

Chimie des interactions moléculaires

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

Le cours de l'année 1999-2000 a poursuivi l'étude des dispositifs moléculaires et supramoléculaires. Une partie de l'enseignement a été effectuée hors Paris à l'Université Louis Pasteur à Strasbourg (3 h.), à l'Université des Sciences et Technologies à Lille (3 h.) et à l'Université de Montpellier II (4 h.).

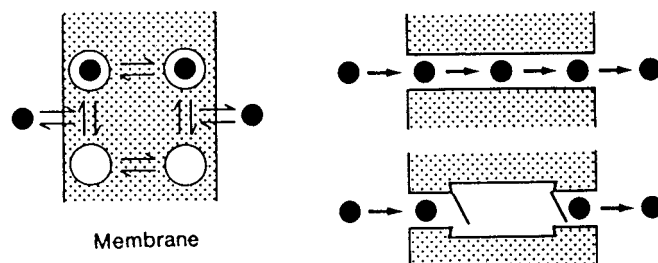
Le cours a porté plus spécifiquement sur les dispositifs moléculaires et supramoléculaires de type ionique, concernant les systèmes chimiques basés sur la mise en œuvre de processus utilisant des ions métalliques ou moléculaires. La mise au point de tels systèmes est nécessaire au développement d'une « ionique moléculaire » .

Les dispositifs ioniques peuvent se classer en deux grandes classes suivant le mécanisme de transfert des ions à travers des membranes :

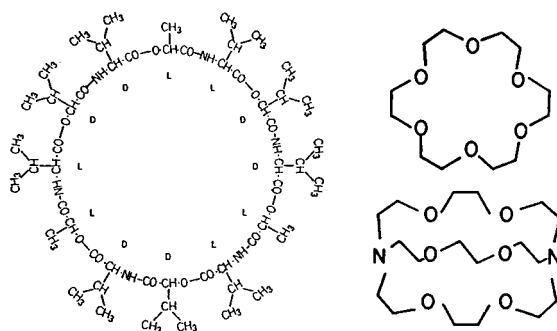
- 1) les processus de transport d'ions par porteurs libres ;
- 2) les transferts d'ions à travers des canaux transmembranaires.

De plus :

3) le couplage des flux d'ions à des effecteurs externes et leur modulation sont nécessaires à la génération de signaux ioniques.



1) *Le transport par porteur libre* utilise des molécules capables de lier sélectivement des ions et assez lipophiles pour que les complexes résultant soient solubles dans une membrane artificielle ou naturelle. Ces porteurs peuvent être soit naturels (valinomycine, ci-dessous à gauche, macrotétrolides, monensine, etc.) ou synthétiques (polyéthers macrocycliques, cryptants, etc.).



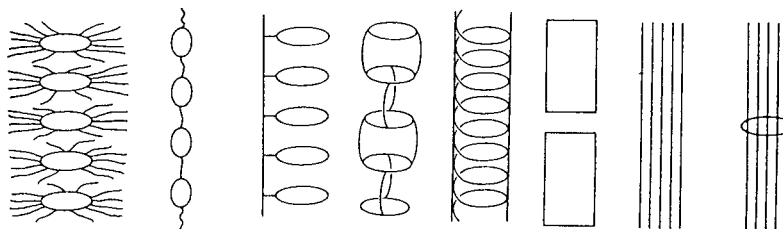
Le transport sélectif d'un ion dépend de facteurs internes (structure du porteur, propriétés thermodynamiques du complexe, etc.) et externes (nature de la membrane, du contre-ion, etc.). La vitesse de transport suit une cinétique présentant un maximum en fonction de la stabilité du complexe, la vitesse maximale correspondant à un rapport d'environ 1:1 porteur libre/complexe dans la membrane.

Les résultats obtenus permettent de définir les caractéristiques structurales requises pour le transport sélectif d'un ion donné.

