

Chimie des interactions moléculaires

M. Jean-Marie LEHN, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

Le cours de l'année 2005-2006 a présenté la suite du thème « Autoorganisation Supramoléculaire — Systèmes Inorganiques ». Des cours ont aussi été donnés à l'Université de Bretagne Occidentale de Brest (3 h), à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg (3 h) et à l'Université Aristote de Thessalonique (3 h).

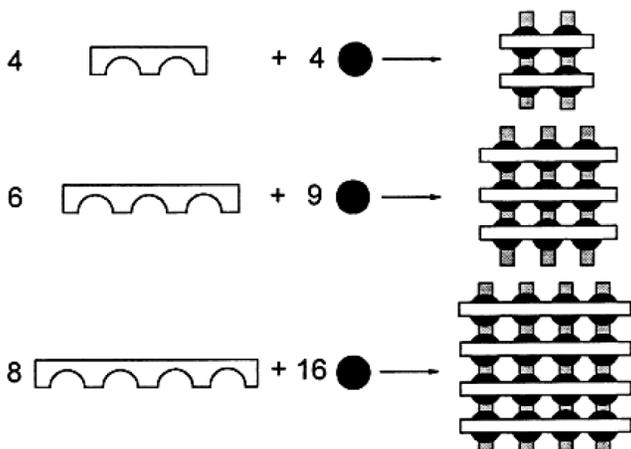
Cours au Collège de France

Le cours a porté sur l'*autoorganisation d'architectures métallo-supramoléculaires en forme de « grille »*.

1) Principes généraux

Les architectures de type « grille » résultent de l'autoorganisation d'ensembles polymétalliques à partir de ligands organiques et d'ions métalliques adéquats. Elles représentent des objets chimiques finis, discrets, dont tous les sites d'interaction sont occupés. Les sous-unités de coordination sont soit bidentates soit tridentates de sorte que leur complexation avec des ions métalliques respectivement tétra- et hexa-coordinés conduit à des grilles basées sur des sites de coordination soit tétraédriques, soit octaédriques.

Le schéma général de formation de grilles carrées $[n \times n]$ de type $[2 \times 2]$, $[3 \times 3]$ et $[4 \times 4]$ est le suivant :

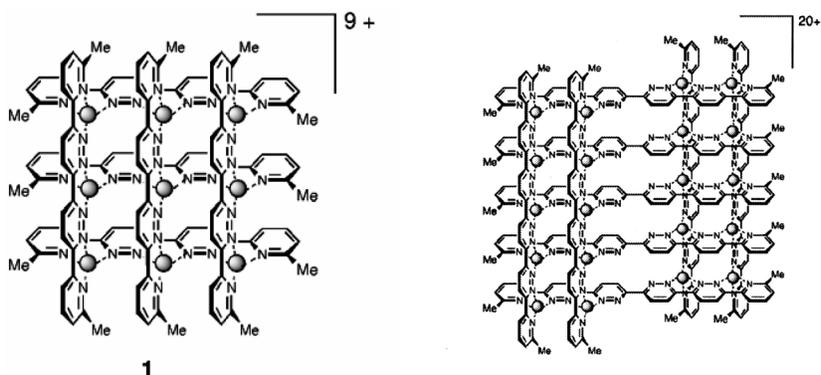


Des grilles rectangulaires $[m \times n]$ ont aussi été obtenues.

2) Grilles à sites tétraédriques

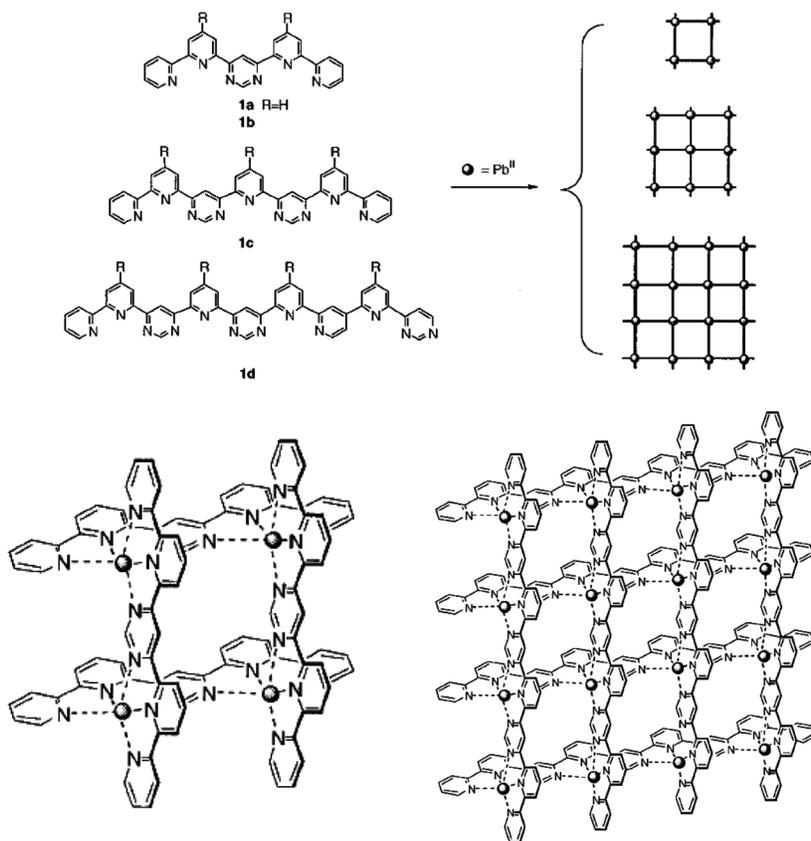
Des ligands rigides à sous-unités bidentates réagissant avec des ions tels que le cuivre (I) ou l'argent (I) conduisent à des grilles à sites de coordination tétraédrique.

Des grilles $[2 \times 2]$ et $[3 \times 3]$ ont été décrites, ainsi qu'une architecture présentant deux sous-groupes à dix sites : $[2 \times (2 \times 5)]$.



3) Grilles à sites octaédriques

Les grilles à sites octaédriques se forment à partir de ligands à sous-unités tridentates et d'ions métalliques hexacoordinés tels que Zn(II), Co(II), Fe(II), etc. Des architectures $[2 \times 2]$ et $[4 \times 4]$ ont été obtenues.



4) Propriétés des grilles $[2 \times 2]$ à sites octaédriques

Ce type de grilles présente des propriétés physiques particulièrement intéressantes, en particulier :

- électroniques, présentant de multiples niveaux de réduction ;
- magnétiques, notamment des phénomènes de transition de spin des ions Fe(II) dans la grille $[2 \times 2]Fe_4$, qui peuvent être induits par trois effecteurs : température, pression et irradiation.

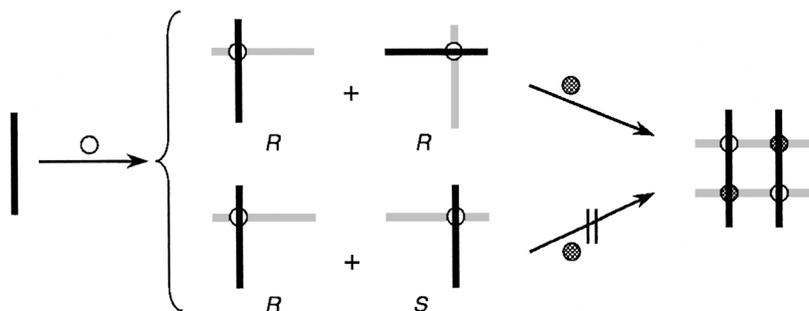
Des études de microscopie par effet tunnel ont permis de démontrer la possibilité d'adresser directement et séparément chacun des quatre ions de la grille $[2 \times 2]Co_4$.

Les processus de ce type définissent des domaines de l'électronique et de la spintronique supramoléculaires.

5) Formation toposélective de grilles hétérométalliques $[2 \times 2]$

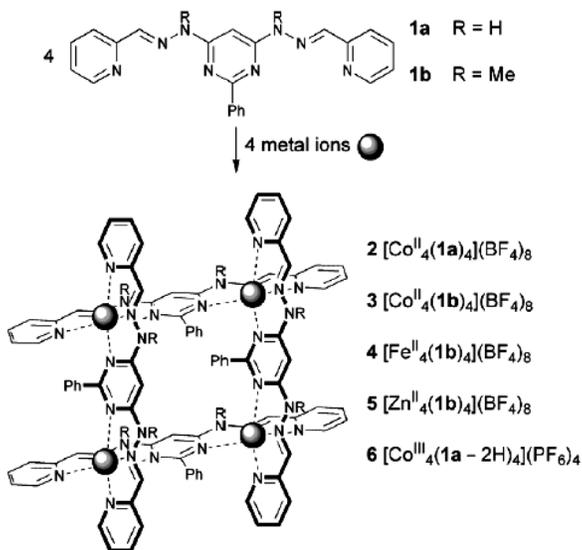
Des stratégies de synthèse ont été élaborées qui permettent l'assemblage de deux complexes de type « coin » de même chiralité à l'aide d'un autre cation

métallique pour former des grilles $[2 \times 2]$ possédant des ions différents sur les deux diagonales.



