : <https://insights.princeton.edu/>, visited 23/03/2023
- [2] Robinson P. K., *Essays Biochem.*, 59, 2015, 1-41
- [3] Keller B., *Plant. Physiol.*, 101, 1993, 1127-1130
- [4] Oxender D.L., *Biomembranes*, 1974, 25-79
- [5] Schenk P.W., et al, *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Cell Res.*, 1449(1), 1999, 1-24
- [6] Mayssam H., et al, *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, 5, 2005, 5013-5020
- [7] Honig B., et al, *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.*, 46, 1995, 27-58
- [8] Zhang Z., et al, *Bioinformatics*, 28(5), 2012, 664-671
- [9] Nozomi A., et al., *Biochemistry*, 55(2), 2016, 373-381
- [10] Chandramouly G., et al, *Chem. Biol.*, 22, 2015, 1-14
- [11] Sridhar R., et al, *Pharm. Res.*, 17(11), 2000, 1345-1353
- [12] Gunderwala A.Y., et al, *ACS Chem. Biol.*, 14, 2019, 1471-1480
- [13] Aguilera E., et al, *ChemMedChem*, 11, 2016, 1328 - 1338
- [14] Téllez-Valencia A., et al, *J. Mol. Biol.*, 341(5), 2004, 1355-1365
- [15] Green D.R., *Cell*, 165, 2016
- [16] Scheffold A., et al., *Small Molecules in Hematology*, 3rd Edition, Springer, 2021, 215-242
- [17] Thabault L., et al., *Drug Disc. Today*, 26(5), 2021, 1148-1163
- [18] Mirgaux M., et al., *Acta Cryst. D.*, 76, 2020, 1211-1221
- [19] Mirgaux M., et al., *Int. J. Tryptophan Res.*, 14, 2021
- [20] Thabault L., et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 230(3), 114102
- [21] Haufroid M., et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 245(8), 114935
- [22] Haufroid M., et al., *Pharmaceuticals*, 12(66), 2019
- [23] Pierson E., et al., *Biophys. Biochem. Res. Commun.*, 530(4), 2020, 739-744
- [24] Pierson E., et al., *Molecules*, 25(2), 2020, 415

Josette FOURNIER

Professeur honoraire des universités françaises

josette.fournier4@orange.fr

Jean-Antoine Chaptal (1756-1832), le goût d'instruire (première partie)

Le monde savant célèbre cette année le deux-centième anniversaire de la parution du dernier grand ouvrage de Jean-Antoine Chaptal.

Médecin, manufacturier, agronome, professeur, économiste, homme d'État, Chaptal a connu une variété de régimes politiques, de la Monarchie d'ancien régime à la Monarchie de Juillet, en passant par la Convention, le Directoire, le Consulat, le Premier Empire et la Restauration. On se souvient du chimiste pour ses travaux sur le vin, la teinture du coton et l'extraction du sucre de betterave. Nous nous intéressons ici à un aspect, jugé à tort, secondaire de son activité, son intérêt pour l'enseignement.

Après l'abolition du compagnonnage artisanal, au moment où naît une industrie mécanisée, Chaptal perçoit le besoin « d'artistes » (au sens ancien d'artisans) formés autrement que par l'empirisme. À son entrée au Conseil d'État en décembre 1799, il a la réputation d'avoir créé des manufactures fondées sur des applications d'une science neuve, la chimie, et celle d'un professeur talentueux : il se voit confier le secteur de l'Instruction publique. Mais Lucien Bonaparte, ministre de l'Intérieur, se réserve le sujet.

1. Les origines

Jean-Antoine Chaptal [1] est né à Nojaret (commune de Badaroux), en Gévaudan, dans la montagne forestière de Lozère, le 3 juin 1756, quatrième enfant d'Antoine Chaptal, cultivateur-exploitant aisé, et de Françoise Brunel.

Introduit dans la société scientifique et médicale de Montpellier par son oncle, Claude Chaptal (1699-1787), médecin praticien, excellent botaniste et météorologiste de talent, il fait des études de médecine (1774-1777). Il passe ensuite près de quatre ans à Paris.

En compagnie de Régis de Cambacérès (1753-1824), il participe à des « séances académiques » avec le poète montpelliérain Jean-Antoine Roucher qui l'intéresse au théâtre, Georges Cabanis (1757-1808), familier du salon de Mme Helvétius, futur médecin auteur des *Rapports du physique et du moral de l'homme*, philosophe idéologue [2], Louis de Fontanes (1757-1821) futur grand-maître de l'Université impériale : « nous lisons nos productions à tour de rôle ». Il fréquente les chimistes Antoine de Fourcroy (1755-1809) et Claude-Louis Berthollet (1748-1822), et la loge maçonnique des « neuf-sœurs ».

2. Professeur de chimie et manufacturier

Rappelé par l'archevêque de Toulouse [3], président des États de Languedoc, en 1780, en vue de lui confier un enseignement de chimie, Chaptal rentre à Montpellier en août. La séance inaugurale de son cours est un succès. C'est un professeur à la voix « flexible et sonore », à la « physionomie expressive », au « regard spirituel et puissant », qui s'exprime « dans un style noble sans enflure, simple avec élégance, et profond avec clarté ». « Tels furent les éléments d'un succès qui popularisa, chez toutes les classes éclairées

du midi de la France, une étude abandonnée jusqu'alors aux seuls adeptes de la médecine et de la pharmacie » [4]. Ses cours sont réputés à l'égal de ceux de Fourcroy. Mais la langue, parlée et écrite, de Chaptal est bien plus claire et précise que celle du professeur de Paris. Le 5 janvier 1781, les États du Languedoc créent pour lui une chaire de docimasia (*docimasia, en termes de chimie, signifie analyse quantitative, méthode ayant pour but de séparer les parties constituantes d'un corps et de déterminer leurs proportions relatives NDLR*) qui devient définitive au bout d'un an. Chaptal est le « mieux rétribué des professeurs ». Il publie ses leçons appuyées sur des expériences, celles qu'il répète et celles qu'il invente, sous la forme de *Mémoires de chimie* dès novembre 1781, et en 1783 dans le *Tableau analytique du Cours de chymie* (209 pages) [5] « Je n'ai composé ce tableau que pour l'utilité de mon cours ; je l'offre à mes élèves comme un ouvrage qui leur est consacré [...] comme une espèce de plan dont je me réserve le développement et l'explication [...] comme un souvenir pour rappeler les sujets traités et les expériences qui auront servi de preuves ». Il présente les tables d'affinité et la théorie des quatre éléments toujours en cours, avant d'adopter la doctrine de Lavoisier.

Le 14 juin 1784 il est nommé inspecteur honoraire des États du Languedoc, une mission qui l'amène à découvrir les richesses minières et agricoles des États, pour les faire connaître. Il parcourt sa province, visite les ateliers et les mines, c'est, dit-il, pour « porter partout la lumière de la chimie ».

En 1787, Loménie de Brienne (1727-1794), archevêque de Toulouse [6], obtient des États de Languedoc, pour lui, la création d'une seconde chaire de docimasia à Toulouse.

Avec l'héritage de son oncle et la dot de son épouse, il fonde une fabrique de produits chimiques à La

Paille près de Montpellier. Son mariage richement doté l'introduit dans le monde du grand commerce, de la finance et du textile languedociens.

En 1790 il publie les trois tomes de ses *Éléments de chymie* dont Berthollet rend compte dans les *Annales de chimie* [7]. Berthollet souligne l'originalité de l'ouvrage due à l'expérience industrielle de l'auteur.

Pierre Flourens (1794-1867), chargé le 28 décembre 1835 de l'Éloge historique de Chaptal devant l'Académie des sciences [8], rappelle que « Par l'ordre, par la clarté, par le caractère de facilité qui y règnent, l'ouvrage de Chaptal était fait pour frapper tous les bons esprits ; aussi fut-il promptement traduit dans plusieurs langues ; les éditions s'en multiplièrent ; et l'auteur put bientôt se flatter que c'était dans ce livre que la moitié de l'Europe avait appris la chimie nouvelle ».



Figure 1. Jean-Antoine Chaptal, comte de Chanteloup, par Anicet Charles Gabriel Lemonnier (source : Wikimedia Commons)

3. Le temps de la Révolution

Au début de la Révolution, Chaptal s'engage avec un « Catéchisme à l'usage des bons patriotes ».

Lorsqu'il adhère au Club de Montpellier, c'est moins pour l'action révolutionnaire que parce qu'on y « disputait, on raisonnait encore, on pouvait approuver ou condamner une opinion émise, une mesure arrêtée ».

Nommé inspecteur du Comité de Salut Public « pour les poudres et salpêtres », pour onze départements du sud de la France, le 18 nivôse an II (7 janvier 1794), « Je parcourus en un mois toute la Provence et le bas Languedoc pour former partout des ateliers de salpêtre ». C'est une position d'autorité. Dans sa correspondance avec Berthollet, il dit l'intérêt qu'il prend aux « cours révolutionnaires » qu'il professe auprès « d'élèves désignés dans chaque district ».

Il est bientôt requis pour diriger à Paris la fabrication de poudre de guerre dont le pays a besoin pour lutter contre la coalition de l'Europe après la décapitation de Louis XVI.

Ce professeur consciencieux n'aime pas l'improvisation : il avait pensé à la poudrerie de Grenelle pour une production journalière de « huit milliers de poudre » (espacement des constructions, circulations...). Le Comité de Salut public le força à quatre fois plus, il fallut construire entre les bâtiments déjà construits : « Dès lors, tout fut chaos, plus d'ordre, surveillance insuffisante, accidents inévitables. Mille à douze cents constructeurs, maçons, plâtriers, charpentiers, serruriers se trouvaient mêlés à deux mille cinq cents poudriers ; les voitures chargées de matériaux de toute espèce circulaient partout dans les chemins pavés sur lesquels les ouvriers conduisaient des brouettes ou roulaient des tonneaux pleins de poudre ; les ouvriers constructeurs étaient surpris, à chaque minute, une pipe à la bouche. Tout cela faisait prévoir la catastrophe inévitable [...] ». Elle s'est produite le 31 août 1794 (14 fructidor an II), une décade après l'incendie de la raffinerie de l'église de Saint-Germain des Prés le 19

août (3 fructidor), contre lequel « on ne put pas garantir la précieuse bibliothèque de Saint-Germain, aussi riche en ouvrages imprimés qu'en manuscrits [...] » [9].

Sans être déchargé de l'Agence des poudres, le 7 vendémiaire an III (28 septembre 1794), Chaptal est nommé professeur. Il accepte le poste d'adjoint de Berthollet à l'École centrale des travaux publics (dénommée École polytechnique le 29 septembre 1795) à l'organisation de laquelle il avait été associé, avec Monge (1746-1818), Lamblardie (1747-1798), Berthollet, Fourcroy, Guyton (1737-1816), Prieur de la Côte d'Or (1763-1832) et Hassenfratz (1755-1827), dans la Commission dite des Travaux publics créée le 11 mars 1794. Berthollet et Chaptal seront remplacés dès 1796 par Chaussier (1746-1828). Chaptal est chargé d'enseigner la chimie végétale aux élèves de deuxième année ; son cours en 16 leçons a lieu les deux premières décades de pluviôse an III. Le compte rendu de ce cours est paru dans le premier cahier du *Journal polytechnique* en messidor an III (pp. 133-135) [10], rédigé par Chaussier. Selon Langins [11] et A. Fourcy [12], 349 élèves sont admis aux cours préliminaires révolutionnaires. Ils ne sont guère assidus et la vie politique est souvent perturbée [13]. « Le 16 pluviôse an III (4 février 1795), 50 élèves sont absents au cours de Chaptal à 10 heures ». Il donne un cours pratique, avec « de nombreuses références précises aux opérations des « arts » (au sens ancien de productions) ». L'ancien élève de Barthez (1734-1806), qui professait le vitalisme à Montpellier, insiste sur « cette force organique qui constitue la vie ». Pour chacune des substances (mucilages, huiles, résines, fécule, sucre...) « il donne beaucoup d'illustrations tirées de l'industrie et de l'artisanat » : savonnerie, goudrons, vernis, art de l'amidonner et du boulanger. Il « fait une digression sur les moyens de fabriquer l'acide sulfurique » qu'il produit à La Paille. « Il parlait aussi des moyens d'extraire la soude et la potasse et il consacrait une partie de son cours à la teinturerie ». En réalité la construction et l'équipement ambitieux des laboratoires tardaient à se mettre en place.