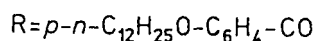
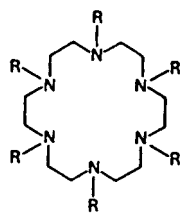
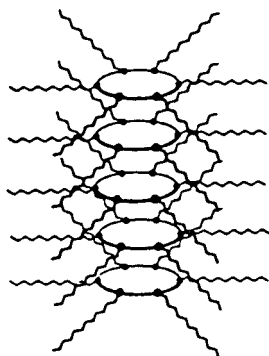
2) *Le transfert d'ions par canal transmembranaire*

De nombreux travaux ont été consacrés à la mise au point de canaux artificiels capables de rendre une membrane sélectivement perméable à un ion donné. Le problème est très difficile car il s'agit de concevoir et de mettre en œuvre le système moléculaire/supramoléculaire adéquat. Cela implique la synthèse de molécules de taille suffisante pour franchir une membrane bicouche lipidique typique (40-50 Å), de les incorporer dans une membrane de façon adéquate et d'étudier leurs propriétés de transfert d'ions.

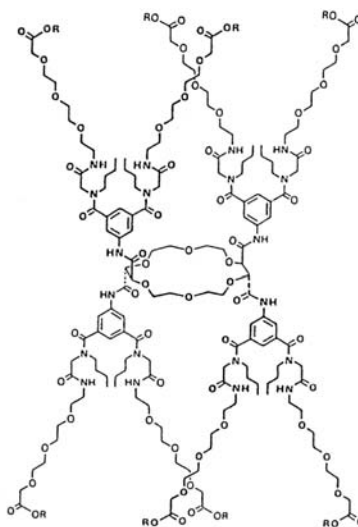
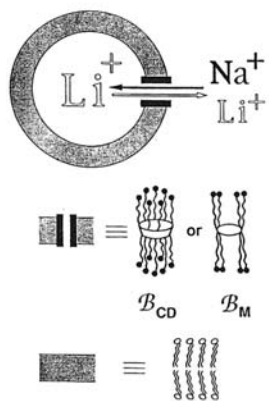
De nombreux types de canaux peuvent se concevoir suivant la disposition générale de leurs éléments : en pile, chaînette, râtelier, tube, ressort, sous-unités, gerbe, bouquet, etc.



Des molécules macrocycliques adéquates peuvent former une phase mésomorphe discotique uniaxiale représentant une colonne creuse, c. à d. une phase tubulaire. Cependant ces systèmes organisés, bien que présentant la géométrie adéquate, ne possèdent pas des propriétés de canal.



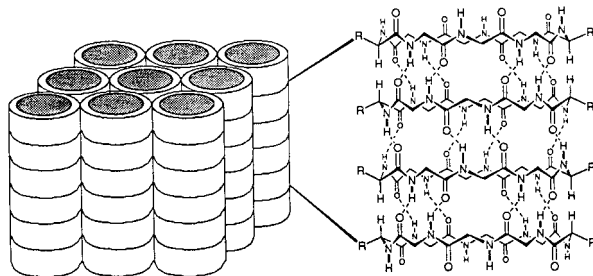
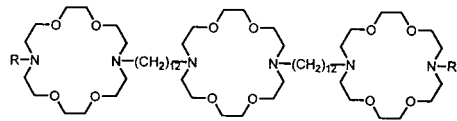
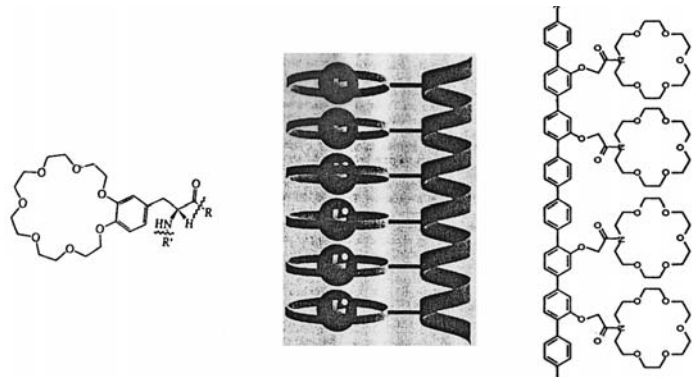
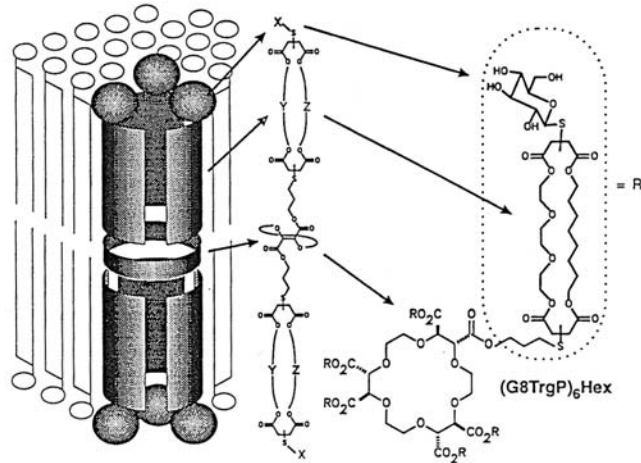
Des molécules à brins multiples de type bouquet peuvent être incorporées dans des membranes de liposomes. Une observation directe des ions Li^+ et Na^+ par une méthode de RMN appropriée a montré qu'elles facilitent le transfert de ces ions.