6) Grilles à base hydrazone

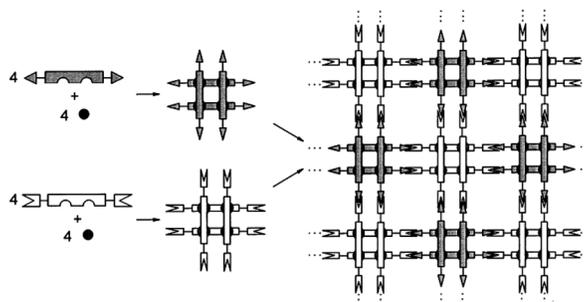
La construction des ligands est grandement facilitée en mettant en œuvre l'isomorphisme entre les groupes pyridine et hydrazone. L'assemblage de ligands contenant des groupes hydrazones conduit à des grilles à sites octaédriques, qui de plus peuvent être ionisables et donc offrent la possibilité de moduler leurs propriétés par protonation/déprotonation.



7) Autoorganisation séquentielle hiérarchisée

L'assemblage de grilles de nucléarité élevée se heurte à la difficulté de synthèse de ligands à sous-unités multiples. Une approche d'un grand intérêt à la fois

théorique et pratique est de réaliser l'autoorganisation de « grilles de grilles » à partir de grilles $[2 \times 2]$ portant des groupes de reconnaissance complémentaires suivant le processus séquentiel ci-après.



Conclusion

Les architectures métallo-supramoléculaires de type « grille » présentent à la fois des caractéristiques géométriques et des propriétés physiques spécialement intéressantes dans le cadre des dispositifs électroniques et magnétiques supra-moléculaires. De plus, la possibilité de réaliser la formation spontanée mais contrôlée de ces entités ouvre des perspectives nouvelles à la nanoscience et à la nanotechnologie : la mise en œuvre de l'autoorganisation pour générer des objets nanométriques fonctionnels, remplaçant ainsi la fabrication par l'autofabrication, l'objet n'est plus à faire mais se fait tout seul.

*

**

SÉMINAIRES

À PARIS :

— Bernard MEUNIER (Laboratoire de Chimie de Coordination, Toulouse), *De l'artémisinine aux trioxaquinones : un chemin vers de nouveaux antipaludiques*, 2 février 2006.

— Mir Wais HOSSEINI (Université Louis Pasteur, Strasbourg), *Tectonique moléculaire : synthèse supra-moléculaire et génération de complexité structurale*, 22 février 2006.

— Jean-Louis MERGNY (Laboratoire de Biophysique, Muséum national d'Histoire Naturelle, Paris), *Structure et rôle biologique des acides nucléiques : l'exemple des quadruplexes*, 22 mars 2006.

À STRASBOURG :

— Dean ASTUMIAN (University of Maine, ISIS Strasbourg), *Protein Molecular Motors : Not Different, Just Better*, 30 juin 2005.

- Minisymposium 18 novembre 2005 :
- Maria E. MICHEL-BEYERLE (Institut de Chimie Physique, Université Technique, Munich), *Dark Proteins and their Illumination*.
 - Rudolph A. MARCUS (Département de Chimie, Caltech), *Electron Transfer, Then and Now ; Proteins — Then and Now*.
- Marc HENRY (Institut de Chimie, Strasbourg), *Supramolecular Interactions in Crystals : The Energy Viewpoint*, 11 janvier 2006.
- Ludwik LEIBLER (ESPCI, Paris), *Employer le Désordre d'Architecture Moléculaire pour Créer de Nouveaux Matériaux*, 30 janvier 2006.
- Emmanuelle LEIZE-WAGNER (Institut de Chimie, ISIS, Strasbourg), *New Developments in Mass Spectrometry*, 7 février 2006.
- Daniel COLLADO (Université de Málaga, ISIS, Strasbourg), *Photochemical Reactivity of Benzylisoquinoline N-Oxides*, 28 février 2006.
- Michael J. KRISCHE (University of Texas at Austin), *C-C Bond Formation via Multicomponent Hydrogenation : Discovery, Development and Detours*, 10 mars 2006.
- Oliver WENGER (Institut de Chimie, Strasbourg), *Long Distance Electron Transfer*, 28 mars 2006.
- Bengt NORDEN (Chalmers University of Technology, Gothenburg), *A New Mechanism for DNA Structure Recognition*, 31 mars 2006.
- Cheuk Fai CHOW (City University of Hong Kong, ISIS Strasbourg), *Hetero-bimetallic Complexes as Optical Molecular Devices for the Detection of Biological and Environmental Substrates*, 11 avril 2006.
- John HARDY (University of York, ISIS, Strasbourg), *Pro-Active Dendrons for Active Ingredient Formulation*, 24 avril 2006.
- Shunsuke FUJII (Mitsui Chemicals Inc., ISIS Strasbourg), *Development of Supramolecular Materials in Mitsui Chemicals, Inc. : Proton-Hopping Materials for Anhydrous Polymer Electrolyte Fuel Cells*, 10 mai 2006.
- Augustin MADALAN (Université d'Angers, ISIS, Strasbourg), *Chemistry at the Apical Position of Cu(II) Complexes. Heterospin Complexes*, 23 mai 2006.
- Laurent BOUTELLER (Université Pierre & Marie Curie, Paris), *Contrôle de l'Assemblage et des Propriétés d'un Polymère Supramoléculaire*, 13 juin 2006.

RÉSUMÉ DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE

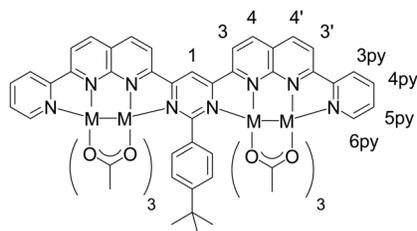
A) LABORATOIRE DE CHIMIE SUPRAMOLÉCULAIRE
(ISIS, Université Louis Pasteur, Strasbourg et UMR 7006 du CNRS)

I. — Dispositifs fonctionnels moléculaires et supramoléculaires

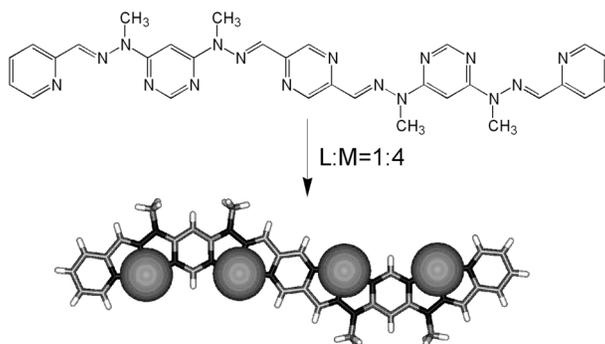
1) Dispositifs électroniques et magnétiques

Deux sous-unités bimétalliques Rh₂ et Ru₂ ont été introduites dans un ligand et pontées par un groupe pyrimidine qui leur permet d'entrer en interaction, leur

conférant ainsi des propriétés originales (Anne PETITJEAN, en collaboration avec le groupe de S. CAMPAGNA, Université de Messine).



Des alignements linéaires d'ions métalliques peuvent être obtenus à l'aide de ligands formant des complexes alternés de type « râtelier ». L'extension à des systèmes multinucléaires a été entreprise (A.-M. STADLER, J. RAMOS-RAMIREZ).



L'étude des propriétés magnétiques de grilles $[2 \times 2]$ Fe^{II}_4 se poursuit (J. HARROWFIELD en collaboration avec M. DRILLON *et coll.* IPCMS, Cronenbourg).

2) Commutation de propriétés optiques et électroniques

Des dispositifs dynamiques subissant une modification structurale par complexation d'ions métalliques permettent d'effectuer une commutation des propriétés optiques et électroniques. C'est notamment le cas dans des systèmes à deux porphyrines (1).

