

# Síntesis, caracterización espectroscópica, análisis térmico y estudio por difracción de rayos-X de dos nuevos complejos: L-leucinato de Ni(II) y L-isoleucinato de Ni(II)

Lusbely M. Belandria<sup>1</sup>, Asiloé J. Mora<sup>1</sup>, Pedro J. Vivas<sup>1</sup>, Luis E. Seijas<sup>2</sup>, Gerzon E. Delgado<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Cristalografía, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida 5101, Venezuela

<sup>2</sup> Grupo de Química Computacional y Teórica (QCT-UR), Facultad de Ciencias Naturales, Universidad del Rosario, Bogotá 11221, Colombia

(\*) [gerzon@ula.ve](mailto:gerzon@ula.ve)

Recibido: 07/10/2021

Revisado: 24/12/2021

Aceptado: 25/01/2022

## Resumen

En este trabajo se presenta la síntesis y caracterización de los complejos metálicos L-leucinato de níquel (Ni-Leu) y L-isoleucinato de níquel (II) (Ni-Ile). Ambos complejos han sido caracterizados por espectroscopia FT-IR y análisis térmico TGA-DSC. Los resultados del análisis de los espectros FT-IR y del análisis térmico indican que ambos complejos se encuentran coordinados mediante los grupos amonio y carboxilato a los átomos de níquel y además se observa la presencia de dos moléculas de agua de coordinación en cada caso. Por lo tanto, estos materiales se pueden llamar L-leucinato de Ni(II) dihidratado y el L-isoleucinato de Ni(II) dihidratado. El análisis estructural realizado utilizando difracción de rayos-X en muestras policristalinas indica que ambos complejos cristalizan en el sistema monoclinico con posible grupo espacial  $P2_1$ .

**Palabras claves:**  $\alpha$ -aminoácidos, complejos de metales de transición, difracción de rayos-X en polvo

## Abstract

**Synthesis, spectroscopic characterization, thermal analysis and X-ray diffraction study of two new complexes: Ni(II) L-leucinate and Ni(II) L-isoleucinate.** In this work is presented the synthesis and characterization of the metal complexes L-leucine-Ni (L-Leu-Ni) and L-Isoleucine-Ni (L-Ile-Ni). Both complexes were characterized by FT-IR spectroscopic and TGA-DSC thermal analysis. These analyses indicate that both complexes are coordinated to the nickel by the amino and carboxylate groups with two coordination water molecules. Therefore these materials can be called L-leucinate Ni(II) dihydrate and L-isoleucinate Ni(II) dihydrate. The structural analysis using powder X-ray diffraction indicates that both complexes crystallize with possible monoclinic space group  $P2_1$ .

**Keywords:**  $\alpha$ -amino acids, transition metal complexes, powder X-ray diffraction

## Introducción

Los aminoácidos son ligandos versátiles que muestran modos de coordinación flexibles. Son capaces de coordinar el centro metálico por sus grupos carboxilato y/o grupos amino<sup>1</sup>. Los complejos de metales de transición con aminoácidos como ligandos han sido objeto de gran interés debido a su importancia bioquímica<sup>2</sup>. Las interacciones metal-ligando en estos complejos dependen de la naturaleza estructural del ligando y de la coordinación geométrica del centro del metal. Además, los complejos de aminoácidos metálicos muestran excelentes arquitecturas supramoleculares<sup>3</sup>. Este tipo de compuestos también han mostrado actividad biológica y están presentes en sitios activos de varias clases importantes de metaloproteínas<sup>4</sup>, un ejemplo de ella lo constituye la ureasa.

La formación de complejos y la caracterización de los modos de unión de los aminoácidos al centro metálico están bien establecidas, a menudo formando quelatos estables de cinco miem-

bro con los iones metálicos a través de los restos amina y carboxilato (quelatos N, O)<sup>5</sup>. Además, la cadena lateral de aminoácidos participa en interacciones no covalentes como enlaces de hidrógeno, apilamiento  $\pi$ - $\pi$  e interacciones hidrofóbicas, que contribuyen en el reconocimiento y fijación del sustrato a sitios activos proteicos y en la actividad catalítica de enzimas<sup>6</sup>.

El metal de transición níquel, por su parte, es muy versátil en su forma de coordinar con diferentes ligandos. Una búsqueda en la base de datos de Cambridge (CSD, versión 5.42, febrero 2021)<sup>7,8</sup>, de complejos conteniendo níquel y  $\alpha$ -aminoácidos, indica que aparecen reportadas nueve estructuras de complejos de diferentes aminoácidos conteniendo el metal níquel. El níquel forma complejos octaedrales con glicina, DL-alanina y L-fenilalanina.