Le Comité d'instruction publique l'a chargé de réorganiser l'enseignement de médecine. Le décret du 14 frimaire an III (4 décembre 1794) adopte la création de trois Écoles de santé à Paris, Strasbourg et Montpellier. Chaptal « se nomme (décret du 25 frimaire) professeur de chimie médicale, animale et appliquée aux arts et à la pharmacie » à l'École de Montpellier [14]. Sa démission de l'Agence des poudres est acceptée par le Comité de salut public le 8 pluviôse an III (28 janvier 1795).

4. Retour à Montpellier

Le 18 ventôse an III (9 mars 1795) Chaptal est de retour à Montpellier.

Les académies ont été supprimées par la Convention le 8 août 1793. L'Institut national est fondé le 25 octobre 1795 (3 brumaire an IV) pour perfectionner les sciences et les arts, par la loi Daunou qui organise l'instruction publique. Le 2 germinal an IV (22 mars 1796), Chaptal est nommé associé non résidant de la première classe de l'Institut.

Avec ses associés montpelliérains, il remet en état ses usines de La Paille et met à profit la paix récemment signée avec l'Espagne pour développer son commerce avec Barcelone et Valence au détriment des fournisseurs anglais.

Président de l'École de santé, c'est lui qui ouvre l'année le 1^{er} brumaire an V (22 octobre 1796). Son discours [15], adressé aux élèves qui commencent la troisième année, est énergique : « Que celui d'entre vous qui seroit assez mal organisé pour ne pas sentir tressaillir son cœur et ranimer son courage à l'ouverture de cette enceinte, se retire : il cessera de tromper la Nation [...]. Il pourra rester un homme nul, mais il cessera d'être vil ». Il affirme sa philosophie vitaliste de l'homme global qui peut « être regardé comme n'existant que par ses relations. [...] Parmi ces connaissances, celles que fournit la chimie occupent le premier rang ».

Après Thermidor, la Convention est affrontée successivement à l'agitation antijacobine, à la

réaction populaire de germinal et prairial an III (avril-mai 1795), à la Terreur blanche dans les départements du midi et à la reprise de la lutte en Vendée. Pour contrer l'accès au pouvoir des royalistes, le 30 août 1795 elle vote le décret des deux-tiers qui impose la réélection de deux tiers des députés. Le 13 vendémiaire an IV (5 octobre 1795), Barras, préposé à la défense de la Convention avec le général Bonaparte, met fin à l'insurrection parisienne des opposants. Les traités de Bâle (5 avril et 22 juillet 1795), de la Haye (16 mai 1795), et le partage de la Pologne, ne laissent plus en guerre contre la France que l'Autriche et l'Angleterre. En mars 1796, Bonaparte obtient le commandement de l'armée d'Italie contre l'Autriche.

Le 5 fructidor an III (22 août 1795) la Convention a adopté une nouvelle Constitution dans laquelle le corps législatif est divisé en deux conseils, les Cinq-Cents qui préparent les lois, et les Anciens qui les votent. Le pouvoir exécutif est confié à un Directoire de cinq membres, élus par les Anciens sur une liste établie par les Cinq-Cents, et sans moyen d'action sur les Conseils en cas de conflits : « l'époque du Directoire devait être celle des coups d'État ». La Constitution de l'an III n'est entrée en application que le 27 octobre 1795 (an IV). Le coup d'État militaire du 18 fructidor an V (4 septembre 1797) ranime les procédés révolutionnaires contre les anciens émigrés et les prêtres. Celui du 22 floréal an VI (4 mai 1798) frappe les nouveaux Jacobins. Cependant, de 1796 à 1799 de bonnes récoltes (pommes de terre, tabac, fourrages et surtout vignes) marquent un réveil économique du pays. François de Neufchâteau, ministre de l'Intérieur, ordonne le premier recensement de la population, la première statistique agricole, et organise à Paris la première exposition industrielle en 1798.

Le 17 octobre 1797 Bonaparte met un terme à la guerre contre l'Autriche en négociant le traité de Campo-Formio, conclu le 17 octobre 1797.

Il convainc le Directoire de ruiner la domination anglaise en Inde en lui coupant la route par l'occupation de l'Égypte en Méditerranée [16]. Il quitte Toulon le 19 mai 1798 (30 floréal an VI).

5. À Paris, entrepreneur et académicien

En 1798, après avoir établi un projet de réorganisation de l'École de santé pour Montpellier, Chaptal est à Paris avec plusieurs de ses collaborateurs pour s'y installer et fonder une nouvelle fabrique aux Thernes (ou Ternes). Bien qu'utilement renseigné et conseillé par ses amis Cambacérès, Cambon, Pinel et Cabanis, il lui faut une certaine audace pour cette conversion géographique manufacturière, tandis que la conscription « décime sa main d'œuvre », que l'emprunt « des 10 et 19 messidor tarit sa trésorerie », impose une « immédiate stagnation » aux affaires, et que la loi des otages « ressuscite » la menace politique.

À l'École polytechnique, il remplace Berthollet, qui s'est joint à l'expédition d'Égypte.

Il est élu membre résidant de la section de chimie de la Première Classe de l'Institut le 5 prairial an VI (24 mai 1798). Il succède brillamment à Bayen (1725-1798) [17]. Le 3 thermidor de la même année il rejoint Berthollet, Monge, Haüy, Laplace..., au rang de membre émérite de la Société philomathique de Paris ; en 1825, ses anciens amis disparus, avec Thenard et Vauquelin il est noté associé libre [18]. Les adhérents de la Société philomathique se démarquent des Idéologues pour ne s'attacher qu'au domaine scientifique.

Chaptal revient alors brièvement à Montpellier pour régler ses affaires et emmène définitivement sa famille à Paris. Pour lui, les États du Languedoc disparus, les amis dispersés, « Montpellier n'est plus Montpellier ».

Après les élections du printemps 1799, le Directoire fait face à une double opposition, celle des *néo-Jacobins* qui forcent trois des Directeurs à la démission (30 prairial an VII ou 18 juin 1799) et celle des *Révissionnistes*, avec Sieyès et les amis de Chaptal, qui préparent un changement de Régime.

Rappelé en France, Bonaparte est de retour à Fréjus le 9 octobre 1799.

6. Le Consulat, l'entrée en politique

Le 18 brumaire an VIII (9 novembre 1799), allié à Sieyès, il est nommé commandant des troupes de Paris et le lendemain, grâce à son frère Lucien [19], président des Cinq-Cents, le Conseil des Anciens et quelques députés des Cinq-Cents ralliés votent la suppression du Directoire et le remplacent par trois Consuls, Sieyès, Roger Ducos et Bonaparte. Deux Commissions sont chargées de préparer sous leur direction un remaniement de la Constitution. Le 15 décembre c'est une nouvelle Constitution, dite de l'an VIII, qui est promulguée. Le pouvoir législatif appartient à deux Chambres, le Tribunat et le Corps Législatif, renouvelables par cinquième tous les ans. Le Tribunat discute les projets de lois exposés par le gouvernement. Le Corps Législatif les vote sans les discuter. Une troisième chambre, le Sénat conservateur, nomme les membres des premières, sur des listes de notabilités nationales, et annule ou confirme la constitutionnalité des actes qui lui sont transmis par le gouvernement ou le Tribunat. Trois consuls sont nommés pour dix ans, le Premier Consul concentrant la réalité du pouvoir. En outre le décret du 26 décembre organise un Conseil d'État de 30 membres nommés et révocables par le Premier Consul. Les Consuls sont, dans l'ordre, Bonaparte, Cambacérès et Lebrun. Les membres des trois assemblées sont désignés dès le 25 décembre. Introduit par Cambacérès, son ami montpelliérain, Chaptal est nommé le 24 décembre, Conseiller d'État, chargé à la section de l'Intérieur de l'Instruction publique. « Le ministre de l'Intérieur, frère du premier Consul, voulut se retenir l'Instruction publique, et il y parvint. Ces attributions furent donc rapportées, et je restai simple conseiller d'État » [20]. La loi des otages du 23 messidor an VII (12 juillet 1799) est abrogée, les proscrits du 18 fructidor sont rappelés, les chouans pris ou amnistiés, la liberté du culte rétablie. La victoire du Premier Consul à Marengo, le 25 prairial an VIII (14 juin 1800) et celle de Moreau à Hohenlinden, le 12 frimaire an XI (3 décembre 1800), contraignent l'Autriche à signer le traité de Lunéville (9 février 1801) qui confirme les cessions de territoires de Campo-Formio. L'Égypte retourne aux Turcs et

l'Angleterre signe le traité d'Amiens le 25 mars 1802. Le Concordat négocié avec Pie VII est signé le 15 juillet 1801 (26 messidor an IX). La France connaît un apaisement oublié depuis plus de dix ans.

Après un bref ministère de Laplace, puis celui de Lucien Bonaparte, Chaptal devient ministre de l'Intérieur par intérim le 15 brumaire an VIII (6 novembre 1800), il est nommé définitivement dans ce poste le 1^{er} pluviôse an IX (21 janvier 1801). Le gouvernement auquel il appartient, qui se veut un gouvernement de réconciliation, doit néanmoins faire face à des oppositions violentes (attentat de la rue Saint-Nicaise dès le 24 décembre 1800). La police relève du ministère de Fouché (1759-1820).

Chaptal a fait de nombreuses visites de manufactures avec le Premier Consul et quatre à cinq voyages plus lointains, notamment à Lyon, en Normandie et en Belgique (45 jours). Au cours du voyage [21] qu'il fait en Normandie en compagnie de Bonaparte en 1802, Chaptal visite à Elbeuf, le 12 brumaire, une fabrique de teinture de coton, « le fabricant se plaignait de ne pas faire constamment des couleurs unies. Je lui en fis connaître la cause : je lui dis qu'il tordait inégalement les matreaux de coton ; je mis la main à l'œuvre et tordis un matreau. Cette leçon égaya beaucoup Napoléon et étonna les ouvriers. »

Après un premier séjour en 1793, le publiciste anglais Henri Redhead Yorke visite [22] une partie de la France et Paris en 1802. Au Jardin des Plantes, jardin d'instruction plutôt que d'agrément, il assiste à un cours de Fourcroy. Il écrit : « À l'heure actuelle, il n'existe aucun plan général d'éducation en France ». Il cite l'École polytechnique, l'École de Géographie, l'École des Ponts et Chaussées, l'École d'architecture navale, les Écoles de Médecine et de Pharmacie, l'École de Minéralité « admirablement organisée » avec Vauquelin, inspecteur des laboratoires, et Haüy, directeur, le Collège de France et ses 17 professeurs, l'École vétérinaire d'Alfort, écoles dont les professeurs sont rémunérés et les cours gratuits.

7. Projet d'instruction publique

Dans ses *Souvenirs sur Napoléon* de Conseiller d'État, Chaptal sélectionne « deux affaires bien importantes » : la loi sur l'administration générale qui institue les préfets et autres administrateurs du territoire, et l'organisation de l'instruction publique.