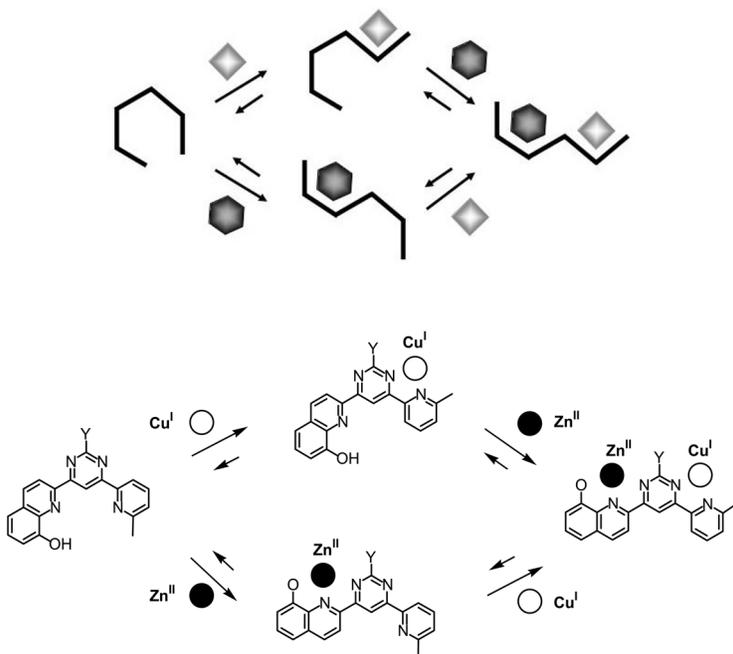
D'importants travaux de synthèse sont en cours vers des systèmes portant des groupes bis-imidonaphthalène et divers groupes fonctionnels a été entreprise dans le but de réaliser d'une part une intercalation réversible de substrats et d'autre part la commutation allostérique de réactions chimiques (T. MORIMOTO, S. ULRICH).

De même, la commutation conformationnelle permet le contrôle allostérique de la fluorescence par transfert d'énergie (A. PETITJEAN).

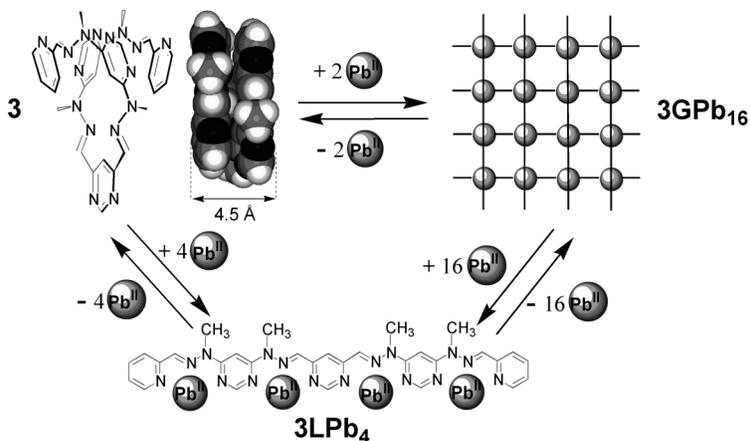
Des composés commutables fonctionnalisés ont été préparés en vue de leur étude par STM/AFM (M.-N. LALLOZ, en collaboration avec P. SAMORI, G. PACE).

3) *Dispositifs dynamiques nanomécaniques*

Un dispositif nanomécanique a été mis au point qui permet la génération et l'interconversion d'états multiples sous le strict contrôle d'ions métalliques permettant la commutation régiosélective du ligand (2).



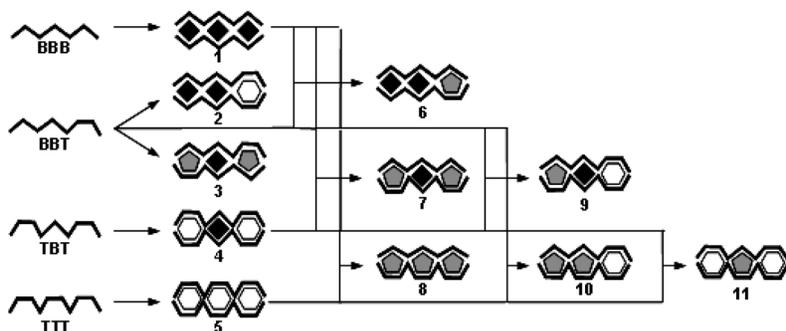
Les travaux sur la triple interconversion hélice-grille-brin linéaire par complexation réversible d'ions métalliques Pb^{II} et Zn^{II} ont été publiés. Le travail mécanique fourni au niveau moléculaire a été évalué (3).



II. — *Autoorganisation de systèmes inorganiques*1) *Hélicates*

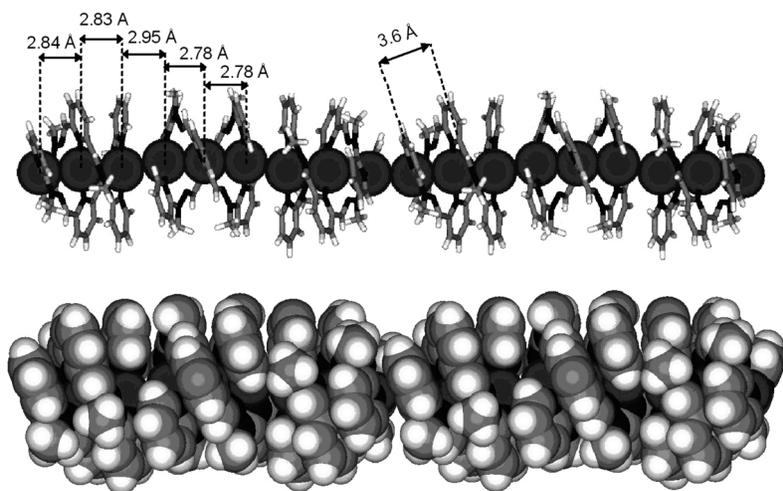
Les ligands linéaires possédant des sous-unités complexantes différentes permettent la génération contrôlée de complexes différents *syn* et *anti* suivant les ions métalliques mis en jeu. Le cas de la formation de doubles hélicates à deux sites à partir de ligands bipy-terpy a été exploré (E. HOMAN).

Un système mettant en œuvre des processus multiples de codage et de reconnaissance ligand/cation a permis de démontrer la formation des hélicates doubles correspondant à la lecture correcte de l'information moléculaire. Il illustre la mise en œuvre de « messages chimiques » dans les systèmes supramoléculaires (4).



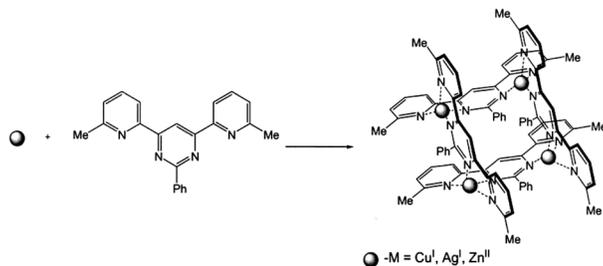
L'application de la méthode de RMN diffusionnelle a démontré la possibilité de discriminer les hélicates de différentes largeurs (A. MARQUIS, en collaboration avec L. ALLOUCHE).

Des arrangements polymétalliques linéaires d'ions Ag^{I} ont été obtenus par polymérisation à l'état solide de doubles hélicates bi et trinocléaires (A.-M. STADLER).

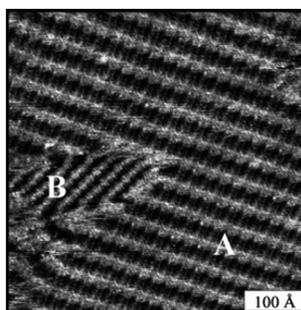


2) Superstructures en « grille » [2 × 2]

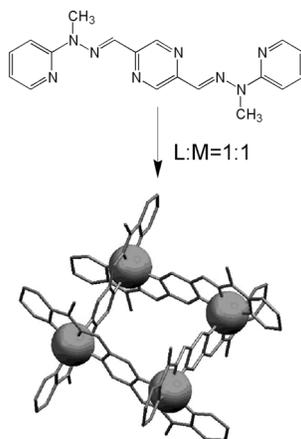
L'autoassemblage de diverses grilles [2 × 2] a été réalisé. Les études effectuées confirment leur structure (5, 6).



L'étude par microscopie par effet tunnel (STM) de grilles [2 × 2] portant des longues chaînes latérales déposées sur du graphite a permis de montrer que l'introduction de telles chaînes conduit à une bien meilleure organisation de la couche moléculaire (7).