Cuando la búsqueda en la base de datos involucra los aminoácidos L-leucina y L-isoleucina, solo se encuentran reportadas 2

estructuras en cada caso conteniendo los metales de transición cobre y zinc.

Por estas razones, en este trabajo se reporta la síntesis y caracterización de dos novedosos derivados metálicos de los aminoácidos L-leucina y L-isoleucina conteniendo níquel, como parte de nuestro continuo interés en el estudio estructural de derivados de  $\alpha$ -aminoácidos y carboxilatos metálicos con potenciales propiedades biológicas<sup>9-16</sup>.

## Parte experimental

La síntesis de los complejos de  $\alpha$ -aminoácidos se realizó mezclando, en una solución de metanol, L-leucina y L-isoleucina (Aldrich 99%) con carbonato de níquel,  $\text{NiCO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (Aldrich 99%) en una relación de 2:1. La mezcla se mantuvo en reflujo a una temperatura constante de 65 °C y agitación continua durante 72 horas. Finalmente, las soluciones resultantes se transvasaron a un vaso de precipitado y se dejaron evaporar lentamente hasta la obtención de los complejos. Ambos productos presentaron una coloración azulada. Los complejos de níquel con L-Leucina (Ni-Leu) y L-Isoleucina (Ni-Ile) se obtuvieron con un rendimiento del 87,1% y 85,3%, respectivamente. Los puntos de fusión se midieron en un aparato Electrothermal modelo 9100.

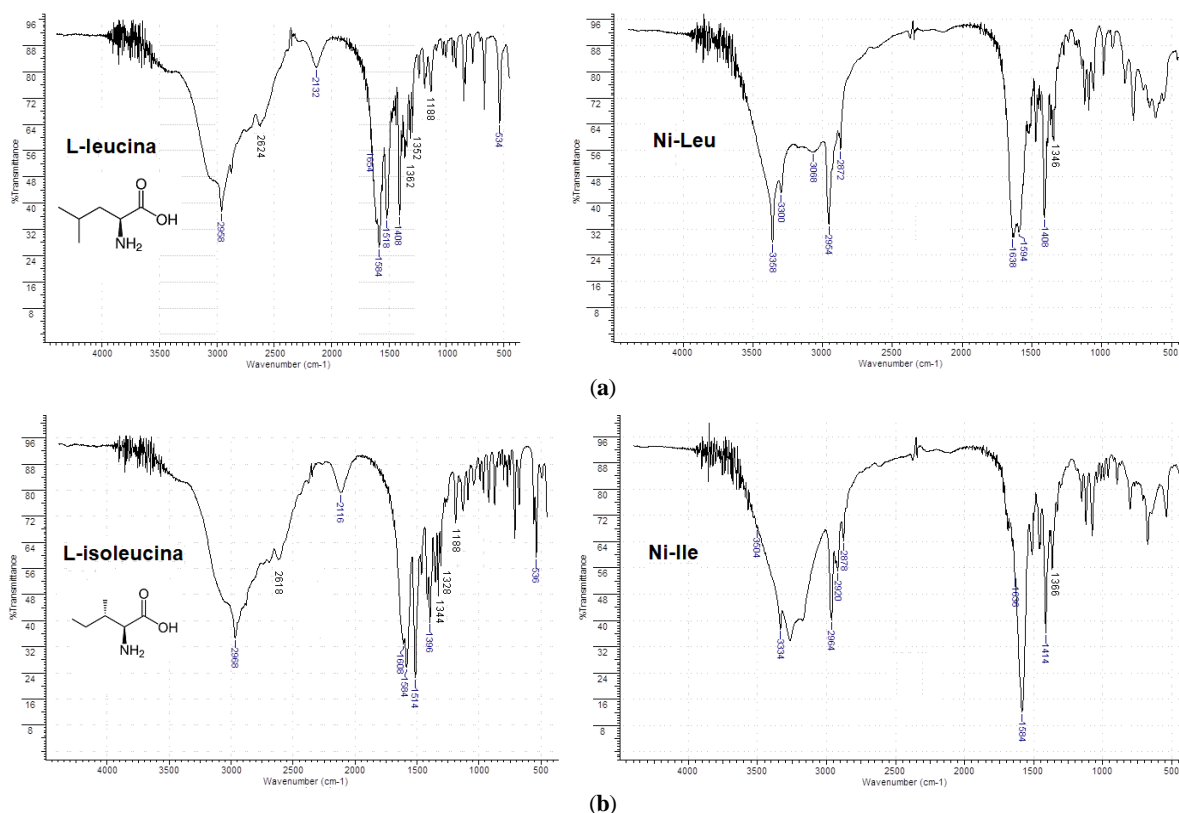
Los espectros infrarrojos (FT-IR: *Fourier Transformed Infra Red spectroscopy*) se obtuvieron utilizando pastillas de KBr en un equipo Perkin-Elmer 1600. El análisis termogravimétrico (TGA: *Thermo Gravimetric Analysis*) se realizó en una balanza térmica Perkin-Elmer TGA7. Se colocó una muestra de 6,0 mg de cada precipitado en un recipiente de aluminio y se calentó de 295 a 623 K a una velocidad de 10 K/min, bajo