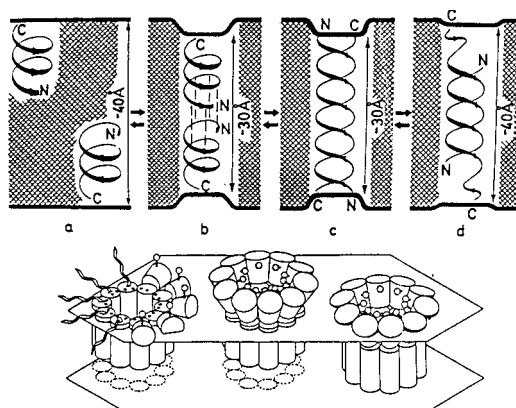
De nombreux autres systèmes ont été étudiés. La conduction ionique a pu être mise en évidence par des mesures électrochimiques. Quelques exemples sont représentés ci-dessous (de haut en bas) :

- bouquet à six brins macrocycliques ;
- organisation d'anneaux macrocycliques sur un support peptidique ou polyphénylique ;

- chaînette de macrocycles ;
- tubes formés par empilement de cyclopeptides liés par liaison hydrogène.



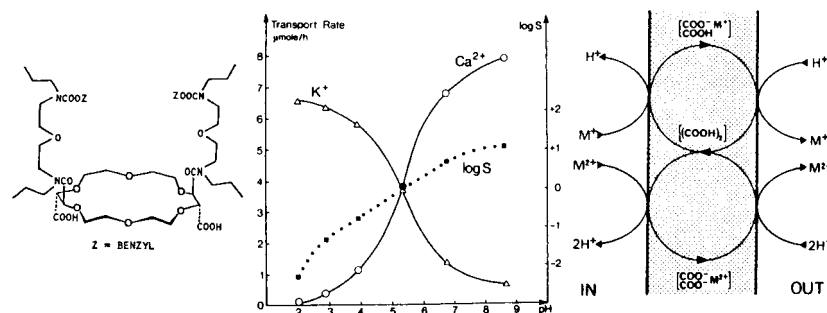
Les molécules-canal biologiques comprennent en particulier la gramicidine A, s'organisant en canaux par dimérisation et formation d'une double hélice, et l'alaméthicine formant un pore polymoléculaire voltage-dépendant.



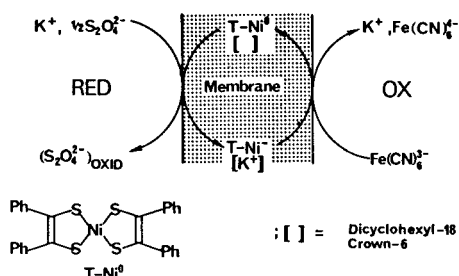
Récemment, la structure d'un canal potassique a été déterminée rendant possible une analyse fonctionnelle. En particulier un rôle crucial est joué par une poche interne renfermant des molécules d'eau servant à solvater le cation.

3) Couplage des flux d'ions à des potentiels chimiques

Le couplage du transport d'ions par des porteurs libres à des potentiels physico-chimiques a été réalisé par introduction d'unités photoactives, électroactives ou ionisables. Cela a permis en particulier d'effectuer une double régulation du transport respectif de K^+ et de Ca^{2+} en fonction du pH à l'aide d'un macrocycle bis-carboxylique.



D'autres processus concernent la régulation photochimique utilisant des porteurs photoisomérisables (contenant par exemple un groupe azobenzène) ou la régulation électrochimique à l'aide de porteurs d'électrons subissant un cycle d'oxydo-réduction (couplage du flux d'ions à un potentiel électrochimique avec transport simultané parallèle d'un ion et d'un électron).