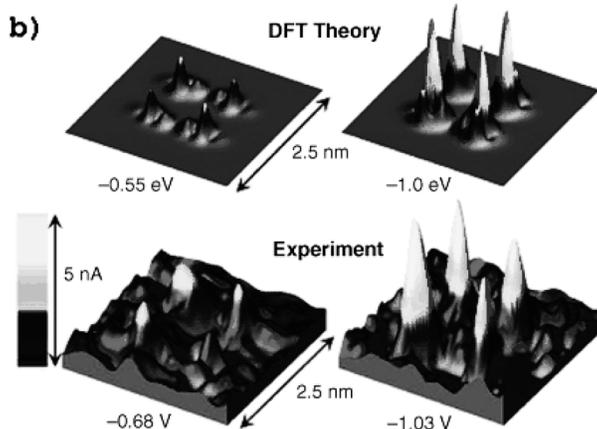


La synthèse de ligands contenant un groupe pyrazine central permet la formation de grilles [2 × 2] à branches entrelacées (J. RAMOS-RAMIREZ, M.-A. STADLER).



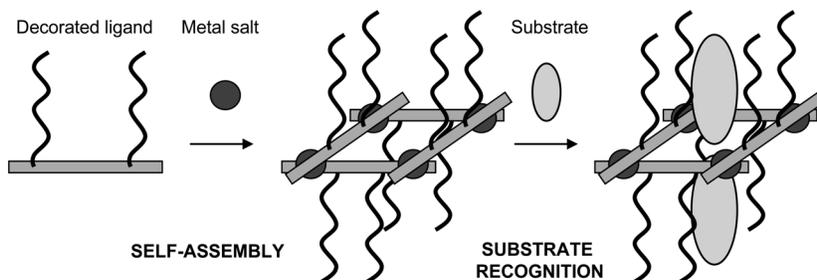
La formation de grilles $[2 \times 2]$ avec divers ions métalliques a été réalisée (J. HARROWFIELD).

Les architectures de type grille $[m \times m]$ pourraient en principe servir d'éléments de stockage d'information en nanotechnologie. Dans ce but, il est crucial de pouvoir effectuer l'adressage individuel de ces grilles et des ions métalliques qu'elles contiennent. Ceci a été réalisé par STM/STS, comme le montrent les résultats de mesures de conduction à divers potentiels et les études théoriques par DFT (8).



3) Grilles $[2 \times 2]$ fonctionnalisées

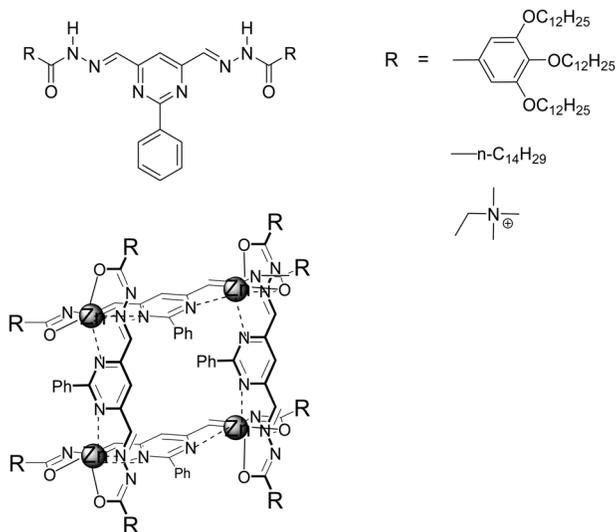
Les études de la formation de grilles fonctionnalisées ont été poursuivies. Les résultats obtenus à l'aide de ligands à groupes hydrazones ont été publiés. Ils permettent d'obtenir des grilles $[2 \times 2]$ à décoration axiale pouvant en principe lier des substrats (9).



Un nouveau type de système a été exploré. Il repose sur l'utilisation d'hydrazides R-CONHNH_2 et de pyrimidine-4,6-dialdéhyde fournissant des ligands qui forment des grilles neutres par ionisation (X. CAO, J. RAMOS-RAMIREZ).

De plus, ces grilles possèdent le très grand attrait de permettre l'introduction de groupes R très variés et au nombre de huit dans le plan moyen de la grille.

De telles décorations latérales multiples, notamment avec des groupes R d'intérêt biologique, peuvent être envisagées. Plusieurs grilles neutres de ce type ont été obtenues et caractérisées, en particulier par détermination de la structure radio-cristallographique (X. CAO, A. MADALAN).



La synthèse de ligands portant des chaînes à groupe thiol et de leurs grilles a été réalisée dans le but d'obtenir des couches organisées sur surface d'or pour des études STM (A. STEFANKIEWICZ).

4) Superstructures adressables

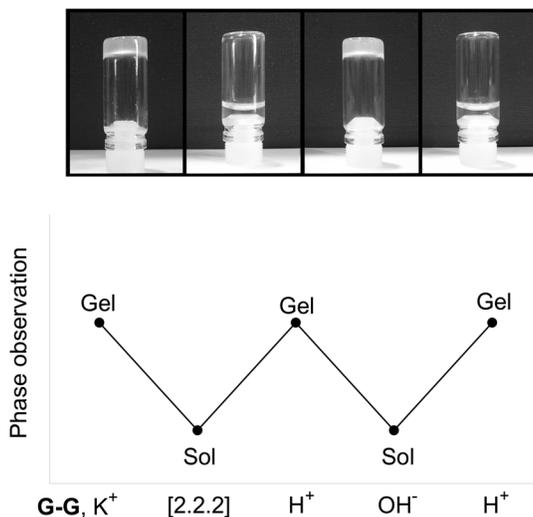
La formation de superstructures inorganiques hexagonales par autoassemblage est à l'étude. Elles sont destinées à la réalisation de réseaux organisés de nœuds adressables (A.-M. STADLER, dans le cadre du projet européen AMNA : Addressable Molecular Node Assembly).

III. — Autoorganisation de systèmes organiques

Matériaux/Polymères Supramoléculaires

Les polymères supramoléculaires décrits précédemment forment des gels dans des solvants apolaires. Les nanostructures des agrégats fibrillaires obtenus ont été étudiés par diffraction des neutrons (10).

Un monomère portant un groupe guanine à chaque extrémité peut former un polymère supramoléculaire hautement réticulé par association en quartet-G en présence de cations métalliques. Un gel a ainsi été obtenu, dont l'interconversion entre gel et sol a été réalisée par complexation/décomplexation des cations à l'aide d'un cryptant (11).

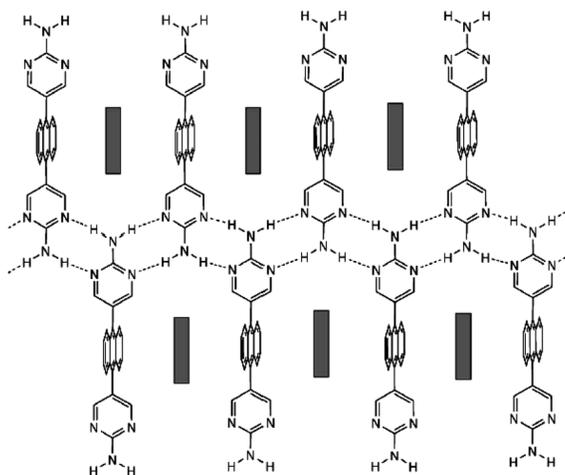


Le gel obtenu à partir de guanosine-hydrasidate a été étudié par dichroïsme circulaire électronique et vibrationnel (V. SETNICKA, S. NAMPALLY).

Diverses études de systèmes supramoléculaires autoorganisés par diffraction de neutrons sont en cours (J. CANDAU).

L'étude de l'autoorganisation de composants autocomplémentaires en feuillets supramoléculaires a été poursuivie, en particulier vers la mise au point d'un système présentant une croissance orientée, directionnelle susceptible d'être induite intentionnellement (J. HARDY).

L'autoorganisation de dérivés de l'antracène portant des groupes de reconnaissance moléculaire a été étudiée (12).



Le traitement théorique de la coopérativité de protonation d'un macrotricycle sphérique a été entrepris (J. CHEESEMAN).

IV. — Chimie Dynamique Constitutionnelle (CDC)

1) Autoorganisation par sélection

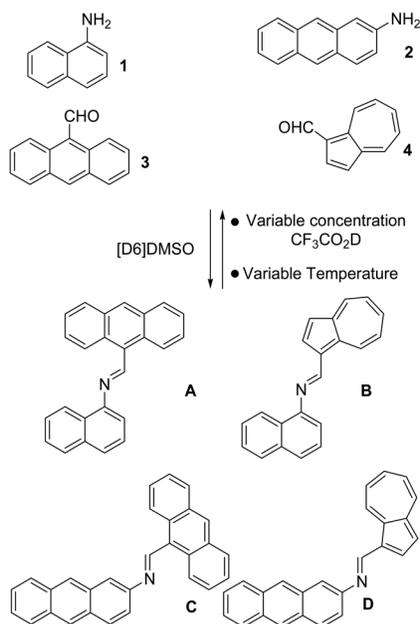
Un mélange de ligands tritopiques et d'ions métalliques de coordination 4, 5 et 6 conduit à un mélange de doubles hélicates trinucéaires correspondant à sélection correcte des ligands et des cations (voir ci-dessus) (4).