En 1800, il publie un *Essai sur le perfectionnement des arts chimiques en France* de 88 pages [23]. Le premier devoir du Gouvernement, dit-il, « consiste à former des fabricans éclairés ». Ce petit ouvrage s'ouvre sur les anciens contrats d'apprentissage, garantie réciproque, entre des parents qui mettaient un jeune homme, « un certain nombre d'années convenu, à la disposition d'un chef d'atelier, qui, à son tour, étoit tenu de l'instruire dans tous les détails de sa profession ». Il demande « que le Gouvernement prononce formellement aujourd'hui cette garantie. [...] l'avantage du chef est de verser promptement dans l'âme de son élève toutes les connaissances qu'il a sur sa profession ; il doit se hâter de l'instruire pour mettre à profit toute son industrie. » Il regrette la disparition du *compagnonnage*. Il s'inspire de la pensée maçonnique égalitaire : « [...] les artistes, comme membres de la société, ont droit à l'instruction : ils peuvent la réclamer ; et il est du devoir, comme de l'intérêt du Gouvernement, de faire disparaître cette lacune dans le système de l'enseignement public. [...] la chimie donne la clef des opérations de l'art ; mais ne s'occupant pas assez de détails dans l'enseignement public, elle ne parviendra jamais à former un artiste. [...] la théorie et la pratique, qu'un intérêt commun devrait confondre, marchent sur deux lignes parallèles » alors qu'elles sont inséparables. « Le seul moyen qu'a le Gouvernement de s'acquitter envers les artistes de la dette sacrée de leur éducation, c'est de former pour eux des écoles d'INSTRUCTION-PRACTIQUE [...] ». Chaptal propose de former quatre grands établissements « pratiques » ; à Lyon pour enseigner *les travaux de la teinture, impression sur toile et préparations animales* ; à côté de l'école des mines restée à Paris, une école dans le Berry ou le comté de Foix, et deux autres à Paris, pour traiter *des métaux et de leurs préparations*, à Sèvres pour

faire connaître *les terres et leurs usages pour la fabrication des poteries et de la verrerie* ; à Montpellier pour apprendre à *former les sels, extraire les acides et alkalis, distiller les vins, les plantes aromatiques, et à combiner les parfums*.

Il justifie le choix des emplacements, la nécessité d'avoir pour chacun plusieurs professeurs, recrutés par un jury, et qui aient une expérience industrielle, le besoin d'ateliers de recherches, de personnels administratifs, de matériel pédagogique. « Tous les jeunes gens qui se destineroient à une profession, seroient admis à recevoir l'instruction dans ces écoles nationales », pourvus d'une « légère indemnité », et encouragés par des Prix pour leurs travaux.

Pour diminuer le prix des produits de fabrique, il aspire à une bonne loi sur les douanes, réclame la liberté de s'approvisionner et d'exporter où il veut pour le fabricant, condamne la prohibition à l'entrée des produits étrangers « qui frustre l'État d'un revenu de douane, invite à la contrebande et éteint l'émulation de nos fabricans ». Il faut instruire les artistes et former le goût du consommateur. Chaptal appelle les entrepreneurs à mécaniser les fabriques, à diviser le travail, à accroître la production, et l'État à garantir les contrats de travail. « Les produits de l'industrie ont un sol et des climats qui leur sont essentiellement affectés [...], c'est une grande erreur que de penser que toute la terre est propre à toute culture, que tout sol convient à toute fabrique. [...] ; ainsi des travaux sur le lin, le chanvre, le vin, la garance, bien loin de nuire à l'agriculture, en multiplieront les ressources, tandis que des arts étrangers à la culture y dessécheroient jusques dans leur source les canaux de la prospérité territoriale ». « C'est un spectacle terrible que de voir l'existence de vingt mille familles essentiellement dépendante de la prospérité d'une fabrique ». Il préconise le rapprochement d'activités complémentaires ou semblables, les fabriques d'étoffe avec les teintures et l'aciération avec la cloutaison. « Les papeteries exigent des eaux vives et pures ». Enfin le « prétexte magique de la sûreté publique » ne lui paraît pas justifier la prohibition d'importation et de vente du salpêtre dans l'intérieur du pays sans recourir à la régie nationale. Expriment

un libéralisme bien éloigné des pratiques [24] qu'adoptera l'Empire, Chaptal conclut : « Il n'est pas de gouvernement plus favorable aux arts que le gouvernement libre [...] ».

Cet Essai est suivi d'un *Rapport et projet de loi sur l'instruction publique* [25] qui compte 134 pages. Ces deux essais, sur le perfectionnement des arts chimiques, et sur l'instruction publique, expriment avec détermination et autorité le plan de Chaptal pour la recomposition du pays.

Lucien Bonaparte, ministre de l'Intérieur, avait annoncé le 22 mars 1800 son intention d'établir un « système permanent d'instruction ». Ecartant son frère et négligeant son mécontentement, le Premier consul demanda un Rapport simple sur le sujet au Conseiller Chaptal.

Le Rapport de Chaptal est soumis à Bonaparte le 6 thermidor.

Remanié, mutilé, plusieurs fois, et finalement imprimé dans le *Moniteur* du 19 au 27 brumaire an IX, le Rapport n'a pas été soumis au Corps législatif.

Ce document, précis dans ses propositions, n'a pas perdu tout intérêt. Chaptal y fait une introduction historique et quelque peu injuste sur le rôle des prêtres et religieux dans l'éducation antérieure à la Révolution. Il passe rapidement sur le *Rapport sur l'instruction publique* de Talleyrand-Périgord à l'Assemblée constituante, et sur celui de Condorcet qui croyait trop « au perfectionnement indéfini de l'espèce humaine », présenté à l'Assemblée législative et « plutôt considéré comme une belle conception théorique que comme un système susceptible d'exécution ». Il reconnaît à la Convention, à « côté de quelques hommes de sang qui ne respiroient que ruine et destruction », d'avoir produit de « nombreuses lois salutaires auxquelles nous devons, ou la conservation, ou la création de presque tous nos établissements d'instruction publique » : dans les bonnes décisions il place la conservation « du dépôt précieux des *arts et métiers* », « deux écoles d'économie rurale », et la réunion, sous le nom d'Institut, des sciences, des arts et de la littérature.

Il en subsiste selon lui « Quelques écoles primaires dans les villes, presque aucune dans les campagnes ; une école centrale par département ; plusieurs écoles spéciales en activité [...] ». « Presque par-tout les écoles centrales sont désertes ». Cependant, il cite les Encyclopédistes comme exemples de réussite des Écoles centrales.

Il regrette les méthodes d'enseignement des anciennes corporations bien qu'elles n'aient pas appris à inventer, qu'elles aient enseigné comme vérités des opinions qui ne sont que traditionnelles et n'elles n'aient jamais proposé « le doute ». « Les instituteurs éteignaient avec soin, ou condamnaient avec humeur les élans de l'imagination, les inquiétudes du génie, qui cherchent l'appui des vérités jusque dans le vague des préjugés ou des erreurs ».

Chaptal critique vivement les Écoles centrales jugées sans organisation, sans ordre, aux cours mal distribués dans le temps, cause d'une spécialisation prématurée, et à la discipline pas assez sévère. Ce sont, dit-il, des *écoles de perfectionnement* plutôt que des écoles d'instruction première pour les sciences.

Il décrit, pour mettre à leur place, un projet élitiste et complet. À tous il faut apprendre à *écrire, lire, chiffrer*, gratuitement. Au-delà il faut adapter l'instruction aux fonctions particulières que les élèves sont appelés à exercer : « En partant de ces principes, l'instruction doit être très-inégale ; car tous les états de la société n'en ont pas un égal besoin [...]. Les divers degrés de l'instruction publique doivent donc correspondre aux grandes divisions qui s'observent dans le corps social. » Dans les écoles municipales (élémentaires), pour le choix des maîtres il faut « respecter le pouvoir des pères ». Dans les écoles communales (7-12 ans) il faut s'en remettre « aux personnes instruites [...] le Gouvernement doit confirmer les présentations [...] exercer une surveillance active [...] l'enseignement doit être libre. [...] tout Gouvernement tend à une domination arbitraire : l'instruction seule remet continuellement sous les yeux du peuple ses droits et ses devoirs : elle est donc le vrai et le seul correctif ou régulateur de la tendance naturelle

du Gouvernement vers le pouvoir absolu [...] ». Après l'école communale, Chaptal estime qu'un sixième des élèves continue à étudier, habitants des villes, la moitié dans des écoles privées, « tout le reste rentre dans les ateliers, ou se livre aux travaux de l'agriculture ». Il passe en revue les écoles spéciales : « L'art vétérinaire, dont une nation agricole peut retirer de si grands avantages, possède déjà deux grands établissemens [...] les écoles d'*Alfort* et de *Lyon* seront donc conservées et améliorées ». Il affirme le droit des enseignants à une rémunération et à une pension de retraite « suffisante ». Au-dessus de ces écoles il place un *institut des sciences et des arts*. Pour le dessin, les belles-lettres, l'histoire naturelle, la physique et la chimie, on n'aura de bons maîtres « qu'en les prenant à Paris ». « Ainsi, nous devons regarder l'école d'histoire naturelle au jardin des plantes, l'enseignement au collège de France, et l'école de peinture, sculpture, architecture, comme trois écoles normales [...] nous consacrerons des écoles spéciales à l'enseignement de la médecine, de la législation, des arts mécaniques et chimiques, de l'histoire naturelle, de l'agriculture et économie rurale, de l'art vétérinaire, de l'art du dessin (qui apprend à observer) et de la musique ». Il s'attarde évidemment sur le fonctionnement des écoles de médecine, mais c'est à l'*École spéciale d'Agriculture et Économie rurale* que le Rapport consacre le plus de pages. « La France est à la fois commerçante et agricole [...] son agriculture, base fondamentale de sa richesse et la garantie principale de son indépendance, est encore susceptible de grands perfectionnements ». Des 25 années passées, il retient les « améliorations précieuses » que sont « la multiplicité des prairies artificielles, le perfectionnement de nos bêtes à laine, l'abolition presque générale des jachères, et l'art d'alterner les récoltes ». Il condamne l'immobilisme, encourage à « s'enrichir de l'expérience de tous les peuples de notre globe ». Il se félicite de la formation de *Sociétés libres d'agriculture* départementales. « Le Gouvernement doit les rapprocher » en établissant une société centrale qui collecte les renseignements et vérifie les faits nouveaux. « Quatre professeurs me paraissent pouvoir suffire à l'enseignement :

Un de *mécanique rurale* ;
 Un de *la nature et de la culture des terres* ;
 Un de *la culture des arbres* ;
 Un de *mouture, boulangerie, et nourriture des hommes et des animaux* ».

Il rend hommage à la Convention, « dans un temps où un système de destruction couvrait la France des débris de tous nos arts » d'avoir institué le Conservatoire des Arts et Métiers (décret du 19 vendémiaire an III, 11 octobre 1794), destiné à recueillir les machines, instruments, plans, descriptions et expériences qui touchent aux progrès de l'industrie, et déjà pourvu de trois professeurs et d'un dessinateur, auxquels il trace un programme, et d'avoir sauvé par là la collection du Louvre des machines de *Pajot-Dozembray*, « celle des arts mécaniques du palais d'Orléans, et le dépôt de *Vaucanson* légué au Gouvernement en 1783 », logés par le décret du 7 mai 1797 dans l'ancienne abbaye de Saint-Martin-des-Champs. Il propose au Gouvernement de créer quatre établissements semblables à Paris, Bruxelles, Lyon et Toulouse, « pour toutes les parties de la République », car « Les enfans des artistes ont rarement les moyens d'aller puiser l'instruction au loin ».

L'École spéciale des Arts du Dessin existe, fondée par *Charles Lebrun* en 1648. Il propose des aménagements avec vingt professeurs.

Le conservatoire de musique, créé par la loi du 16 thermidor an 3, pour combler la suppression des Maîtrises du culte catholique, certes « a ouvert un asyle aux premiers talents de l'Europe » mais le ministre souhaite répandre le goût de la musique et du chant dans toutes les classes de la société en fondant dès à présent six petites écoles, dans les villes les plus considérables, avec chacune quatre professeurs, respectivement de musique, chant, violon et basse.