un flujo de nitrógeno de 50 mL/min. Para el experimento de calorimetría diferencial de barrido (DSC: *Differential Scanning Calorimetry*), se colocó una muestra de 4.0 mg contenida en un recipiente de aluminio dentro de un horno Perkin-Elmer DSC7 y se calentó a una velocidad de 10 K/min, usando el mismo rango de temperatura y flujo de nitrógeno anterior. Los datos de difracción de rayos-X en muestra policristalina (XRPD: *X-ray powder diffraction*) se registraron en un difractómetro con goniómetro Philips PW1050/25 utilizando radiación de  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ). Los datos se colectaron en un rango de 5-55° en  $2\theta$  con pasos de 0.02° y un tiempo de 10 segundos por paso. Se utilizó silicio como estándar externo.

## Discusión de resultados

### Espectroscopia Infrarroja (FT-IR)

La figura 1 muestra los espectros experimentales medidos para cada aminoácido puro en comparación de los espectros obtenidos para cada complejo sintetizado. Para los ligandos se observa una banda ancha en 2958  $\text{cm}^{-1}$  para la L-leucina (Leu) y 2968  $\text{cm}^{-1}$  para la L-isoleucina (Ile) atribuida al estiramiento asimétrico del grupo  $\text{NH}_3^+$ , también aparece una banda débil por la vibración simétrica del grupo  $\text{NH}_3^+$  en 2624  $\text{cm}^{-1}$  (Leu) y 2618  $\text{cm}^{-1}$  (Ile). Cerca de esta región localizamos la banda de combinación de sobretonos en 2132  $\text{cm}^{-1}$  (Leu) y 2116  $\text{cm}^{-1}$  (Ile), asignada a una combinación de la vibración de flexión asimétrica y a la oscilación torsional del grupo  $\text{NH}_3^+$ . La banda de deformación simétrica 534  $\text{cm}^{-1}$  (Leu) y 536  $\text{cm}^{-1}$  (Ile). La banda de vibración asimétrica del ion carboxilato es fuerte y ancha y aparece en 1584  $\text{cm}^{-1}$  para ambos ligandos.



**Fig. 1:** Espectros FT-IR de los aminoácidos (a) L-leucina y su complejo Ni-Leu y (b) L-isoleucina y su complejo Ni-Ile.

En  $1408\text{cm}^{-1}$  (Leu) y  $1396\text{cm}^{-1}$  (Ile) se observa la banda por el alargamiento simétrico del grupo carboxilato y en  $1188\text{cm}^{-1}$  para ambos ligandos aparece una banda atribuida al alargamiento de este mismo grupo. Una banda atribuida a las absorciones del grupo  $\text{CH}_3$  aparece en  $1362\text{cm}^{-1}$  (Leu) y  $1352\text{cm}^{-1}$  (Ile) y otra banda asignada a las absorciones del grupo  $\text{CH}_2$  se observa  $1344\text{cm}^{-1}$  (Leu) y  $1328\text{cm}^{-1}$  (Ile).

Para los complejos Ni-Leu (a) y Ni-Ile (b) algunas bandas se encuentran ligeramente desplazadas hacia la región de menores frecuencias debido a la presencia de un centro metálico ( $\text{Ni}^{2+}$ ). En la región cercana a los  $3550\text{-}3300\text{cm}^{-1}$ , se observa una banda como resultado de la vibración de tensión N-H, esta banda corrobora que el ligando se une al centro metálico a través del átomo de N y está ausente en los espectros IR de la L-leucina y L-isoleucina. Las bandas en  $2954$  y  $2872\text{cm}^{-1}$  complejo (a) y  $2964$  y  $2878\text{cm}^{-1}$  complejo (b) son debidas a las tensiones del tipo C-H por la presencia de los grupos  $\text{CH}_2$  y  $\text{CH}_3$ . En  $1638\text{cm}^{-1}$  (a) y  $1636\text{cm}^{-1}$  (b), esta banda se debe a la vibración en el plano del grupo N-H y está ausente en los ligandos. La tensión asimétrica del ion carboxilato aparece en  $1594\text{cm}^{-1}$  en (a),  $1584\text{cm}^{-1}$  en (b) y la tensión simétrica en  $1408\text{cm}^{-1}$  para (a) y  $1414\text{cm}^{-1}$  en (b), estas bandas indican la quelación mediante el átomo de oxígeno del ion carboxilato. Las bandas pertenecientes a los grupos R, se mantienen y aparecen a los  $1346$  y a los  $1366\text{cm}^{-1}$  para ambos complejos (a) y (b), respectivamente.