2) Adaptation en Chimie Dynamique Constitutionnelle

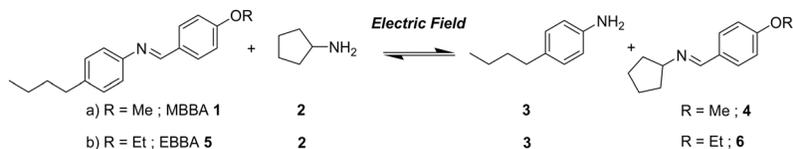
Un ensemble de constituants en équilibre dynamique est susceptible de répondre aux sollicitations physiques ou chimiques externes en s'adaptant par réarrangement de ses composants. De telles propriétés participent de l'émergence d'une *chimie adaptative*.

Les bibliothèques dynamiques mises en jeu se caractérisent par leur *conversion* (degré de formation des constituants), leur *composition* (distribution des constituants) et leur *expression* (produit de la conversion et de la composition).

Dans ce cadre, l'expression des divers constituants d'une bibliothèque d'imines peut être modulée par sélection des composants en fonction de la température et de l'aridité du milieu (13).

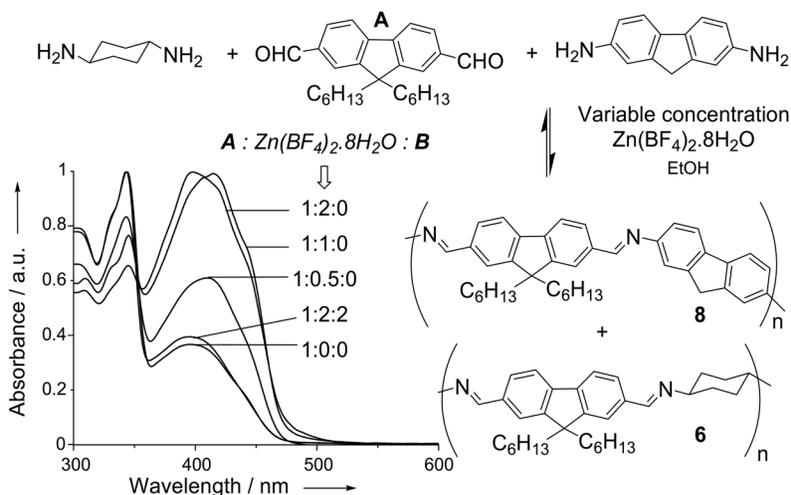


L'étude de l'effet d'un champ électrique sur les constituants de cristaux liquides dynamiques a été poursuivie (N. GIUSEPPONE).

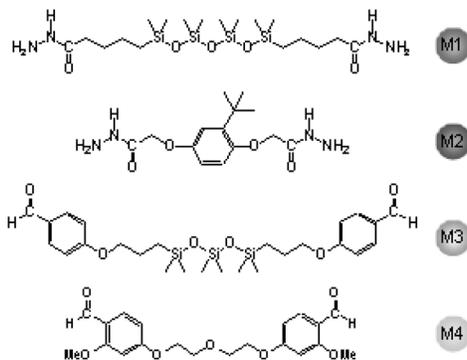


3) Dynamères. Polymères covalents réversibles

Les résultats concernant la formation et la modulation de la composition de bibliothèques de polymères dynamiques incorporant des composants de type fluorényles ont été publiés (14).



L'introduction de composants rigides dans un polymère très mou et extensible conduit à une transformation progressive en un polymère dur et rigide, donnant ainsi accès à la modulation des propriétés mécaniques de ces matériaux. Des études semblables de la modulation de propriétés optiques ont été poursuivies (S. FUJII, T. ONO).



Des polymères dynamiques mettant en jeu les réactions de Diels Alder réversibles décrites précédemment ont été obtenus (P. REUTENAUER).

La formation et les propriétés dynamiques de *polymères de coordination* à sites de connection neutres ont été étudiées (C.F. CHOW).

L'addition d'ions métalliques à une bibliothèque dynamique de brins moléculaires hélicoïdaux conduit à une évolution forcée vers les constituants capables de former des architectures de type grille [2×2] (N. GIUSEPPONE, J.-L. SCHMITT).

4) *Biopolymères dynamiques*

Des analogues dynamiques de biopolymères ont été obtenus, en particulier :

- des analogues polycationiques d'*acides nucléiques dynamiques* (S. NAMPALLY) ;
- des *polysaccharides dynamiques* (Y. RUFF).

Leurs propriétés sont en cours d'exploration. Une présentation générale du domaine des *dynamères* dans le cadre de la chimie dynamique constitutionnelle a été faite (15).

5) *Chimie Combinatoire Dynamique (CCD)*

Les résultats sur les corrélations structure-stabilité dans la formation d'imines en solution aqueuse ont été publiés (16).

Les composés contenant le groupe $C=NR$, comme les imines, peuvent être considérés comme des espèces doublement dynamiques :

- 1) de *mouvement*, par isomérisation configurationnelle photo/thermo induite ;
- 2) de *constitution*, par échange des groupes $R-N$ =.

Ces propriétés sont en cours d'exploration (D. COLLADO).

L'application de la RMN diffusionnelle (DOSY) à des ensembles à constitution dynamique est en cours (N. GIUSEPPONE, A. MARQUIS, J.-L. SCHMITT).

La fixation de substances odorantes par des groupes hydrazides ou des hydroxylamines réversibles conduit à la formation de *parfums dynamiques* à libération contrôlée (Y. RUFF, en collaboration avec A. HERRMANN et B. LEVRAND, Firmenich SA, Genève).

La mise en œuvre d'une microbalance à cristal de quartz permet l'identification rapide d'inhibiteurs de la lectine concanavale A dans une bibliothèque dynamique de disulfures (17).

L'exploration de réactions de Diels Alder dynamiques, mettant notamment en jeu des cyanoéthylènes et des anthracènes, a été poursuivie (P. REUTENAUER).

V. — *Activités complémentaires*

Une étude d'intermédiaires catalytiques de peroxidases à hème par spectroscopie Raman de résonance a été effectuée (18).

Une analyse détaillée des modèles biologiques des cytochromes c' a été publiée (19).

Un commentaire dans le cadre de l'année mondiale de la physique a été publié (20).

PUBLICATIONS

1. M. LINKE-SCHAETZEL, C.E. ANSON, A.K. POWELL, G. RUTH, E. PALOMARES, J.D. DURRANT, T.S. BALABAN, J.-M. LEHN, *Dynamic Chemical Devices : Photo-induced Electron Transfer and its Ion-Triggered Switching in Nanomechanical Butterfly-Type Bis(porphyrin)terpyridines* (Chem. Eur. J., 12, 1931-1940, 2006).

2. A. PETITJEAN, N. KYRITSAKAS, J.-M. LEHN, *Ion-Triggered multistate molecular switching device based on regioselective coordination-controlled ion binding* (Chem. Eur. J., 11, 6818-6828, 2005).

3. A.-M. STADLER, N. KYRITSAKAS, R. GRAFF, J.-M. LEHN, *Formation of rack-and grid-type metallocsupramolecular architectures and generation of molecular motion by reversible uncoiling of helical ligand strands* (Chem. Eur. J., 12, 4503-4522, 2006).

4. A. MARQUIS, V. SMITH, J. HARROWFIELD, J.-M. LEHN, *Messages in Molecules : Ligand/Cation Coding and Self-recognition in a Constitutionally Dynamic System of Heterometallic Double Helicates* (Chem. Eur. J., sous presse).

5. M. BARBOIU, M. RUBEN, G. BLASEN, N. KYRITSAKAS, E. CHACKO, M. DUTTA, O. RADEKOVICH, K. LENTON, D.J.R. BROOK, J.-M. LEHN, *Self-assembly, structure and solution dynamics of tetranuclear Zn²⁺ hydrazone [2 × 2] grid type complexes* (Eur. J. Inorg. Chem., 784-792, 2006).

6. V. PATRONIAK, A.R. STEFANKIEWICZ, J.-M. LEHN, M. KUBICKI, *Self-assembly and characterization of grid-type copper(I), silver(I) and zinc(II) complexes* (Eur. J. Inorg. Chem., 4168-4173, 2005).

7. A. MOURRAN, U. ZIENER, M. MÖLLER, E. BREUNING, M. OHKITA, J.-M. LEHN, *Two morphologies of stable, highly ordered assemblies of a long chain-substituted [2 × 2]-Grid-Type FeII complex adsorbed on HOPG* (Eur. J. Inorg. Chem., 2641-2647, 2005).