Les commentateurs se sont interrogés sur l'étrange discrétion du Rapport au sujet de l'École polytechnique.

Le *muséum d'histoire naturelle*, « organisé par la loi du 10 juin 1793, présente, en ce moment,

le système d'enseignement le plus complet qu'il y ait en Europe, tant sous le rapport des riches collections qu'il possède, que sous celui des hommes célèbres qui y professent ». Il doit former des professeurs pour tous les départements.

Chaptal propose d'ériger le *Collège de France* en une *école spéciale de belles-lettres et sciences physiques et mathématiques* avec « l'honorable fonction de former des professeurs pour les écoles communales ». Passant à l'*Institut national des sciences et arts* organisé par la loi du 3 brumaire an 4, il justifie le rétablissement d'un *secrétaire perpétuel* dans chaque classe et propose de créer une *section d'éloquence*. Il estime les dépenses de chaque institution, suivies de son *Projet de Loi sur l'Instruction publique*.

Le système éducatif de Chaptal s'inscrit dans un projet libéral qui ne pouvait que déplaire au nouveau régime napoléonien occupé à détruire la représentativité du gouvernement.

8. Réception du projet d'instruction publique

Fondée le 10 floréal an II (29 avril 1794), la *Décade philosophique*, journal gagné aux Idéologues, disparaîtra par ordre de Napoléon en 1807. C'est une revue militante largement diffusée en province, ses rédacteurs et collaborateurs sont membres de l'Institut, de l'Observatoire, du Muséum, savants, professeurs, hauts fonctionnaires. Le journal, qui se donne une mission pédagogique, s'engage dans le débat sur l'instruction publique, la construction du concept d'esprit public et défend la prépondérance des sciences, le libéralisme économique et politique et la propriété privée.

La *Décade philosophique* [26] publie un premier commentaire du Rapport de Chaptal sous le titre *Système nouveau d'instruction publique* en ignorant sa condamnation des Écoles centrales.

« Le Gouvernement s'occupe de nouveau des moyens d'améliorer l'instruction publique. On lit avec avidité un excellent rapport que le C. Chaptal a fait au Conseil d'État sur cette importante partie de l'administration. Nous regrettons de ne pouvoir

faire connaître ce travail à nos lecteurs, autrement que par un extrait : mais nous tâcherons du moins de citer le plus souvent que nous pourrons le texte même du rapport.

Le C. Chaptal commence par faire rapidement l'histoire de l'instruction en France. « Ce ne fut qu'au onzième siècle, dit-il, qu'on commença à cultiver en France les arts libéraux : mais leur étude fut exclusivement réservée à la noblesse et au clergé.

« Vers la fin de ce même siècle parurent en France les ouvrages d'*Aristote*. Ils furent successivement étudiés, proscrits, brûlés ».

« Alors furent jetés les fondemens de cette fameuse *Université*, etc. »

« Le C. Chaptal rappelle ensuite les succès et la chute d'un corps célèbre (les *Jésuites*) chargé long-tems de l'instruction en France ; puis il examine les divers plans proposés successivement à l'Assemblée constituante, par *Talleyrand-Périgord*, à l'Assemblée législative par *Condorcet*, à la Convention, et enfin au Conseil des Cinq-Cents par Siéyès, Daunou et autres. Il indique, avec beaucoup de sagacité, les causes qui ont fait rejeter quelques-uns de ces plans, et celles qui ont nui au succès complet des systèmes d'instruction dont on a fait l'essai ».

« Pour présenter aujourd'hui un bon système d'instruction publique, il faut se placer entre ce qui existe et ce qui était avant la révolution. Il faut étudier dans le passé comme dans le présent les leçons de l'expérience, pour former de tous les faits qu'elle fournira, les éléments de l'éducation nationale... » C'est la marche que le rapporteur a suivi constamment dans le projet qu'il a soumis au Conseil d'État.

Une instruction première est-elle nécessaire à tous ? C'est la question qu'il se fait, et il la résout affirmativement. « Les lumières créent et soutiennent les *Gouvernemens représentatifs* ; elles les préservent des atteintes du fanatisme et des secousses de l'ignorance ; elles les entourent de force, de confiance et de soumission. »

Tous demandent-ils le même degré d'instruction ? Le C. Chaptal répond qu'il est une éducation commune à tous, et qui se borne à l'art d'*écrire, lire, chiffrer*. Mais « il faut ensuite à chaque individu des études ou une instruction particulière, selon l'état qu'il embrasse, le métier qu'il pratique ou la profession qu'il exerce. »

Le Gouvernement doit-il salarier l'instruction ? « Dans tout Gouvernement représentatif, le premier degré d'instruction est nécessaire à tous : c'est donc une dette publique qu'il n'appartient qu'à la société d'acquitter ». Le deuxième degré d'instruction n'est plus, il est vrai le besoin de tous ; mais l'intérêt public est étroitement lié à son existence... La société doit assurer et multiplier ces moyens d'instruction.

Quelle part le Gouvernement doit-il prendre à l'instruction publique ? Une très-grande dans les Écoles du premier degré, qu'il appelle *municipales* ; un peu moins dans celles de second, qu'il appelle *communales*, etc. Mais « une sorte de pouvoir que le Gouvernement peut exercer sur toutes les Écoles de la République, c'est le droit incontestable qu'il a de faire des réglemens pour assurer une bonne organisation dans toutes les branches de l'instruction publique. Il doit sans doute laisser à l'administration intérieure de chaque École, le soin de graduer l'instruction de manière à la rendre la plus profitable possible ; il doit laisser à chaque individu le droit de présenter la portion de l'enseignement qui lui est confiée, dans l'ordre qui lui paraît le plus avantageux pour l'élève, etc. »

L'enseignement, les méthodes de l'enseignement et la nature de l'instruction doivent-ils être libres ? Les réflexions précédentes répondent à cette question. Le C. Chaptal reconnaît de plus « le droit qu'a tout particulier d'ouvrir des Écoles et d'y admettre les enfans de tous ceux qui n'auront pas pour l'instituteur public le degré de confiance nécessaire ». Il est bien entendu que cet instituteur privé est sous la surveillance de la police, et a des formalités à remplir avant de pouvoir exercer.

Quelles sont les bases que le Gouvernement doit adopter pour diviser et distribuer l'instruction sur le sol de la République ? Le C. Chaptal pense qu'il faut calculer le nombre des Écoles à établir sur la population, et ensuite avoir égard aux localités. Il serait trop long, quoiqu'intéressant, de le suivre dans les calculs qu'il a faits à ce sujet.

Telles sont les bases de tout son plan d'instruction. C'est d'après cela qu'il propose d'ordonner :

Qu'il y aura trois degrés d'instruction publique en France :

1°. Des *Écoles municipales* ; elles seront établies sur la demande du Conseil municipal de chaque ville, bourg ou village ; elles ont pour objet de donner la première instruction nécessaire à tous. Un *maître* pour chaque école, qui de plus ne pourra se refuser à servir de secrétaire aux maires (dans les campagnes) pour la tenue des registres de l'état civil.

2°. Des *Écoles communales* ; (elles surpasseront en nombre, de près de moitié, les Écoles centrales actuelles). Chacune de ces écoles sera divisée en cinq classes. La grammaire et les langues feront la base des études, et l'on y apprendra de plus l'histoire naturelle, la géographie, les mathématiques, le dessin, etc.

3°. Des *Écoles spéciales* ; la *législation*, la *médecine* seront enseignées dans ces écoles. Il y aura de plus une École spéciale d'*agriculture et économie rurale* ; elle sera placée près Paris.

Quatre *Écoles spéciales des arts mécaniques et chimiques*, à Paris, Lyon, Toulouse et Bruxelles ;

Une *École spéciale des arts du dessin* ;

Six *Écoles spéciales de musique*, à Lyon, Marseille, Bordeaux, Rouen, Strasbourg et Bruxelles ;

Une *École spéciale d'histoire naturelle*, au Muséum à Paris ;

Une *École spéciale de littérature ancienne et moderne et sciences physiques et mathématiques* (c'est le collège de France).

Des *Écoles spéciales de services publics*. (c'est l'École polytechnique, des mines, ponts et chaussées, etc.)

Enfin un *Institut national des sciences et arts*. Cet établissement est le complément de l'édifice de l'instruction publique.

Le C. Chaptal propose pour tout changement dans son organisation, « de donner à chaque classe des *secrétaires perpétuels*, et d'augmenter la troisième classe d'une *section d'éloquence*. »

Le Rapport de Chaptal a retenu l'attention de tous ses biographes [27].

Pigeire (1. p. 178-188), qui écrit en 1932 (au moment de la montée des nationalismes), et dont il est difficile aujourd'hui de consulter l'ouvrage, y voit « Une observation exacte et riche au service d'un jugement vigoureux, libre et droit, de longues méditations et le désir ardent de servir la chose publique [...] ». Il fait une très longue paraphrase du Rapport toute favorable à son auteur et sans reprendre ses attaques sur les écoles centrales.

Nicole Dhombres [28] livre l'analyse la plus fouillée et la plus récente du Rapport de Chaptal. Elle observe qu'il faut le lire comme partie d'une réorganisation complète des structures de l'État. « il constitue un plan d'éducation qui accorde la priorité à la formation du citoyen par rapport à celle de l'individu [...] Il s'agit d'assurer [...] l'harmonie générale de l'ensemble du corps social par la satisfaction des besoins essentiels de la société. [...] l'instruction publique a essentiellement pour but d'assurer le maintien d'un ordre social dont la division constitue le principe naturel et l'unité le souverain bien [...]. Dans cette optique, son rejet par le régime en place revêt une signification également politique ». La critique, par Chaptal, du plan de Condorcet marque son « désenchantement » face à la foi des Encyclopédistes en un progrès continu. N. Dhombres souligne aussi l'attachement de Chaptal à la notion d'utilité : [...] *l'instruction publique doit avoir pour but principal de donner à chacun les connaissances nécessaires pour remplir convenablement les fonctions auxquelles il est appelé dans la société*. Il accepte que tous les citoyens ne soient pas admis au même degré d'instruction : *l'instruction doit être très inégale*. Bien qu'attaché à la méritocratie, son enseignement secondaire est réservé à une élite.

Chaptal ne prévoit ni la scolarisation obligatoire, ni celle des filles, mais il pense à l'ouverture d'un pensionnat pour accueillir un petit nombre (8) d'élèves peu fortunés. Le commentaire de N. Dhombres pointe la condamnation des Écoles

centrales, la disparition de la primauté des sciences. Chaptal opte pour le maintien des Écoles spéciales organisées par la Convention (Muséum, Écoles de médecine), il en propose de nouvelles (législation, agriculture, arts mécaniques).

Note de la Rédaction : L'orthographe originale a été respectée et conservée dans les textes placés entre guillemets.

La suite de cet article sera publiée dans le prochain numéro (142) de Chimie Nouvelle.

Références

Des listes de publications scientifiques de Chaptal sont dressées par Flourens, Pigeire et Péronnet, dans les ouvrages cités dans la bibliographie, et dans son propre livre de *Souvenirs*, publié par son arrière-petit-fils en 1893.

Outre ces biographes, on se reportera aux éloges prononcés après la mort de Chaptal pour des détails complémentaires sur son itinéraire biographique.