Los ligandos se encuentran quelatando al átomo de níquel mediante el grupo  $\text{NH}_2$  y el grupo carboxilato ( $\text{COO}^-$ ), formando una especie estable, un anillo de cinco miembros para Ni-Leu (a) y Ni-Ile (b). Se debe mencionar que con esta información es difícil discernir entre las conformaciones *cis* o *trans* que pueden adoptar estos complejos respecto a la posición de los ligandos.

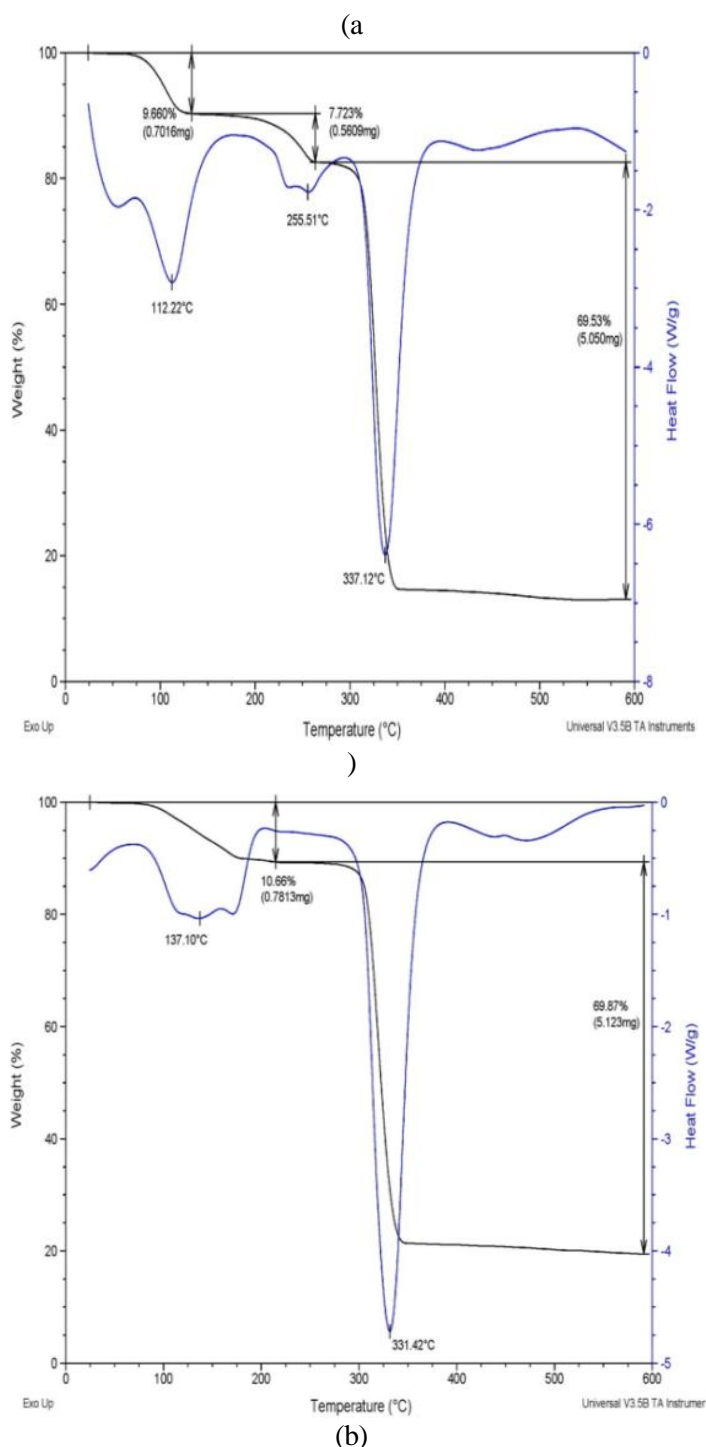
#### Análisis Térmico (TGA-DSC)

Los puntos de fusión medidos en el fusiómetro fueron de  $336$  y  $332\text{ }^\circ\text{C}$  para el Ni-Leu (a) y Ni-Ile (b), respectivamente.