8. M.S. ALAM, S. STRÖMSDÖRFER, V. DREMOV, P. MÜLLER, J. KORTUS, M. RUBEN, J.-M. LEHN, *Addressing the metal centers of [2 × 2]Co^{II}₄ grid-type complexes by STM/STS* (Angew. Chem. Int. Ed., 44, 7896-7900, 2005).

9. P. TIELMANN, A. MARCHAL, J.-M. LEHN, *Synthesis of side-chain functionalised ligands for the generation of quartet receptor arrays via self-assembly of [2x2] grid complexes* (Tetrahedron Lett., 46, 6349-6353, 2005).

10. E. KOLOMIETS, E. BUHLER, S.J. CANDAU, J.-M. LEHN, *Structure and properties of supramolecular polymers generated from heterocomplementary monomers linked through sextuple hydrogen-bonding arrays* (Macromolecules, 39, 1173-1181, 2006).

11. A. GHOUSSEUB, J.-M. LEHN, *Dynamic sol-gel interconversion by reversible cation binding and release in G-quartet-based supramolecular polymers* (Chem. Commun., 5763-5765, 2005).
12. T.S. BALABAN, A. EICHHÖFER, M.J. KRISCHE, J.-M. LEHN, *Hierarchical supramolecular interactions within assemblies in solution and in the crystal of 2,3,6,7-tetrasubstituted 5,5'-(anthracene-9,10-diyl)bis[pyrimidin-2-amines]* (Helv. Chim. Acta, 89, 333-351, 2006).
13. N. GIUSEPPONE, J.-M. LEHN, *Protonic and temperature modulation of constituent expression by component selection in a dynamic combinatorial library of imines* (Chem. Eur. J., 12, 1715-1722, 2006).
14. N. GIUSEPPONE, G. FUKS, J.-M. LEHN, *Tunable fluorene-based dynamers through constitutional dynamic chemistry* (Chem. Eur. J., 12, 1723-1735, 2006).
15. J.-M. LEHN, *Dynamers : Dynamic molecular and supramolecular polymers* (Prog. Polym. Sci., 30, 814-831, 2005).
16. C. GODOY-ALCANTAR, A.K. YATSIMIRSKY, J.-M. LEHN, *Structure-stability correlations for imine formation in aqueous solution* (J. Phys. Org. Chem., 18, 979-985, 2005).
17. Z. PEI, R. LARSSON, T. AASTRUP, H. ANDERSON, J.-M. LEHN, O. RAMSTRÖM, *Quartz crystal microbalance bioaffinity sensor for rapid identification of glycosyl-disulfide lectin inhibitors from a dynamic combinatorial library* (Biosensors and Bioelectronics, sous presse).
18. J. TERNER, V. PALANIAPPAN, A. GOLD, R. WEISS, M.M. FITZGERALD, A.M. SULLIVAN, C.M. HOSTEN, *Resonance Raman spectroscopy of oxoiron (IV) porphyrin p-cation radical and oxoiron (IV) hemes in peroxidase intermediates* (J. Inorg. Biochem., 100, 480-501, 2006).
19. R. WEISS, A. GOLD, J. TERNER, *Cytochromes c' : biological models for the $S = 3/2, 5/2$ spin-state admixture ?* (Chem. Rev., 106, 2550-2579, 2006).
20. J.-M. LEHN, *De la physique à la chimie, et inversement* (L'Actualité Chimique, 292, 9-10, 2005).

CONFÉRENCES PRÉSENTÉES SUR INVITATION

Professeur Jean-Marie LEHN

45 conférences sur divers thèmes, par exemple :

— Invited Lecture Series, Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences, Prague, 24 juin 2005, *Self-Organization and Constitutional Dynamic Chemistry — Design and Selection*.

— Honoris Causa Lecture, Masaryk University, Brno, 27 juin 2005, *Supramolecular Chemistry : From Molecular Recognition towards Self-Organization*.

— Jubiläumsfeier zum 10-jährigen Bestehen der Fakultät für Angewandte Wissenschaften der Universität Freiburg, 4 juillet 2005, *Die Chemie als Informationswissenschaft von Molekularer Erkennung zur Selbstorganisation*.

— 7th World Congress of Chemical Engineering, Glasgow, 11 juillet 2005, *Perspectives in Supramolecular Science and Engineering*.

— 29th International Conference on Solution Chemistry, 21-25 août 2005, Portoroz, *From Supramolecular Chemistry to Constitutional Dynamic Chemistry*.

— 5th Congress, European Federation of Internal Medicine, Paris, 3 septembre 2005, *Supramolecular Chemistry : Some Contributions to Life Sciences*.

— Albert Einstein Annus Mirabilis 2005 Celebrations, San Sebastian, 5-8 septembre 2005, *Steps Towards Complex Matter : Information, Self-Organization and Adaptation in Chemical Systems*.

— UTLS, Année de la France en Chine, Université de Pékin, 29 septembre 2005, *Perspectives in Supramolecular Chemistry : From Molecular Recognition towards Self-Organization*.

— Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Pékin, 30 septembre 2005, *From Molecular to Supramolecular Chemistry*.

— 3rd International Symposium on —Frontiers of Nanochemistry and Nanomaterials—, University of Tokyo, 3 octobre 2005, *From Supramolecular Chemistry to Constitutional Dynamic Chemistry*.

— Mitsui Chemicals Inc., Chiba, 4 octobre 2005, *DYNAMERS : From Supramolecular to Molecular Dynamic Polymers*.

— 21st COE Program : Prof. Jean-Marie Lehn Symposium II, Kyushu University, Fukuoka, 7 octobre 2005, *Self-Organization by Design and by Selection*.

— Ciba Specialty Chemicals R&D Conference, Basel, 30 novembre 2005, *From Molecular Materials to Supramolecular Materials and to Dynamic Materials*.

— Symposium Inaugural ICMol, Université de Valence, 12 décembre 2005, *Self-Organization by Design and by Selection*.

— Symposium International « Science and Society on Nanoscience », Madrid, 14 décembre 2005, *Nanoscience and Nanotechnology by Self-Organization*.

— Festakt anlässlich der Konstituierung der Akademie der Wissenschaften, Hamburg, 10 février 2006, *Von Materie zum Leben : Chemie ? Chemie !*.

— Premier Colloque du Collège de France à l'étranger, Palais des Académies, Bruxelles, 8 mars 2006, *Chimie et Auto-Organisation ; Information, Dessenin, Sélection*.

— First France-Japan Advanced School on Chemistry and Physics of Molecular Materials, Rennes, 21 mars 2006, *Supramolecular Functional Materials : The Self-Organization Approach*.

— 2006 ISA Spring Lecture, Bologna, 4 avril 2006, *From Matter to Life : Chemistry ? !*.

— International Conference « Scientific Heritage of N. N. Semenov — Breakthrough into the Future », Moscou, 13-16 avril 2006, *From Supramolecular Chemistry to Constitutional Dynamic Chemistry*.

— BioVision Alexandria 2006, Alexandrie, 26 avril 2006, *Supramolecular Chemistry : Some Contributions to Life Sciences*.

— National Center for Scientific Research, Demokritos, Athènes, 2 mai 2006, *From Supramolecular Chemistry to Constitutional Dynamic Chemistry*.

— Megaron, Athènes, 2 mai 2006, *From Matter to Life : Chemistry ? Chemistry !*.

— Johannes Gutenberg Universität, Mainz, 15 mai 2006, *Von der Materie zum Leben : Chemie ? Chemie !*.

— Euroconference Dendrimer Soft Self-Assembly Systems DENSOM, Obernai, 19 mai 2006, *DYNAMATS : Dynamic Molecular and Supramolecular Materials*.

— FACS XI, 11th French American Chemical Society Symposium, 4-7 juin 2006, *From Supramolecular Chemistry to Constitutional Dynamic Chemistry*.

Des conférences ont été présentées par des membres du laboratoire : Dr. Jean CANDAU, DR Emérite CNRS ; Dr. Nicolas GIUSEPPONE, CR2 CNRS ; Dr. Jack HARROWFIELD, Directeur de Recherche CNRS et Dr. Adrian-Mihail STADLER, Chercheur Contractuel.