- [1] Jean Pigeire, *La vie et l'œuvre de Chaptal (1756-1832)*, SPES, 1932.
- [2] Cabanis avant le 18 brumaire, chap. III, p. 176-224 et Cabanis après le 18 brumaire, chap. IV, p. 225-292, in F. Picavet, *Les idéologues*, Félix Alcan, 1891 ; Georges Gusdorf, *La conscience révolutionnaire Les idéologues*, Payot, 1978.
- [3] L. Dutil, Un prélat d'ancien régime Arthur-Richard Dillon archevêque de Toulouse d'après des témoignages contemporains, *Annales du Midi*, 1941, 53-209, p. 51-77 ; https://www.persee.fr/doc/anami_0003-4398_1941_num_53_209_5592
- [4] Charles Dupin, *Notices sur M. le comte Chaptal, et discours prononcés sur sa tombe, le 1^{er} août 1832*, impr. Mme Huzard, 1832.
- [5] https://numelyo.bm-lyon.fr/f_view/BML:BML_00_GOO0100137001101369390
- [6] L. Dutil, *Loménie de Brienne ; Archevêque de Toulouse*, *Annales du midi*, 1948, 61-1-2, p. 33-70 ; https://www.persee.fr/doc/anami_0003-4398_1948_num_61_1_5638
- [7] *Éléments de chimie* Par M. Chaptal, &c. Extrait Par M. Berthollet, *Annales de chimie*, t. VIe, 197-203, 1790.
- [8] P. Flourens, *Éloge historique de Jean-Antoine Chaptal*, *Recueil des éloges historiques lus dans les séances publiques de l'Académie des sciences*, 1862, 161-200.
- [9] Cte Chaptal, *Mes souvenirs sur Napoléon*, Plon-Nourrit et Cie, 1893 ; <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k9619725k?rk=21459;2>
- [10] Bibliothèque municipale, BM Angers, H5370.
- [11] Janis Langins, *La République avait besoin de savants*, Belin, 1987.
- [12] A. Fourcy, *Histoire de l'École polytechnique*, Belin, 1987, p. 40.
- [13] Langins, p. 30, 55-57.
- [14] Pigeire, p. 150 ; *Souvenirs*, p. 51.
- [15] *Discours du citoyen Chaptal, professeur de chimie et président de l'École, Séance publique du 1^{er} Brumaire An V* ; https://numelyo.bm-lyon.fr/f_view/BML:BML_00_GOO0100137001102892333
- [16] Paul Fournier, Claude Viel, Josette Fournier, *Chimie et chimistes dans l'Expédition d'Égypte (1798-1801)*, *L'Actualité chimique*, nov-déc. 1998, 37-46.
- [17] Pierre Lassus, *Notice sur la vie et les ouvrages du citoyen Bayen, Lu à la séance publique du 15 germinal an VI*, *Mémoires de l'Institut*, II, p. 144-152.
- [18] André Thomas (dir.), *La société philomathique de Paris*, PUF, 1990 ; *Bulletin des sciences*, BM Angers H 5371.
- [19] Cédric Lewandowski, Lucien Bonaparte, *Le prince républicain*, Alpha, 2022.
- [20] Cte Chaptal, *Mes souvenirs sur Napoléon*, p. 55, Plon, Nourrit et Cie, 1893.
- [21] J.-O. Boudon, *Le voyage du Premier consul en Normandie, Études normandes*, 51-2, 7-22, 2002 ; https://www.persee.fr/doc/etnor_0014-2158_2002_num_51_2_1458 ; Cte Chaptal, *Mes souvenirs sur Napoléon*, p. 372, Plon, Nourrit et Cie, 1893.
- [22] H. Redhead Yorke, *Paris et la France sous le Consulat*, librairie académique Perrin & Cie, 1921.
- [23] Chaptal, *Essai sur le perfectionnement des arts chimiques en France* ; <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k43820b?rk=708158;0>
- [24] Bertrand de Jouvenel, *Napoléon et l'économie dirigée*, Les éditions de la Toison d'Or, 1942.
- [25] Chaptal, *Rapport et projet de loi sur l'instruction publique* ; <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k3043849m?rk=107296;4>
- [26] *La Décade philosophique*, 10 ventôse, n° 16, an VIII 2^e trimestre, p. 318-320 ; BM Angers, H5309 ; Josiane Boulab-Ayoub, *La Décade philosophique comme système. 1794-1807*, PUR, 2003, 9 volumes.
- [27] voir par exemple Eric Sartori, *L'Empire des Sciences*, Ellipses poche, 2015, p. 126-129.
- [28] N. Dhombres, *Un conseiller d'État et son rapport sur l'instruction publique*, in M. Peyronnet (Dir.), *Chaptal*, Privat, 1988, p. 138-151.

Timothy STEENHAUT,^{a*} Yaroslav FILINCHUK^{a*} and Sophie HERMANS^{a*}

^a Université catholique de Louvain, IMCN, Place Louis Pasteur 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium

* Address: Place Louis Pasteur 1, L.04.01.03, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium

timothy.steenhaut@uclouvain.be (orcid.org/0000-0003-2881-9440),

yaroslav.filinchuk@uclouvain.be (orcid.org/0000-0002-6146-3696),

sophie.hermans@uclouvain.be (orcid.org/0000-0003-4715-7964)

Synthesis strategies towards new heterometallic and functionalized metal-organic frameworks

Abstract

Metal-organic frameworks (MOFs) are promising materials for many applications, including, but not limited to, gas sorption and storage, catalysis, drug delivery, removal of pollutants and sensing of chemicals. Although they are versatile materials, their synthesis is often associated with the use of toxic and sometimes dangerous chemicals, and usually require a significant energy for heating and pressurizing purposes, as most current methodologies involve solvothermal steps. Herein, we describe new and greener methodologies for the synthesis of three types of MOFs; namely MIL-100, MOF-76 and HKUST-1, possessing particularly interesting structures and potential applications, and their modification by addition of secondary metals or new functionalities to achieve materials imparted with new or improved properties. Those syntheses are achieved at low temperatures, in benign solvents such as water or ethanol, or through mechanochemistry. In addition, the impact of the synthesis parameters on the obtained materials was studied, as well as the possibility to further post-functionalize the obtained structures. The obtained materials can find applications in sorption of CO₂, luminescence or catalysis.

Keywords

Metal-organic frameworks, bimetallic, post-functionalization, green chemistry, mechanochemistry

1. Introduction

Highly porous materials, such as zeolites and activated carbons, are nowadays vital in many applications and industrial processes, including catalysis and gas storage. Among these porous materials with high surface area, metal-organic frameworks (MOFs), composed of metal nodes connected by organic bridging ligands, are a relatively new type of compounds that possess an unprecedented tunability [1-5]. Indeed, they can be composed of virtually any type of metal, or cluster, and organic linker molecules, which assemble to form porous architectures with a myriad of possible structures (Figure 1). MOFs can be mono or heterometallic, can possess more than one type of organic linkers with or without accessible functionalities, and can thus be designed specifically for a given purpose. Their porosity and tunable cages allow them to interact with guest molecules, taking advantage of both coordination chemistry on the metal sites and the availability of organic functions such as amines on the ligands [6]. Furthermore, the architecture of MOFs enables unprecedented properties, such as the possibility to create coordination vacancies through solvent removal in a rigid environment, leading to the creation of frustrated coordinated unsaturated sites (CUS) (Figure 2).

Among the wide variety of MOFs, our work focussed on three different structures with the possibility of creating such unsaturated sites based on a commercially available linker,

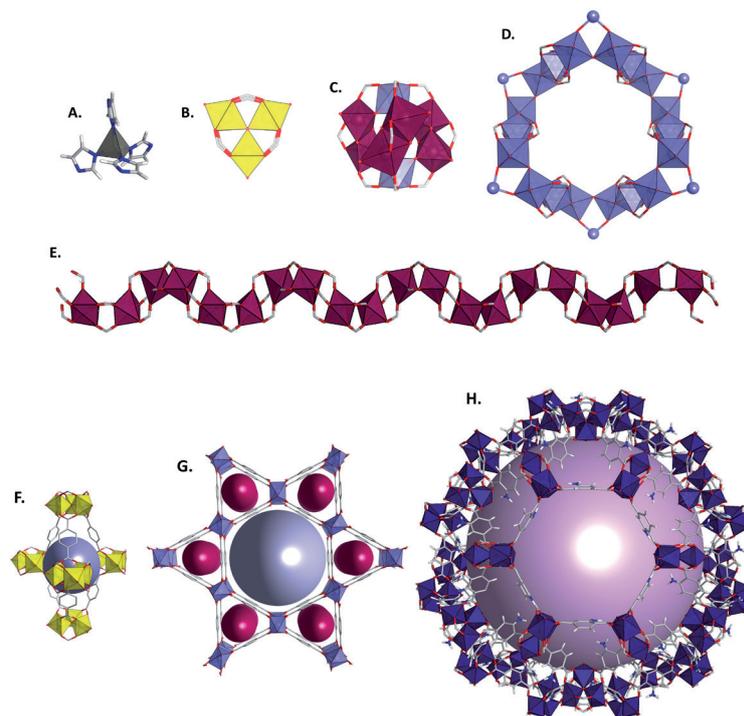


Figure 1. Example of the wide variety of building blocks (A. to E.) and porous structures (F. to H.) of MOFs. Linkers are represented by sticks (C = grey, O = red, N = blue and H = white), metal centres by polyhedra and pores by large spheres. (A.) Zn^{II} metal centre surrounded by 2-methylimidazolate linkers composing the ZIF-8 MOF, (B.) trinuclear $M_3-\mu_3-O$ cluster composing the series of isostructural MIL-100 MOFs ($M = Al, Fe, Cr, V$, etc.), (C.) Al octamers found in MIL-110(Al), (D.) hexagonal 18-membered rings found in MIL-96 and (E.) infinite chains composing the series of isostructural lanthanide-based MOF-76(Ln). The variety of pores are exemplified by the cages of (F.) MOF-235, (G.) the two types of infinite channels found in MIL-68 and (H.) the large mesopore of MIL-101-NH₂.

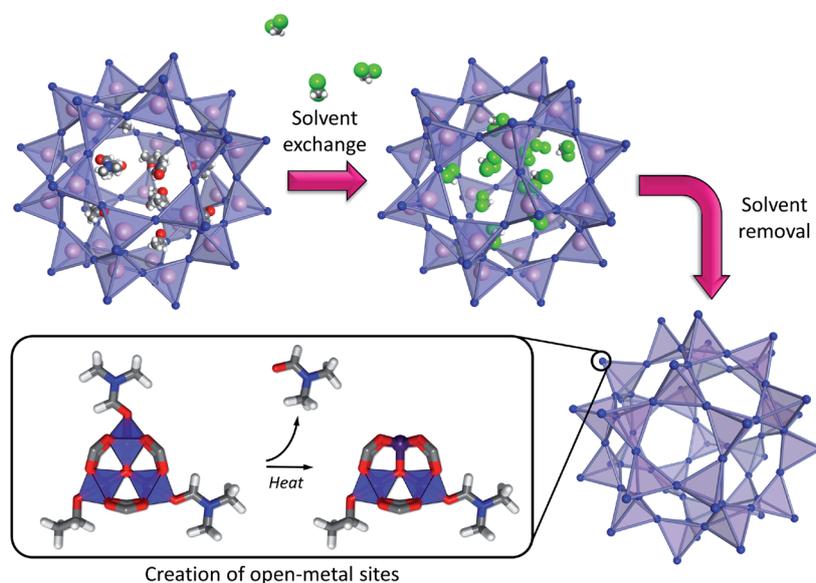


Figure 2. Illustration of the activation process of MOFs (illustrated by the example of MIL-101(Ti^{III})-NH₂), showing exchange of a coordinating solvent (*N,N*-dimethylformamide) by a more volatile one (dichloromethane) and removal of the solvent occupying the pores. The inset shows the removal of one coordinated solvent molecule (*N,N*-dimethylformamide) to lead to the formation of a coordinated unsaturated site. For the sake of simplicity, the large supertetrahedra composing the MOF, similar to the ones in MIL-100 (see further), are represented by tetrahedra from which the edges represent the 2-aminoterephthalate linkers and the blue spheres at the corners represent the cluster units where metal ions are situated (pink spheres represent micropores).

benzene-1,3,5-tricarboxylate (BTC^{3-}), also known as trimesic acid (Figure 3). Although those frameworks have a common rigid organic building brick, their structure is very different due to different connectivity topology. The commonly used pathways developed for synthesising them are usually based on approaches that are not compatible with the rules of green chemistry, implying the use of toxic, non-renewable and sometimes dangerous chemicals, and using significant amounts of energy to carry on the reactions, mostly under solvothermal conditions [7]. Hence, our goal is to find softer and less toxic synthesis methods and study the impact of these alternative pathways on those MOF structures.