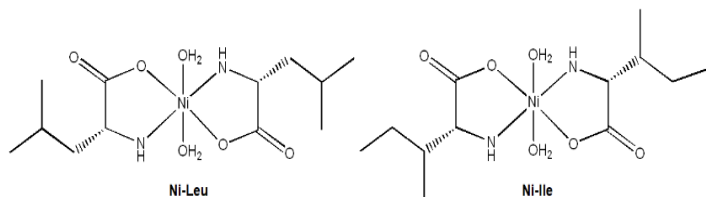
El TGA de los complejos muestra las siguientes transiciones, para el complejo Ni-Leu (a) la primera transición aparece en  $112.22\text{ }^\circ\text{C}$  con una pérdida de masa del  $9,66\%$  asociada a dos moléculas de agua que posiblemente se encuentren acomplejando al níquel, la segunda transición aparece a  $255.51\text{ }^\circ\text{C}$  con una pérdida de masa del  $7,723\%$ , debida a la pérdida de una molécula de CO proveniente de la molécula del complejo de níquel con L-leucina y la tercera transición en  $337.12\text{ }^\circ\text{C}$  con una pérdida de masa del  $69,53\%$  asociada a la fusión y descomposición del complejo. Para el complejo Ni-Ile (b) aparece una transición en  $137.10\text{ }^\circ\text{C}$  con una pérdida de masa del  $10,66\%$  debida a la pérdida de dos moléculas de agua que posiblemente se encuentren acomplejando al níquel, la segunda transición en  $331.42\text{ }^\circ\text{C}$  con una pérdida de masa del  $69,87\%$  está asociada a la fusión y descomposición del complejo. El DSC muestra que en ambos casos las transiciones son endotérmicas. Los puntos

de fusión obtenidos en el análisis térmico concuerdan muy bien con los medidos en el fusiómetro.

Los complejos Ni-Leu (a) y Ni-Ile (b) presentan dos moléculas de agua de coordinación alrededor del átomo central de níquel además del grupo  $\text{NH}_2$  y el grupo carboxilato ( $\text{COO}^-$ ). Basándonos en los resultados obtenidos de los análisis de FT-IR y TGA-DSC, en este punto se pueden sugerir los esqueletos moleculares mostrados en la figura 3 para ambos complejos.



**Fig. 2:** Curvas TGA-DSC medidas para los complejos (a) Ni-Leu y (b) Ni-Ile.

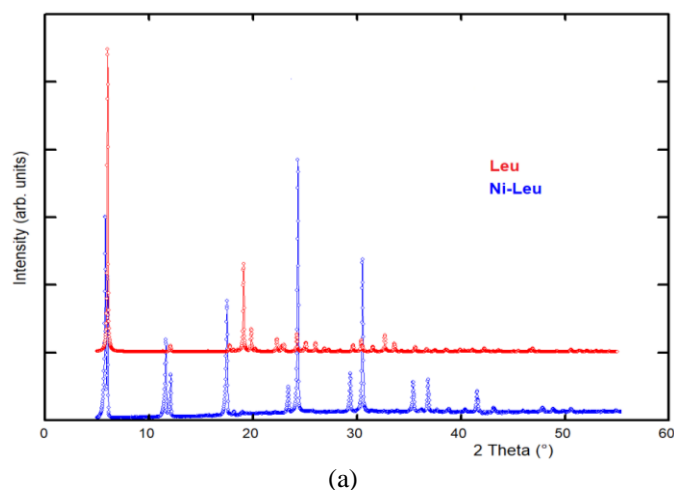


**Fig. 3.** Esqueletos moleculares esperados para el L-leucinato de níquel (Ni-Leu) y L-isoleucinato de níquel (Ni-Ile) dihidratados.