B) LABORATOIRE DE CHIMIE DES INTERACTIONS MOLÉCULAIRES
(UPR 285 du CNRS, dirigée par J.-M. LEHN)
COLLÈGE DE FRANCE

I. — *Vésicules fonctionnalisées dynamiques*

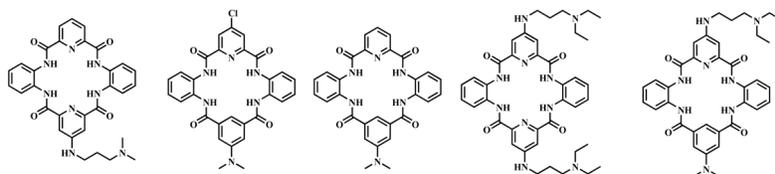
La synthèse de lipides fonctionnels dynamiques incorporant des sites de coordination réversibles a été poursuivie. Des études de dopage de vésicules à l'aide de ces lipides et de l'effet de l'addition d'ions métalliques ont été menées (J. BRIENNE, M. DHAENENS en collaboration avec M.-A. GUEDEAU-BOUDEVILLE).

II. — *Interactions et processus de reconnaissance de biomolécules (Groupe Marie-Paule TEULADE-FICHO, DR2)*

1) *Les ligands d'ADN quadruplexe*

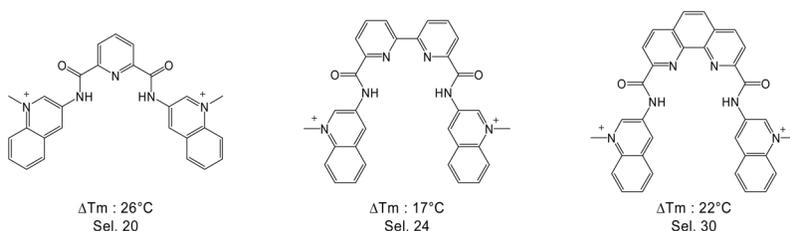
— En collaboration avec le groupe Sanofi-Aventis, une nouvelle série de ligands macrocycliques possédant deux cœurs pyridodicarboxamide a été synthétisée. Une nouvelle méthodologie de cyclisation a été mise au point basée sur une activation par des sels de Mukaiyama.

Plusieurs macrocycles greffés par des chaînes hydrosolubles ont été obtenus. Leur capacité d'interaction avec l'ADN G-quadruplex est en cours d'évaluation. (L. VANDROMME).



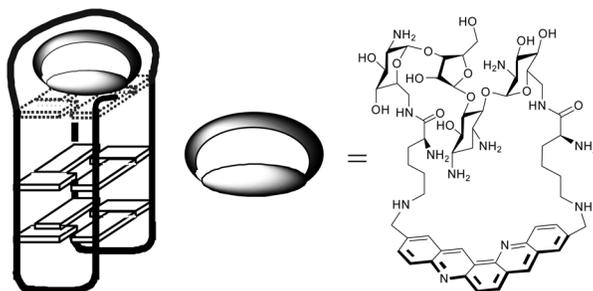
Série macrocyclique obtenue par bislactamisation

— Les ligands acycliques bisquinolinium-bis-carboxamides ont montré une remarquable sélectivité duplexe/quadruplexe ($K_{G4/DS} \approx 20-30$) par mesure de FRET. La série phénanthroline montre une très forte activité d'inhibition de la télomérase avec une IC_{50} de l'ordre du nanomolaire qui en fait un des inhibiteurs les plus puissants de cet enzyme (D. MONCHAUD, E. DE LEMOS, collaboration J.-L. MERGNY, MNHN).



Structures des ligands, mesures d'affinité par dénaturation thermique (ΔT_m) et sélectivité G4/duplex

— Des macrocycles contenant une unité aromatique (quinacridine, acridine, phénanthroline) coiffée par un motif néomycine ont été synthétisés.

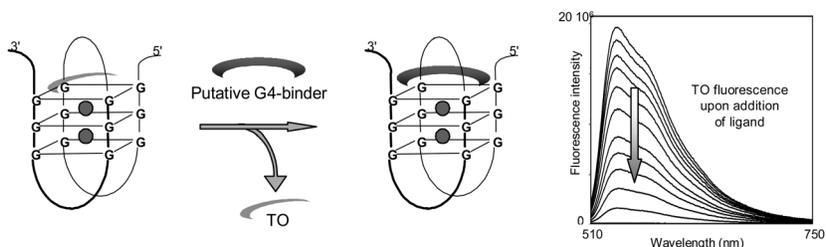


Neomycin-capped macrocycle et interaction avec l'ADN G4 télomérique

Ces composés montrent une très bonne affinité pour les formes quadruplexes. De façon intéressante, ils possèdent une bonne sélectivité quadruplexe/duplexe et sont capables de distinguer la forme quadruplexe intramoléculaire contenant une boucle de la forme tétramoléculaire sans boucle. Cette dernière propriété suggère clairement une interaction du ligand avec la boucle (21).

— Un test FID (fluorescence induced displacement) basé sur le marquage des quadruplexes par le thiazole orange a été mis au point (G4-FID). La sonde fluores-

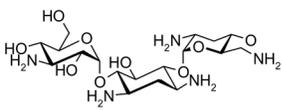
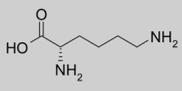
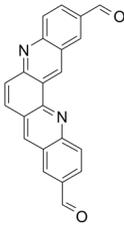
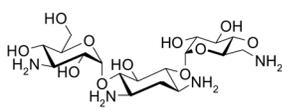
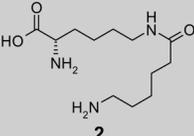
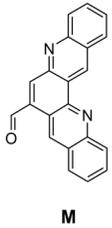
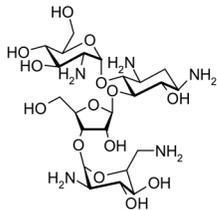
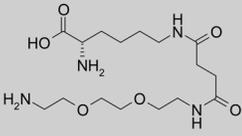
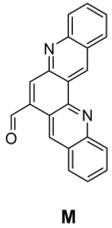
cente marque une seule des deux tétrades et permet de sélectionner des ligands de forte affinité ($K_a > 10^6 M^{-1}$). Un test comparatif avec un duplex permet d'évaluer la sélectivité G4/duplex. Une gamme de ligands de quadruplex a été testée pour valider la méthode et les mesures d'affinité et de sélectivité sont en bon accord avec celles déterminées par FRET et Alpha screen (22).



Principe de la méthode de G4-FID

2) Ligands de structures secondaires d'ARN

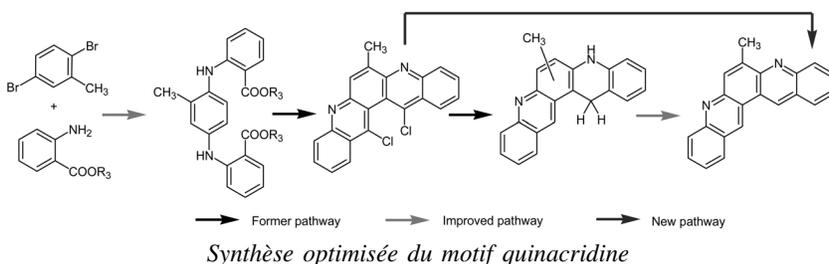
Le motif hairpin P6.1 de l'ARN de la télomérase a été pris pour cible et une série de 10 conjugués aminoglycoside-quinacridine ont été obtenus. La méthodologie rapide mise au point offre une grande diversité structurale en conjuguant 3 sucres, 3 espaceurs et 1 motif aromatique (voir table).

Aminoglycoside	Linker	Intercalator	Compound
 tobramycin (T)	 1	 D	TD1 TM1
 kanamycin (K)	 2	 M	KD1 KM1
 paromycin (P)	 3	 M	PD1 PD2 PD3 PM1 PM3

Des expériences de dénaturation thermique et de gel retard (EMSA) ont mis en évidence la formation d'un complexe unique de stoechiométrie 1:1 avec le dimère TD1 contenant une quinacridine et deux unités tobramycine. L'analyse par footprinting enzymatique indique une insertion du ligand à la jonction boucle-tige suggérant un mode d'interaction de type « threading-wrapping ».

La reconnaissance d'autres motifs structuraux de l'ARN de la télomérase sont en cours d'investigation (23).

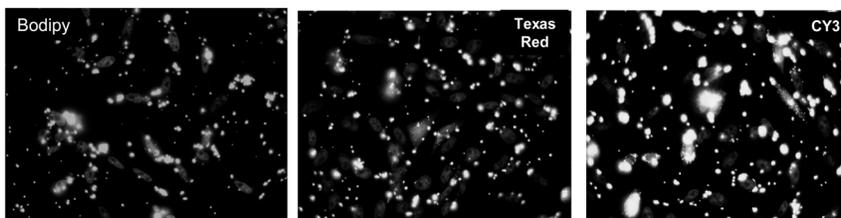
— Au cours de ces travaux des optimisations substantielles de diverses étapes de synthèse des quinacridines ont été réalisées telles que l'utilisation d'esters dans l'étape initiale de cross-coupling et le traitement au tétrafluoroborate de trityle dans l'étape d'aromatisation (R. LARTIA, H. BERTRAND) (24).