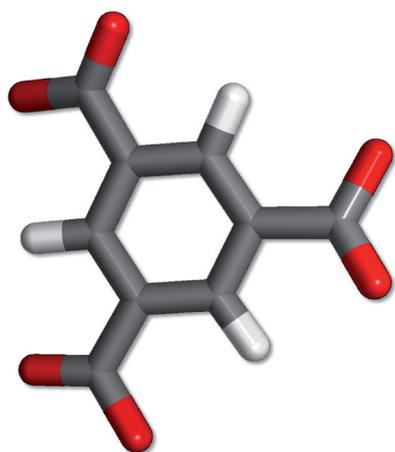


Figure 3. Structure of the trimesate linker (C = grey, O = red and H = white).

2. Results

2.1. Green synthesis and metal-site functionalization of iron-based mono and bimetallic MIL-100 MOFs

MIL-100 is a class of MOFs composed of trinuclear μ_3 -oxo centred metal clusters interconnected by six carboxylate functions, with solvent molecules completing the coordination spheres of each metal centre, and anions ensuring the clusters charge neutrality (see Figure 4, A. and B.). Four of those clusters are interconnected by four trimesate linkers to form supertetrahedra having the linkers as faces and the trinuclear clusters as vertexes (Figure 4, C.). Those supertetrahedra are further interconnected to yield a complex structure with two types of

mesopores (Figure 4, D.). Interestingly, the solvent molecules on the metal sites can partly be removed by heating the frameworks under vacuum, leading to frustrated coordinatively unsaturated sites, also called “open-metal” sites. Those open-metal sites, whose amount in the structure mainly depends on the type of metal composing the MOF (mainly the case for Cr, Fe, V, Mn, Sc, Ti or combinations of several transition metals), are interesting as they have the ability to bind to various functions on target molecules. The binding efficiency mainly depends on the nature of the metal and its Lewis acidity and can thus be tuned, enabling applications in sorption or catalysis, among others.

Prior to the work described herein, the synthesis of MIL-100 MOFs was mainly performed under rather harsh and energy-demanding solvothermal conditions, starting from trimesic acid, and often using modulators that can present a danger to the operator, especially when used in large amounts (i.e. HNO_3 , HF). In order to improve first the synthesis of the iron-based MIL-100(Fe), we developed a new green aqueous strategy through the use of alkali trimesate salts, which were all thoroughly characterized and whose structures have been solved by X-ray diffraction. The synthesis could easily be performed by stirring aqueous solutions of these linker salts and iron(II) sulfate, or any other water-soluble Fe(II) salt, in one step in the presence of air, independently of the nature of the alkali ion present in the precursor salt, within a reaction time of 3 hours (Figure 5) [8]. The MOF's formation mechanism has been investigated and a Fe_3BTC_2 (BTC^{3-} = benzene-1,3,5-tricarboxylate) intermediate was isolated in the form of single crystals by performing the reaction under argon, allowing to elucidate its structure (see middle of Figure 5). It was shown that both water as solvent, and oxygen as oxidant are necessary for the transformation of this precursor into the target MOF, as other tested solvents and oxidants led to non-porous materials having a completely different crystal structure. Total or partial substitution of sodium trimesate by sodium 2-aminotrimates during the synthesis allowed to obtain MIL-100(Fe) samples bearing amine functions on their linkers, although the MOF formation kinetics were slowed down by the introduction of the $-\text{NH}_2$ function on the linker.

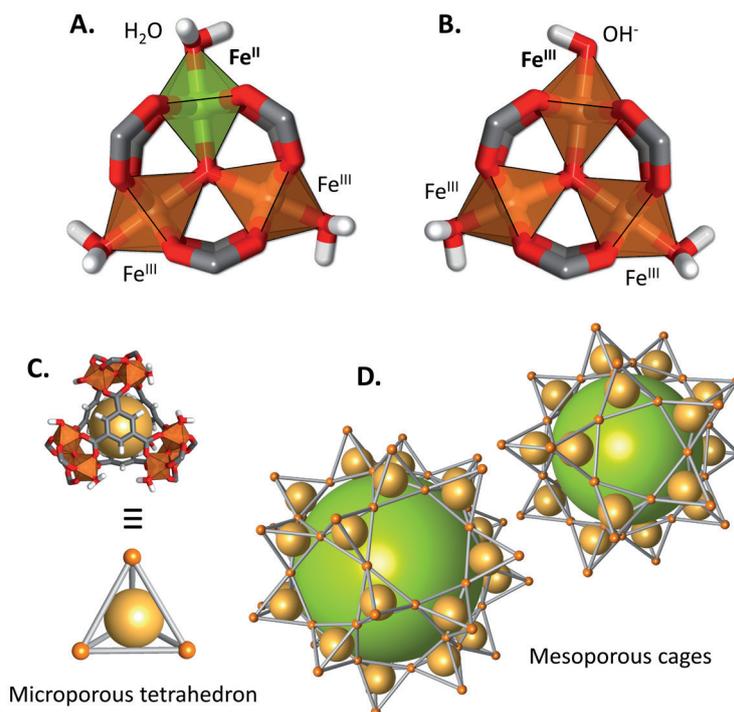


Figure 4. Structure of MIL-100 MOFs: (A. and B.) two possible structures of the clusters with Fe as metal (Fe^{III} = orange tetrahedra, Fe^{II} = green tetrahedra, C = grey, O = red and H = white), (C.) assembly of clusters by trimesate linkers to form supertetrahedra and (D.) the two types of mesopores formed by their interconnection.

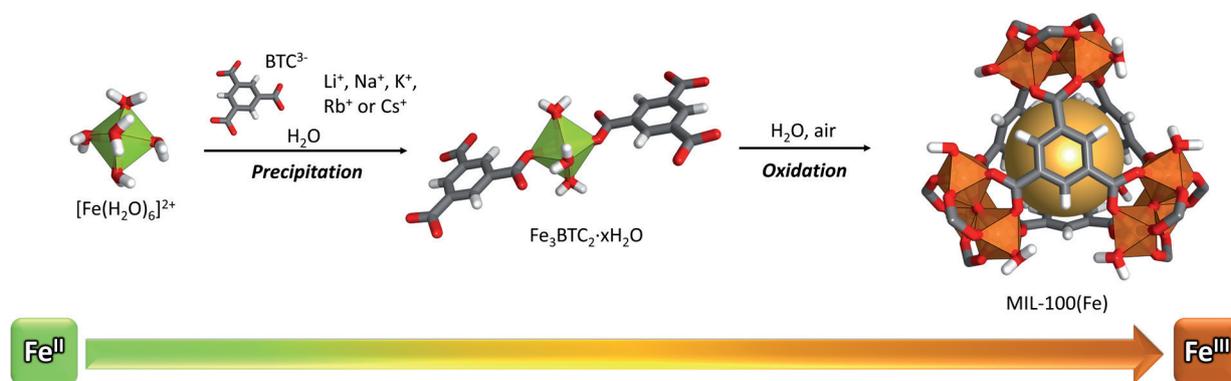


Figure 5. Reaction of Fe^{2+} with alkali trimesate salts in water to yield MIL-100(Fe) upon oxidation to Fe^{3+} in the presence of water and air, along with the structure of the isolated Fe^{II} intermediate (middle of the figure).

This new synthetic strategy was further developed to allow the incorporation of a second metal [9]. Bimetallic MIL-100(Fe, M) MOFs were successfully obtained with a plethora of transition, ρ -bloc and rare-earth elements as secondary metals in a one-pot fashion ($\text{M} = \text{Al}, \text{Ti}, \text{V}, \text{Cr}, \text{Mn}, \text{Co}, \text{Ni}, \text{Cu}, \text{Zn}, \text{Cd}, \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Sm}, \text{Eu}$ and Tb). The amount of incorporated doping metal,

which could reach up to 20% of the total metal content without affecting the structure, could be controlled and it was demonstrated that metals in the +III oxidation state were incorporated preferentially into the framework over iron, that was in turn preferentially incorporated over metals in the +II oxidation state [9]. The use of the alkali salt as precursors enables the pH of

the reaction medium to remain slightly acidic during the process, which was demonstrated to be crucial for the formation of the target MIL-100(Fe,M) MOFs as only crystalline phase in the obtained solids [9]. Such bimetallic MIL-100(Fe,M) derivatives can find uses in catalysis for example [10]. The obtained materials were also evaluated for their use in heat management through the reversible sorption of water and associated heat exchange processes (exothermic adsorption and endothermic desorption) with collaborators in Japan [11].

Upon the successful synthesis of MIL-100(Fe,M) MOFs through this new approach, the functionalization of mono- and bimetallic Al- and Fe-based MIL-100 MOFs with ethylenediamine (EN) was investigated [12]. This was performed with the idea of using one of EN's amine functions as anchor site to the CUS in the MOF, leaving the other, free, amine site exposed into the cavities of the framework for enabling interaction with guest molecules such as CO₂ or for further post-functionalization purposes exploiting the rich chemistry of amines (Figure 6, A.). It was shown

that only Al-containing MOFs (both mono and bimetallic) could withstand contact with EN in toluene, whereas monometallic MIL-100(Fe) transformed into an amorphous and non-porous compound in the same conditions. Upon functionalization with ethylenediamine, MIL-100(Al), obtained with hierarchized porosity through a new solvothermal synthetic approach, [1,8] showed improved affinity for CO₂ in the low pressure range. Quantitative liquid-state ¹H-NMR on the digested MOF, as well as solid-state ¹³C, ²⁷Al and natural abundance ¹⁵N MAS-NMR allowed us to determine the local cluster structure of the functionalized MOF, composed of Al₃μ₃O (μ₃ stands for the triple bridging mode of the central O²⁻ ligand) units surrounded by one OH⁻ charge balancing anion, one water molecule, and one ethylenediamine molecule with one coordinated moiety and one free -NH₂ function (Figure 6, A.). Furthermore, this EN@MIL-100(Al) material contains both Brønsted acidic (Al) and basic (-NH₂) functions, as shown by the UV-visible spectra upon adsorption of bromothymol blue. The free amines of the functionalized MOF could be efficiently post-

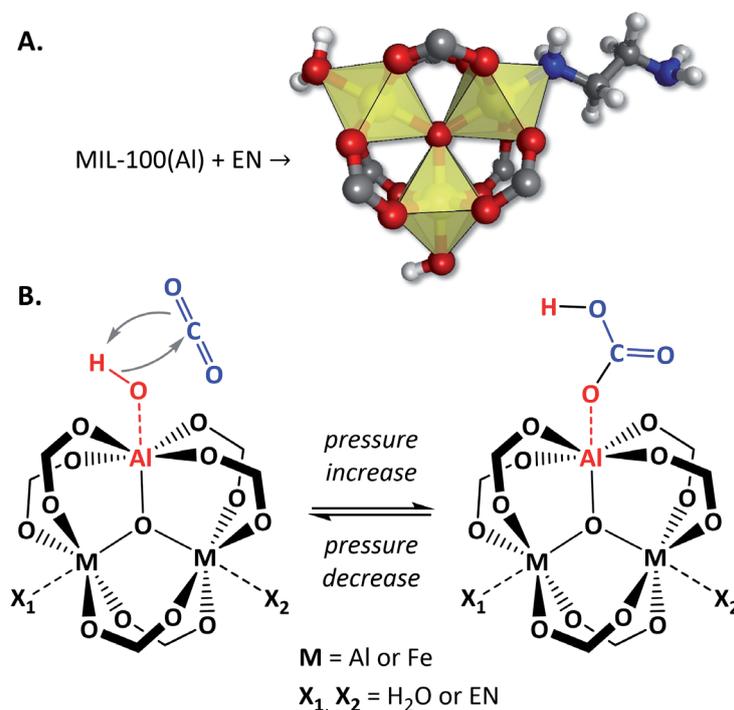


Figure 6. (A.) General scheme of the reaction of MIL-100 MOFs with ethylenediamine (EN) and the determined local structure of functionalized clusters in EN@MIL-100(Al) (Colour code: Al = yellow, O = red, C = grey, N = blue and H = white), and (B.) hypothesized reaction of the clusters of Al-containing MIL-100 MOFs with CO₂ under pressure.

functionalized by a fluorescent BODIPY probe and the functions inside the large mesoporous cages of the MOF could specifically react with ninhydrin thanks to size selectivity of the pore windows, further demonstrating the availability of the free $-\text{NH}_2$ functions. Al-containing MOFs, including the bimetallic MIL-100(Fe,Al), also showed an unexpected increase in CO_2 sorption at high pressures, above 20 bar. This behaviour makes the sorption isotherm incompatible with the simple Langmuir model, as the sudden increase of uptake deviates the curve from the ideal shape expected from this model. This is likely due to insertion of CO_2 in the AlOH bonds to form carbonic acid species that are not stable at lower pressures (Figure 6, B.).