L'ensemble de ces processus de transport d'ions, que ce soit par porteur libre ou par canal, et leur modulation par couplage à des potentiels externes représente une approche à la génération de signaux à l'aide d'ions, à une *sémiochimie* ionique. Parallèlement à l'électronique moléculaire le développement d'une *ionique moléculaire* ouvre de vastes perspectives grâce à la richesse des propriétés des ions et à la variété des processus susceptibles de les mettre en œuvre.

IONIQUE MOLECULAIRE

↓
Systèmes Moléculaires opérant avec des ESPECES IONIQUES

⇨ INORGANIQUES ou ORGANIQUES
CATIONS ou ANIONS

comme supports pour le
stockage, le traitement, le transfert
de SIGNAUX et d'INFORMATION

IONS : Multiples Caractéristiques d'Information

- ★ Charge
- ★ Taille
- ★ Forme Moléculaire
- ★ Structure
- ★ Liaison, Coordination
- ★ Architecture Supramoléculaire

Transport Sélectif d'Ion → Transfert Récepteur Sélectif d'Ion → Détection
Ex. Signaux Biologiques Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Acétylcholine

J.M.L.

SÉMINAIRES

À Paris :

— Jacques LIVAGE (Université Pierre et Marie Curie et Institut Universitaire de France), *Synthèse sol-gel d'hybrides organo-minéraux* (2 mars 2000).

— Samuel ZARD (Institut de Chimie des Substances Naturelles et École Polytechnique), *Quelques nouvelles réactions pour la synthèse organique* (16 mars 2000).

— Jean-Luc GALZI, (École Supérieure de Biotechnologie de Strasbourg), *Aspects physico-chimiques de la sélectivité ionique des canaux biologiques : le récepteur nicotinique de l'acétylcholine* (19 février 1999).

À Strasbourg :

— Roberto THAN (Münster Universität, ISIS, ULP Strasbourg), *Transition Metal Containing Model Complexes for Structure and Function of Metallo-Enzymes*, 6 juillet 1999.

— Erik DUJARDIN (NEC Research Institute, Princeton, Collège de France, Paris), *Nanostructures Graphitiques, du Comportement Macroscopique au Système Mésoscopique*, 4 octobre 1999.

— Stéphane VINCENT (Faculté de Pharmacie, Illkirch, Scripps Research Institute, La Jolla), *Synthesis of GDP Analogues for the 2D-Crystallization of G-Proteins and Synthesis of Mechanism-Based Inhibitors of Glycosyltransferases*, 16 novembre 1999.

— Xinghai SHEN (Peking University, Beijing, ISIS, ULP Strasbourg), *Spectral and Photophysical Studies of 3H-Indole Molecular Probes Used in Sensing Some Microheterogeneous Media*, 8 janvier 2000.

— Eliseo RUIZ (Universitat de Barcelona, ISIS, ULP Strasbourg), *Panorama de la Modélisation Moléculaire : Application dans le Champ du Magnétisme Moléculaire*, 22 février 2000.

— Philippe CLUZEL (Princeton University), *Individualité non Génétique et Comportement Multicellulaire de Bactéries*, 28 février 2000.

— Jack HARROWFIELD (University of Western Australia, Nedlands, Perth, EECPM Strasbourg), *Macrocycles Malins : Amines Cages et Calixarènes*, 14 mars 2000.

— Sylvie BOILEAU (CNRS Thiais), *Associations Supramoléculaires de Polysiloxanes par Liaisons Hydrogène*, 28 mars 2000.

— Martin MÖLLER (Universität Ulm), *Lateral Nanopattern by Self-assembly of Block- and Combpolymers*, 28 avril 2000.

— Jean-Pierre KINTZINGER (RMN et Modélisation Moléculaire, ULP Strasbourg), *Formation de Grilles [3 × 3], Ag^I : Études par RMN*, 10 mai 2000.

— Mihail BARBOIU (Université de Montpellier II, ISIS, ULP Strasbourg, Collège de France), *Membranes Solides à Transport Facilité d'Ions et de Molécules Organiques*, 17 mai 2000.