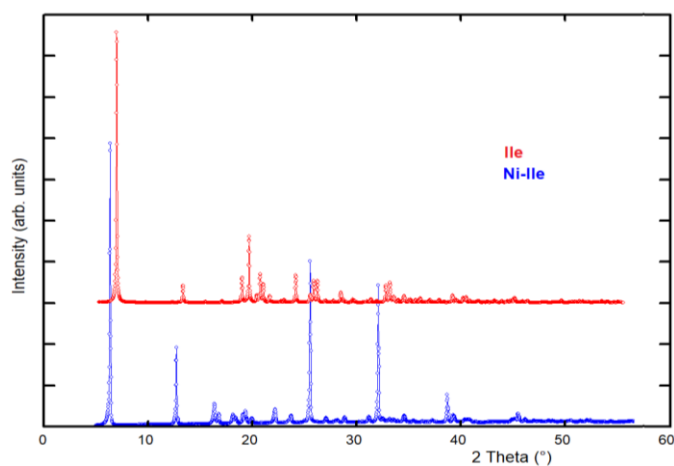
#### Difracción de rayos-X en muestras policristalinas (XRPD)

Los difractogramas de rayos X de los complejos Ni-Leu (a) y Ni-Ile (b) se muestran en la figura 4. En esta figura se muestra una comparación entre los patrones de difracción de los aminoácidos puros con los patrones de difracción de los complejos obtenidos.

Los patrones de polvo de los aminoácidos utilizados en la síntesis se calcularon a partir de sus estructuras cristalinas encontradas en la base de datos de Cambridge (CSD, versión 5.42, febrero de 2021)<sup>7,8</sup>, para L-leucina (código en la base de datos LEUCIN)<sup>17</sup> y L-isoleucina (LISLEU02)<sup>18</sup>. La diferencia entre los patrones de polvo, en cada caso, evidencia la formación de los complejos de níquel.



(a)



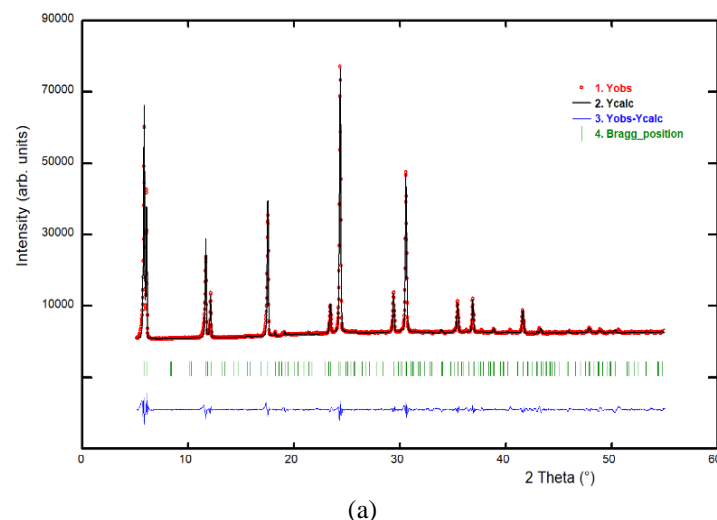
(b)

**Fig. 4.** Patrones de difracción de rayos-X de los aminoácidos puros, L-leucina y L-isoleucina, comparados con los patrones de los complejos sintetizados Ni-Leu y Ni-Ile.

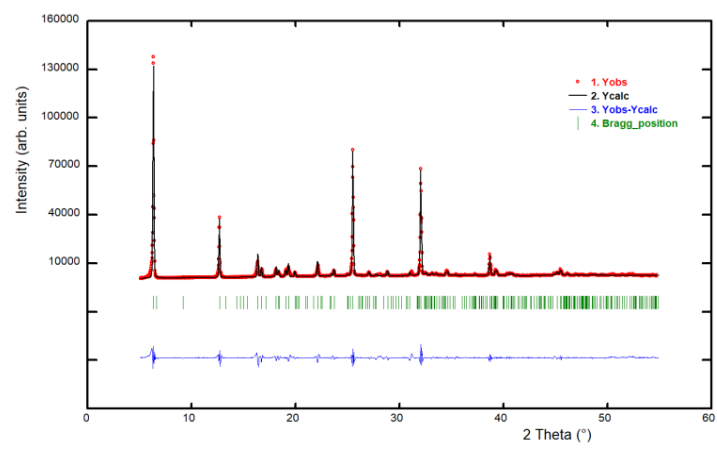
Una búsqueda en la base de datos de polvo del ICDD<sup>19</sup> permite identificar los aminoácidos, L-leucina PDF-00-008-0513, L-isoleucina PDF-00-008-0514, sin embargo, no se observa la presencia de los mismos en los patrones de los complejos. Cabe destacar que no hay patrones reportados para los complejos de níquel con estos aminoácidos, dado que son materiales nuevos.

La presencia de fases puras en los patrones de difracción de Ni-Leu (a) y Ni-Ile (b) nos permitió indexarlos utilizando el programa Dicvol04<sup>20</sup>. Ambos complejos cristalizan en celdas monoclinicas, con los parámetros de celda unidad mostrados en la tabla 1. En esta tabla se indican también las figuras de mérito del indexado<sup>21,22</sup>. Un estudio de las ausencias sistemáticas indican como posible grupo espacial  $P2_1$  ( $N^{\circ}4$ ), el cual es un grupo espacial no-centro-simétrico consistente con la naturaleza quiral de los complejos, proveniente de la quiralidad de los  $\alpha$ -aminoácidos empleados.