2.2. Synthesis of MOF-76 in ethanol and linker functionalization

More sustainable strategies towards the synthesis of MOFs were further investigated for the rare-earth based isostructural family known as MOF-76. Those MOFs are composed of infinite chains of rare earth metals that are interconnected through

trimesate linkers to form porous channels that can host guest molecules (Figure 7, A. and B.). Upon heating under vacuum and solvent de-coordination, the rare-earth metals centres are 6-coordinated to neighbouring oxygen atoms from the linker's carboxylates groups. This leads to the presence of one or more open-metal centres on the metal sites, as rare earths commonly have 7 to 9 available coordination sites depending on their size (Figure 7, C. and D.).

Through our new approach, based on reaction of soluble rare earth chlorides and trimesic acid in ethanol, those MOFs could be obtained at temperatures as low as room temperature, in the absence of the commonly used dimethylformamide (DMF), according to the following equation:



This is of importance since DMF is often regarded as a non-desirable solvent due to its toxicity, tendency to coordinate strongly and its high boiling point. We evidenced an effect of

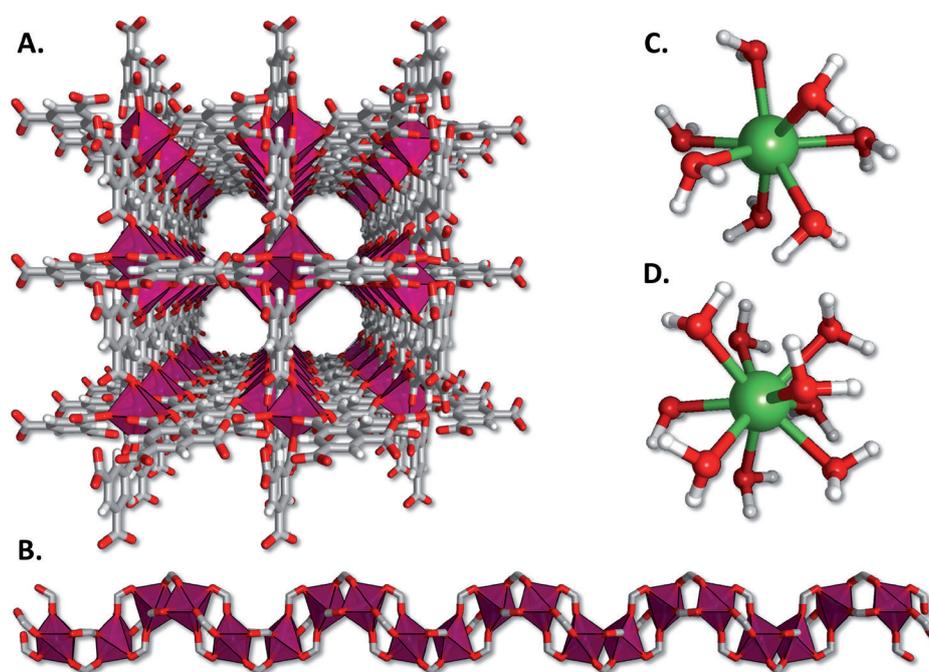


Figure 7. (A.) Structure of MOF-76 evidencing the porous channels and (B.) infinite chain building block, together with $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_7]^{3+}$ and $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ ions, illustrating the diversity of coordination around Ln atoms. Colour code: Ln = purple polyhedra (A. and B.) and green atoms (C. and D.), C = grey, O = red and H = white.

the diameter of the rare-earth metal on the size of the obtained crystallites, as well as on the possibility to perform the synthesis, which only succeeded for the larger and smaller explored lanthanides (Ce, Pr, Nd and Yb), and lanthanum, but not for the intermediate ones (Sm, Eu, Tb and Er) (Figure 8). However, incorporation of medium sized lanthanides such as Eu or Tb in small amounts (typically 5%) during the synthesis enables to obtain bimetallic MOF-76 frameworks with luminescent properties. The synthesis mechanism has also been unravelled for MOF-76(La), through *in situ* and *ex-situ* and ^1H , ^2H , ^{13}C and ^{139}La solution-state NMR and pH measurements, showing that partial esterification of the linker is the reason why quite low yields were obtained, although the unreacted materials can be recycled. Interestingly, we evidenced an effect of the size of the rare-earth metal on the water stability of this MOFs series, which increases with decreasing radius of the metal. Indeed, the crystal structure of the La, Ce, Pr and Nd MOFs collapses upon a relatively short exposure to water or even humid air, whereas MOF-76(Yb) and MOF-76(Er) maintained their structure during prolonged soaking in water at 100°C (Figure 8). This is likely related to the presence of only one CUS on the smaller lanthanides (Er and Yb) compared to the larger rare earths.

The water stability could also be increased by substitution of the trimesate linker by 2-aminotrimésate, leading to a water stable MOF even with large La as metal centre. In addition, adding an amine function on the linker enables tuning the fluorescent properties of the frameworks, giving blue fluorescence for MOF-76(La)-NH₂ (Figure 9, inset), an important enhancement of the quantum yield of the green luminescent MOF-76(Tb)-NH₂ and quenching of the luminescence of the MOF-76(Eu)-NH₂. Xenon adsorption in MOF-76(La) was also investigated by *in situ* PXRD, revealing an interesting structural transformation (Figure 9, A. and B.). This might lead to applications of this MOF for xenon storage, which is a useful gas in lighting and medical fields.

2.3. Mechanochemical synthesis of HKUST-1 and characterization of defect sites

Finally, the introduction of structural defects into mechanochemically obtained HKUST-1, a framework regarded as a model MOF, based on Cu-Cu paddlewheel units linked by trimesates (Figure 10, left), was investigated [13]. Samples were obtained by salt-assisted (SAG, with NaCl) mechanochemical methods and different post-synthetic treatments, consisting of washing with either ethanol or methanol, and drying at

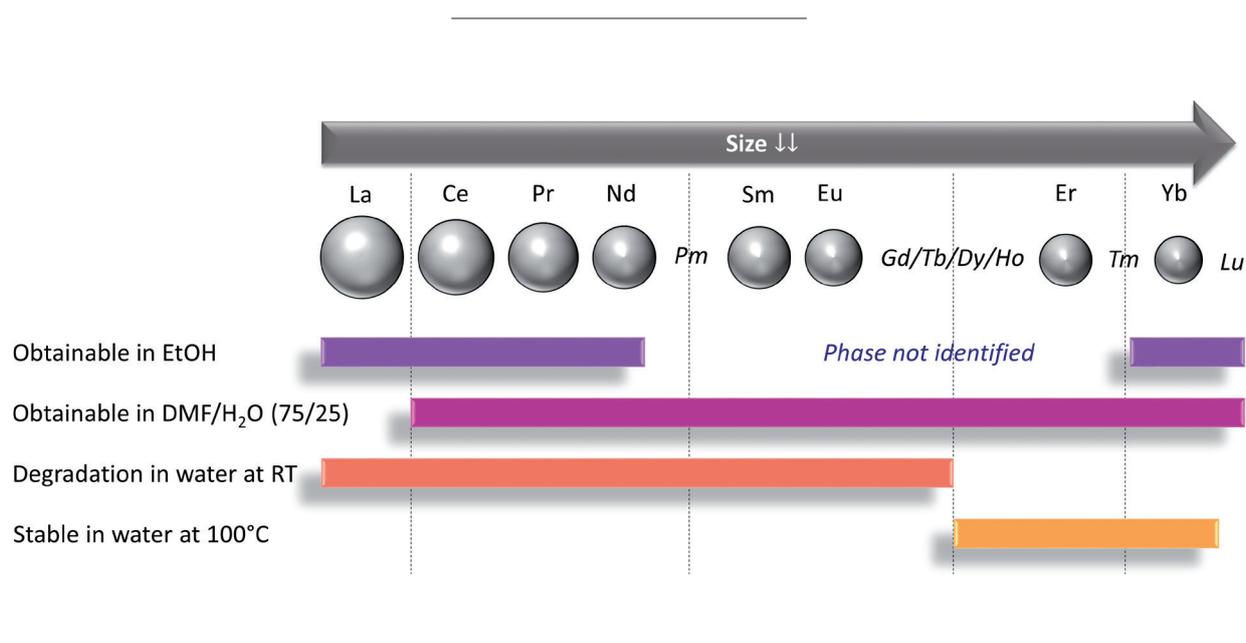


Figure 8. Scheme of synthesis and stability conditions of MOF-76, in function of the used lanthanide (the tested lanthanides are represented by the grey spheres; intermediate elements that were not tested are indicated by the chemical symbols only). For information, the ionic radii of La³⁺ and Yb³⁺ are 1.032 Å and 0.868 Å, respectively.

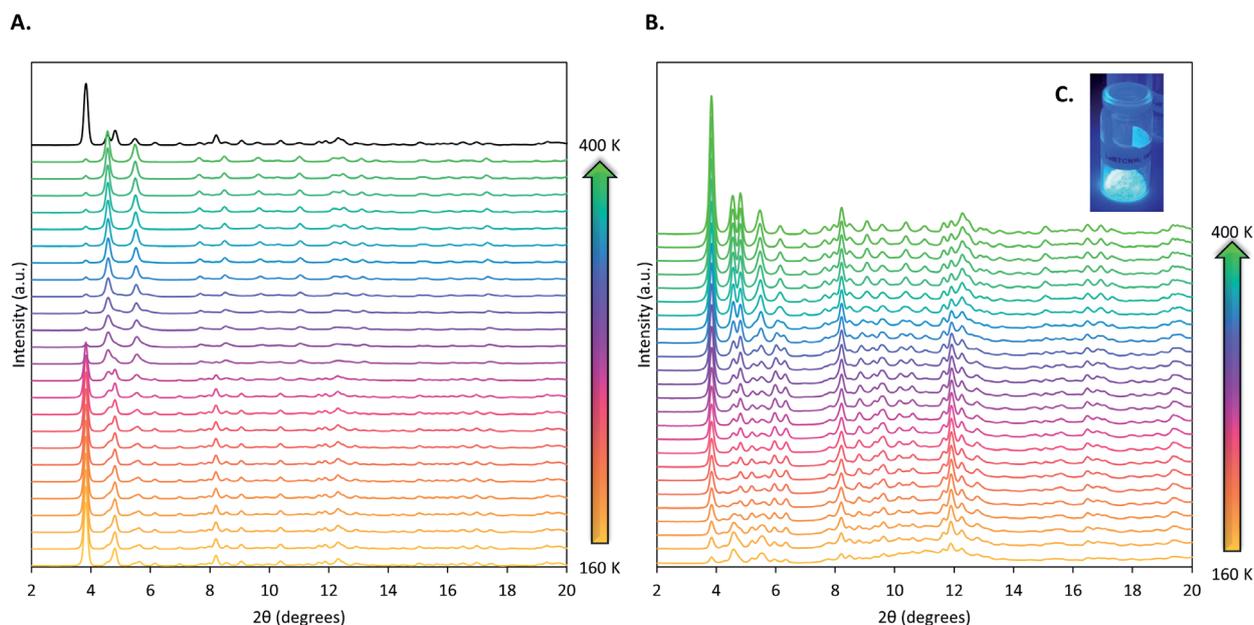


Figure 9. Variable temperature PXRD patterns of MOF-76(La) (A.) under vacuum and (B.) under 1.10 bar of xenon. The black pattern represents the sample after overnight heating under vacuum at 400 K. The blue fluorescence of MOF-76(La)-NH₂ under UV irradiation is shown in the inset (C.).

different temperatures (Figure 10, right). This procedure leads to acetic acid as the only by-product and drastically reduces the amount of solvent required for the synthesis, which is

performed at room temperature and can thus be regarded as a green approach.