Des complexes du Pt dérivés des quinacridines et susceptibles d'effectuer un pontage des formes G-quadruplex ont été obtenus et sont en cours d'évaluation (H. Bertrand).

3) Marquage covalent de l'ADN par des fluorophores et traçage optique

Le marquage covalent d'ADN plasmidique par la méthode enzymatique des Methyltransférases (SMiling DNA, Weinhold *et al.*) a été poursuivie. Trois fluorophores usuels (Bodipy, Cy3, Texas red) et un motif biotine ont été greffés sur deux plasmides pUC19 et ECFP possédant respectivement 4 sites et 19 sites de marquage.



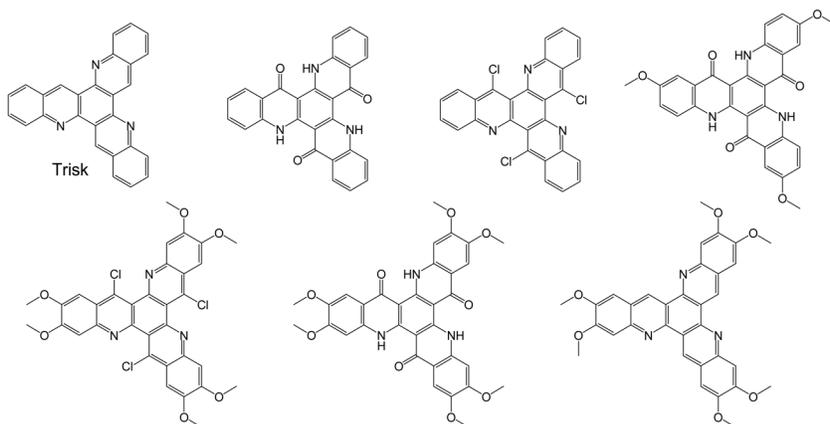
Transfection of CHO-K1 5 h après transfection par le plasmide ECFP marqué avec 3 différents fluorophores marquage des noyaux en bleu(dapi) l'expression de CFP, en vert, est visible dans les deux derniers cas

L'influence de la nature et du nombre de fluorophores sur l'expression du plasmide après transfection de cellules CHO-K1 a été estimée par FACS. Le taux d'ex-

pression semble plus dépendant de la nature du marqueur que du nombre de sites marqués. Ainsi la biotine de petite taille a une influence très faible tandis que le Texas red (système aromatique condensé chargé) fait chuter spectaculairement le pourcentage de cellules exprimant la protéine CFP. La comparaison avec des méthodes chimiques faisant appel à un marquage aléatoire non contrôlé du polymère est actuellement en cours (F. SCHMIDT, collaboration E. WEINHOLD, Institut für Organische Chemie, Aachen).

4) Autoassemblage de composés de symétrie C3 sur des surfaces de graphite

La synthèse de la série TrisK a été poursuivie en vue d'études d'autoassemblage sur des surfaces. Des systèmes différemment substitués ont été obtenus, en particulier des analogues portant des chaînes alkyles augmentant la solubilité et favorisant l'autoassemblage (H. BERTRAND, collaboration Dr. D. FICHOU, CEA/DRECAM, Saclay).



Composé TrisK modèle et Dérivés synthétisés

Une présentation générale de la reconnaissance structurale d'acides nucléiques par des molécules aromatiques condensées a été faite (25).

Plusieurs *séminaires et communications orales* dans des congrès (5) ont été faits (M.-P. TEULADE-FICHOU).

III. — Groupe INRA de gastronomie moléculaire (Groupe Hervé This)

En 2005-2006, le Groupe de Gastronomie moléculaire constitué autour de Hervé THIS (physico-chimiste INRA, UMR 214 INRA/INA P-G) a poursuivi le développement et la promotion de la Gastronomie moléculaire dans trois directions principales : (1) activités de recherche, (2) applications technologiques de la recherche, (3) animation de la recherche et applications pédagogiques.

Le Groupe de gastronomie moléculaire a redéfini le programme de la discipline, selon trois axes, à savoir l'étude des composantes amour/art/technique de la pratique

culinaire. Pour la partie technique, deux directions sont considérées : modélisation des « définitions » données par les recettes ; explorations des « précisions » (dictons, tours de main, pratiques, méthodes, trucs, astuces...). Au-delà des études conceptuelles, les travaux suivants sont en cours :

- Identification des modifications chimiques et microstructurales de végétaux (*Daucus carotta* L.) et de muscle de *Villares gallinae*, lors d'un traitement thermique dans l'eau (A. CAZOR).

- Analyse comparée des systèmes pigmentaires de divers végétaux verts d'intérêt alimentaire et étude de l'évolution de ces systèmes au cours des traitements culinaires et industriels (J. VALVERDE).

- Étude de la dispersion d'eau dans des matrices de saccharose et beurre de cacao (A. TARDIEU).

- Recherche des mécanismes de transferts de molécules à effet gustatif (principalement les molécules sapides) entre des tissus végétaux traités thermiquement et les divers compartiments physico-chimiques de sauces où ces tissus sont stockés (A. TARDIEU).

- Analyse de la dégradation thermique de caroténoïdes de racine de carotte et de gousses immatures de haricots verts en solutions modèles (F. HENNION).

- Sujet industriel (C. LIÉNARD).

- Étude du transfert de matière entre des systèmes dispersés, applications au cas des gels d'amidon (N. KARST).

- Étude de la marinade des viandes, finalisation des protocoles de caractérisation des migrations d'espèces (M. GEOFFROY).

- Étude analytique des gaz émis lors du traitement thermique à diverses température de matières alimentaires et d'aliments dans une enceinte close (four) (P. COEURDEUIL).

- Étude des variations au cours du temps de la couleur de solutions (« bouillons ») obtenues par traitement thermique de racines de carotte dans l'eau à 100 °C (D. TRINH).

- Études des fractions protéines de solutions aqueuses obtenues par traitement thermique dans l'eau de tissus musculaires de *Villares gallinae* (« bouillons de poulet ») (L. LE BERRE).

- Comparaison du vannage et du fouettage des sauces au vin montées au beurre (études de la structure physico-chimique des systèmes formés, relations avec les propriétés optiques) (H. THIS).

- Études de l'ajout d'huile dans du beurre chauffé : prévient-il le noircissement ? (R. MÉRIC).

- Étude expérimentale d'une publication de Lavoisier sur la confection des bouillons (R. MÉRIC et H. THIS).

- Proposition d'un formalisme de description de la structuration non périodique de l'espace (H. THIS).

PUBLICATIONS

21. M. KAISER, A. DE CIAN, M. SAINLOS, C. RENNER, J.-L. MERGNY, M.-P. TEULADE-FICHO, *Neomycin capped aromatic platforms : DNA quadruplex recognition and inhibition of telomerase* (Org. Biomol. Chem., 4, 1049-1057, 2006).
22. D. MONCHAUD, C. ALLAIN, M.-P. TEULADE-FICHO, *Development of a FID assay for establishing quadruplex-DNA affinity and selectivity of putative ligands* (Biorg. Med. Chem. Lett., sous presse, 2006).
23. M. KAISER, M. SAINLOS, J.-M. LEHN, S. BOMBARD, M.-P. TEULADE-FICHO, *Aminoglycoside-quinacridine conjugates : towards recognition of the P6.1 element of Telomerase* (Chem. Bio. Chem., 7, 321-329, 2006).
24. R. LARTIA, H. BERTRAND, *Improved synthesis of Quinacridines Derivatives* (Synt. Lett., 1, 610-614, 2006).
25. M.-P. TEULADE-FICHO, M. KAISER, M. SAINLOS, J.-M. LEHN, S. BOMBARD, D. MONCHAUD, C. JACQUELIN, C. HOUNSO, R. LARTIA, *Customized fused aromatics for Structural recognition of nucleic acids* (Proceeding of « Chemistry of Nucleic acids components », XIII symposium, Symposium series, 7, 245-249, 2005).

DISTINCTIONS — PRIX — NOMINATIONS

Jean-Marie LEHN a reçu des Doctorats Honoris Causa des Universités suivantes : Heriot Watt University, Edinburgh ; Honorary Professor, Université de Pékin ; Kyushu University ; Université Aristotle de Thessalonique. Il a reçu le Prix Johannes Gutenberg de l'Université de Mayence. Il a été nommé Membre d'Honneur de la Real Academia Sevillana de Ciencias et de la Société Française de Chimie.