Las celdas obtenidas se refinaron sin modelo estructural por el método de Le Bail<sup>23</sup> utilizando el programa Fullprof<sup>24</sup>. La figura 5 muestra el resultado del refinamiento observándose un buen ajuste entre el patrón observado y calculado.



(a)



(b)

**Fig. 5.** Gráfica del ajuste final Le Bail de los complejos (a) L-leucinato de níquel (II) y (b) L-isoleucinato de níquel (II) dihidratados.

**Tabla 1:** Parámetros de celda unidad obtenidos para cada complejo luego del indexado.

Complejo	<i>a</i> (Å)	<i>b</i> (Å)	<i>c</i> (Å)	$\beta$ (°)	V (Å <sup>3</sup> )	$M_{(20)}$ <sup>21</sup>	$F_{(30)}$ <sup>22</sup>
Ni-Leu	5.887 (1)	30.108 (3)	4.842 (1)	105.95 (4)	825.1 (3)	39.9	48.2 (0.0069,75)
Ni-Ile	14.082 (2)	6.425 (1)	9.715 (2)	103.04 (4)	856.1 (1)	33.7	41.9 (0.0081,75)

La búsqueda en la base de datos de estructuras cristalinas reportadas hasta la fecha<sup>11,12</sup> indica que solo los complejos de Cu y Zn junto con los aminoácidos L-leucina y L-isoleucina han sido estudiados estructuralmente hasta la fecha. Los complejos Cu-Leu (LLEUCU), Zn-Leu (JANLUF) y Cu-Ile (ALEUCU) cristalizan con una molécula de coordinación, mientras que el complejo Zn-Ile (IGATUF) cristaliza con 2 moléculas de agua.

Cuando la búsqueda se centra en complejos de níquel con  $\alpha$ -aminoácidos aparecen 9 resultados, indicando que se forman los derivados de Ni(II) con L-serina (ALSRNI), DL-valina (AYIQIJ), L-alanina (BUNVOV), L-lisina (HEPWEE), glicina (NIGLYC), L-histidina (LHISNI), L-tirosina (LTYRNI), L-asparagina (TAKRAB) y L-fenil-alanina (YATYD). En todos los casos se forman complejos, quelatando de la misma manera como se observa en la figura 3, coordinando el átomo de níquel a través de un oxígeno del ion carboxilato y el nitrógeno del grupo amino, y en todos los casos con 2 moléculas de agua coordinando el átomo central de níquel. Además, las moléculas de agua se encuentran en posición *trans*. De tal manera que la propuesta señalada en la figura 3 tiene sentido químico y es posible esperar que los complejos Ni-Leu y Ni-Ile tengan por fórmula estructural para ambos: C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Ni·2H<sub>2</sub>O.

La obtención de cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos-X en monocristales permitiría resolver la estructura cristalina de estos nuevos materiales y confirmar los resultados aquí obtenidos. También se podrán confirmar las conformaciones *cis* o *trans* que puedan adoptar los ligandos en la estructura molecular de estos complejos.

## Conclusiones

Se prepararon los complejos de níquel de los aminoácidos L-leucina y L-isoleucina. La caracterización espectroscópica infrarroja permitió elucidar estructuralmente los complejos Ni-Leu y Ni-Ile. El análisis térmico indica que cada uno de los complejos posee dos moléculas de agua de coordinación. Estos análisis permiten proponer que las estructuras en el estado sólido quelatan el átomo central de níquel a través de átomos de nitrógeno y oxígeno del aminoácido y coordinando además con dos moléculas de agua. El análisis por difracción de rayos-X indica que ambos complejos cristalizan en celdas monoclinicas con grupo espacial  $P2_1$ .

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado gracias al CDCHTA y al FONACIT (LAB-97000821).