It was shown by combination of multiple characterization methods that treatment with

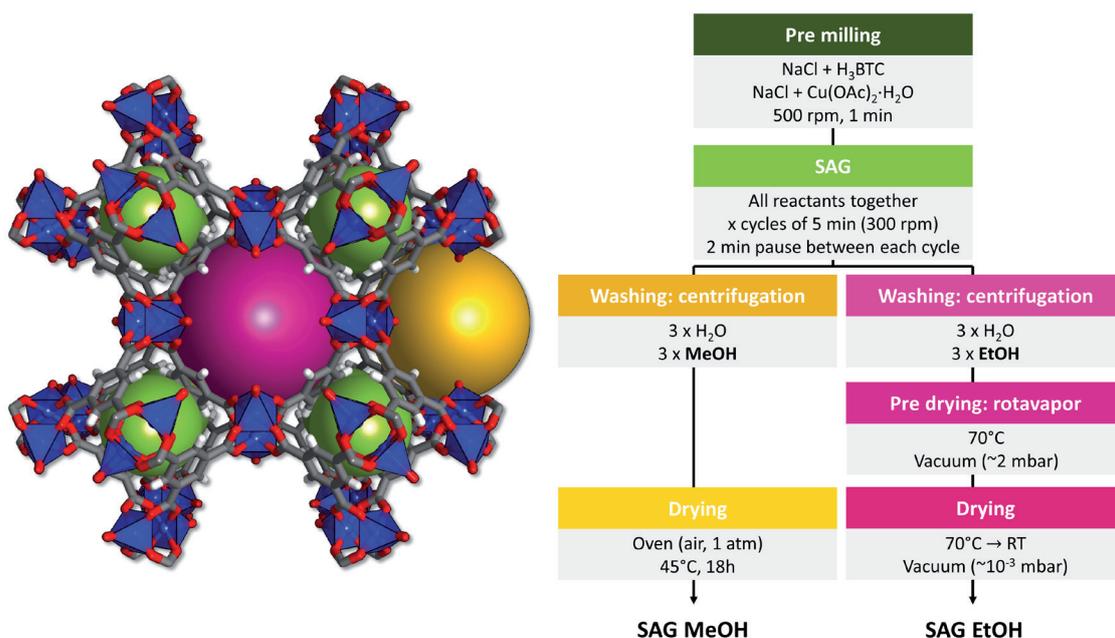


Figure 10. Structure of HKUST1 (left) and synthesis conditions for samples obtained by SAG (right). Colour code: Cu = blue polyhedra, C = grey, O = red and H = white. Coloured spheres represent the pores.

methanol induces the creation of copper(I) (Cu^{I}) defects, evidenced by X-ray photoelectron spectroscopy (XPS), whereas treatment with ethanol creates defects in the form of free $-\text{COOH}$ functions, as evidenced by IR spectroscopy (Figure 11). The amount of those defects was dependent on the grinding time of the mechanochemical procedure, which also had an influence on the textural properties. Surprisingly, when the samples were treated with methanol, the surface area increased with increasing grinding time, whereas treatment with ethanol led to a more classical decrease in surface area with increasing grinding time. This result could indicate that the treatment with ethanol has a “healing” effect on the defects in the MOF structure. Synthesis of HKUST-1 using liquid-assisted grinding with a bit of ethanol, instead of dry NaCl-assisted grinding, resulted in a MOF with a very low amount of structural defects, even when compared to single crystals obtained by a more classical but less green solvothermal approach, resulting in a MOF containing a low amount of Cu^{I} -type defects.

Concerning the structure-properties relationship of the obtained HKUST-1 MOFs, it was shown that carboxylic acid defects have a negative impact on both CO_2 sorption and catalytic cyclopropanation activity, i.e. decreasing CO_2 uptakes in the first case and no conversion of styrene and ethyldiazoacetate into cyclopropanes in the second case, respectively (Table 1). Interestingly, the presence of Cu^{I} defects was able to partly counteract the poisoning effect in catalysis. Indeed, in the presence of carboxylic acid defects, the co-existence of Cu^{I} -type defects led to some conversion of styrene into the desired product. Finally, HKUST-1 obtained from liquid-assisted grinding and which has nearly no defects, seems to be the best material for catalytic cyclopropanation, whereas the solvothermally obtained large crystals with small amounts of Cu^{I} defects showed the highest CO_2 gravimetric uptake. These results show how different types of defects can be introduced into MOFs by mechanochemical synthesis, also giving a hierarchical porosity. Those defects and modulated porosity were shown to have an impact on the performances towards applications.

3. Conclusion

Although MOFs are becoming more and more popular, and despite industrial applications are

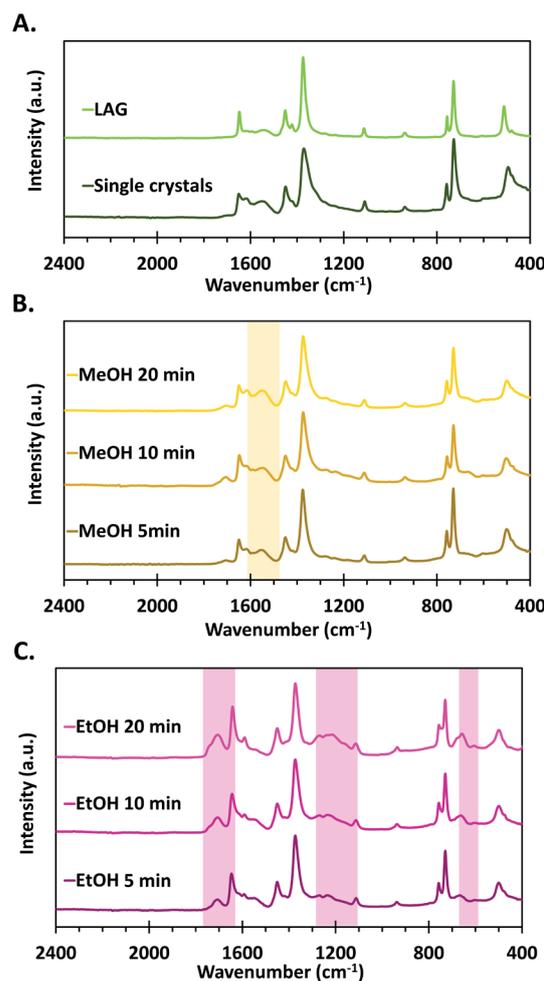


Figure 11. Attenuated total reflectance FTIR spectra of HKUST-1 samples obtained by (A.) liquid-assisted and as single crystals from conventional solvothermal synthesis or by SAG with different milling times followed by a treatment with (B.) MeOH or (C.) EtOH.

emerging timidly, control on the synthesis of those materials remains challenging. The work presented in here mainly aims at improving the sustainable production of MOFs based on trimesate linkers, with well-characterized structures, as well as at the introduction of new types of active sites, under the form of second (“exotic”) metals, amine functions and defects, by easy-to-implement synthetic approaches. Those materials may find use in multiple applications, such as, but not limited to, catalysis and gas sorption.

| Sample | Conversion of ethyldiazoacetate (%) | Selectivity (%) | | CO ₂ uptake at first adsorption (wt. %) |
|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|----------------------------|--|
| | | <i>Cis</i> -cyclopropane | <i>Trans</i> -cyclopropane | |
| Single crystals | 93 | 13 | 31 | 17 |
| Liquid-assisted grinding (LAG) | 100 | 20 | 43 | 11 |
| SAG 5 min MeOH | 7 | 6 | 15 | 11 |
| SAG 10 min MeOH | 15 | 13 | 19 | 7 |
| SAG 20 min MeOH | 100 | 13 | 21 | 7 |
| SAG 5 min EtOH | 2 | – | – | 5 |
| SAG 10 min EtOH | 0 | – | – | 5 |
| SAG 20 min EtOH | 0 | – | – | 4 |

Table 1. Results of catalytic cyclopropanation of ethyldiazoacetate with styrene and CO₂ uptake using the different HKUST-1 samples as catalysts.

References

- [1] T. Steenhaut, Y. Filinchuk, S. Hermans, *Journal of Materials Chemistry A* **2021**, *9*, 21483.
- [2] S. Liu, Y. Qiu, Y. Liu, W. Zhang, Z. Dai, D. Srivastava, A. Kumar, Y. Pan, J. Liu, *New Journal of Chemistry* **2022**, *46*, 13818.
- [3] N. Stock, S. Biswas, *Chemical Reviews* **2012**, *112*, 933.
- [4] S. Dai, A. Tissot, C. Serre, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2022**, *94*, 2623.
- [5] G. Mouchaham, F. S. Cui, F. Nouar, V. Pimenta, J.-S. Chang, C. Serre, *Trends in Chemistry* **2020**, *2*, 990.
- [6] M. Benzaqui, M. Wahiduzzaman, H. Zhao, M. R. Hasan, T. Steenhaut, A. Saad, J. Marrot, P. Normand, J.-M. Grenèche, N. Heymans, G. De Weireld, A. Tissot, W. Shepard, Y. Filinchuk, S. Hermans, F. Carn, M. Manlankowska, C. Téllez, J. Coronas, G. Maurin, N. Steunou, C. Serre, *Journal of Materials Chemistry A* **2022**, *10*, 8535.
- [7] T. Steenhaut, S. Lacour, G. Barozzino-Consiglio, K. Robeyns, R. Crits, S. Hermans, Y. Filinchuk, *Inorganic Chemistry* **2022**, *61*, 11084.
- [8] T. Steenhaut, 'Synthesis strategies towards new heterometallic and functionalized MOFs', PhD dissertation, Université catholique de Louvain, <http://hdl.handle.net/2078.1/263445>, **2022**.
- [9] T. Steenhaut, S. Hermans, Y. Filinchuk, *New Journal of Chemistry* **2020**, *44*, 3847.
- [10] R. Crits, 'Study of the influence of the nature of metals, anions, and linker functionalities on the stability of Metal-Organic-Frameworks (MOFs) with the MTN topology', Master thesis dissertation, Université catholique de Louvain, <http://hdl.handle.net/2078.1/thesis:37560>, **2022**.
- [11] T. H. Rupam, T. Steenhaut, M. L. Palash, Y. Filinchuk, S. Hermans, B. B. Saha, *Chemical Engineering Journal* **2022**, *448*, 137590.
- [12] T. Steenhaut, L. Fusaro, K. Robeyns, S. Lacour, X. Li, J. G. Mahy, V. Louppe, N. Grégoire, G. Barozzino-Consiglio, J.-F. Statsyns, C. Aprile, Y. Filinchuk, S. Hermans, *Inorganic Chemistry* **2021**, *60*, 16666.
- [13] T. Steenhaut, N. Grégoire, G. Barozzino-Consiglio, Y. Filinchuk, S. Hermans, *RSC Advances* **2020**, *10*, 19822.

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**