## Referencias

1. BY Lou, DQ Yuan, BL Wu, L Han, FL Jiang, MC Hong. A self-assembled molecular ladder with Cu(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub> units as cross rungs. **Inorg. Chem. Commun.**, **8**, 539-542 (2005).
2. P Deschamps, PP Kulkarni, B Sarkar. The crystal structure of a novel copper(II) complex with asymmetric ligand derived from l-histidine. **Inorg. Chem.**, **2003**, **42**, 7366-7368 (2003).
3. MA Alam, M Nethaji, M Ray. Synthesis of a self-assembled molecular capsule that traps pyridine molecules by a combination of hydrogen bonding and copper(II) coordination. **Angew. Chem. Int. Ed.**, **42**, 1940-1942 (2003).
4. F Musiani, D Gioia, M Masetti, F Falchi, A Cavalli, M Recanatini, S Ciurli. Protein tunnels: The case of urease accessory proteins. **J. Chem. Theory Comput.**, **13**, 2322-2331 (2017).
5. I Sóvágó, KŐsz. Metal ion selectivity of oligopeptides. **Dalton Trans.**, **3**, 3841-3854 (2006).
6. Y Shimazaki, M Takanib, O Yamauchi. Metal complexes of amino acids and amino acid side chain groups. Structures and properties. **Dalton Trans.**, **38**, 7854-7869 (2009).
7. CR Groom. FH Allen. The Cambridge structural database in retrospect and prospect. **Angew. Chem. Int. Ed.**, **53**, 662-671 (2014).
8. Cambridge Structural Database. (CSD), Cambridge Crystallographic Data Centre. Version 5.42, Febrero (2021).
9. AJ Mora, AN Fitch, B Ramírez, GE Delgado, M Brunelli, J Wright. Structure of lithium benzilate hemihydrate solved by simulated annealing and difference Fourier synthesis from powder data. **Acta Cryst.** **B59**, 378-383 (2003).
10. LS Rojas, B Ramírez, AJ Mora, GE Delgado, G. Díaz de Delgado. Redetermination of potassium benzylate. **Acta Cryst.**, **E59**, m647-m651 (2003).
11. M Guillén, JW Ramírez, AJ Mora, S Koteich, M Villarroel, JE Contreras, GE Delgado. Caracterización estructural de los ácidos orto, meta y para-metilhipúricos. **Av. Quím.**, **10**, 119-128 (2015).
12. GE Delgado, AJ Mora, B Ramírez, G Díaz de Delgado, J Cisterna, A Cárdenas, I Brito. Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface analysis and energy framework calculation of a new coordination polymer: strontium benzilate. **J. Chil. Chem. Soc.**, **66**, 5801-5085 (2021).
13. AJ Mora, LM Belandria, EE Ávila, LE Seijas, GE Delgado, A Miró, R Almeida, M Brunelli, AN Fitch. Investigating the stability of double head to tail dimers and ribbons in multicomponent crystals of cis-4-aminocyclohexanecarboxylic acid with water and oxalic acids. **Cryst. Growth Des.**, **13**, 1849-1860 (2013).
14. AJ Mora, LM Belandria, GE Delgado, LE Seijas, A Lunar & R Almeida. Non-covalent interactions in the multicomponent crystal

- of 1-aminocyclopentane carboxylic acid, oxalic acid and water: A crystallographic and theoretical approach. **Acta Cryst.**, **B73**, 968-980 (2017).
15. M Guillén, AJ Mora, LM Belandria, JW Ramírez, LE Seijas, JL Burgos, L Rincón, GE Delgado. Two conformational polymorphs of 4-methylhippuric acid. **Acta Cryst.**, **B76**, 1077-1091 (2020).
16. LM Belandria, B Ramírez, M. Guillén, AJ Mora, GE Delgado. Síntesis y caracterización estructural de un derivado de ácido hidroxicarboxílico. **Av. Quím.**, **16**, 1, (2021).
17. MMHarding, RM Howieson. L-leucine. **Acta Cryst.**, **B32**, 633-634 (1976).
18. CH Görbitz, BDalhus. L-Isoleucine. Redetermination at 120K, **Acta Cryst.**, **C52**, 1464-1466 (1996).
19. International Centre for Diffraction Data. PDF-ICDD-Powder Diffraction File (Set 1-71). Newtown Square: International Centre for Diffraction Data; 2019.
20. A Boultif, D Löuer. Powder pattern indexing with the dichotomy method. **J. Appl. Cryst.**, **37**, 724-731 (2004).
21. PM de Wolff. A simplified criterion for the reliability of a powder pattern indexing. **J. Appl. Cryst.**, **1**, 108-113 (1968).
22. GS Smith, RL Snyder.  $F_N$ : A criterion for rating powder diffraction patterns and evaluating the reliability of powder-pattern indexing. **J. Appl. Cryst.**, **12**, 60-65 (1979).
23. A Le Bail. Whole powder pattern decomposition methods and applications: A retrospection. **Powder Diffr.**, **20**, 316-326 (2005).
24. J Rodríguez-Carvajal, Fullprof, versión 7.30, LLB, CEA-CNRS, France (2020).