— Minisymposium : *Progress in Molecular and Supramolecular Chemistry*, 22 juin 2000 :

- Darshan RANGANATHAN (Indian Institute of Chemical Technology, Hyderabad, Engineering of cyclic peptides for membrane ion transport and tubular structures.
- Richard LAGOW (University of Texas, Austin), Megatubes : New dimensions in carbon materials.
- Max CROSSLEY (School of Chemistry, University of Sydney), Towards functional porphyrin systems.
- Christopher REED (University of California, Riverside), Super-anions and superacids.
- Subramania RANGANATHAN (Indian Institute of Chemical Technology, Hyderabad), Silicon transport and supramolecular architecture : metabolic pathways in the layering of silica.
- Jonathan SESSLER (University of Texas, Austin), Polypyrrole-based anion receptors.

RÉSUMÉ DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE

A) LABORATOIRE DE CHIMIE SUPRAMOLÉCULAIRE

(Université Louis Pasteur, Strasbourg et UPRES-A 7006 du CNRS)

I. — *Cryptates – Complexes Macrocycliques*

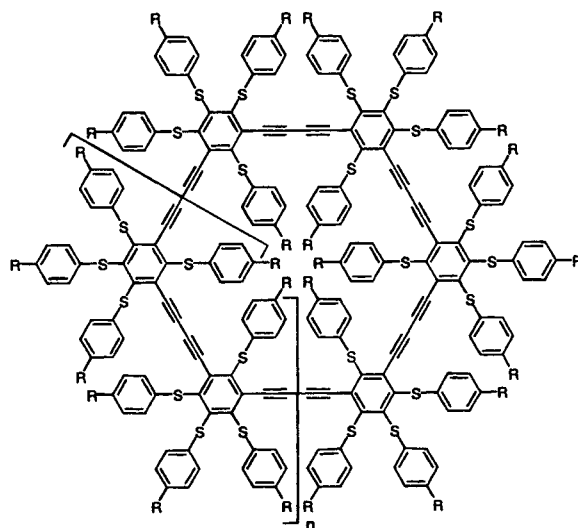
Un travail sur les complexes di et trinocléaires des macrocycles [24]-N₆O₂ et [27]-N₆O₃ respectivement, a été entrepris en vue d'étudier leurs propriétés physicochimiques, magnétiques en particulier (M.-N. LALLOZ, E. RUIZ).

II. — *Dispositifs moléculaires et supramoléculaires*

1) *Dispositifs électroniques*

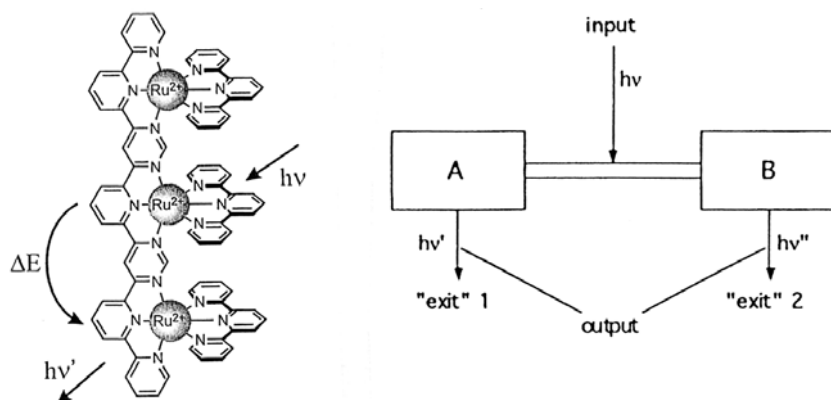
Les travaux sur ce thème sont principalement poursuivis dans l'antenne du laboratoire de Strasbourg, installée à l'Institut de nanotechnologie du Forschungszentrum de Karlsruhe (Allemagne). Cette antenne comprend actuellement deux chercheurs confirmés, les Dr. Marcel MAYOR et Silviu BALABAN.

Les résultats sur les macrocycles réductibles de taille nanométrique (n = 0-3) ont été publiés (1). Ces études sont poursuivies dans le but d'obtenir des espèces de type fil ou batterie moléculaire (M. MAYOR).



2) Dispositifs optiques

Les propriétés photophysiques des complexes de type « râtelier » ont été publiées (2, 3). La possibilité de commuter la direction du processus de transfert d'énergie entre deux sous-unités, a été démontrée (3).



3) Dispositifs dynamiques

Des travaux ont été entrepris sur la possibilité d'induire des modifications conformationnelles réversibles entre les formes hélicoïdales et linéaires de brins moléculaires polyhétérocycliques. Ceci reviendrait à une interconversion entre deux formes géométriquement très différentes et correspondrait à des mouvements moléculaires extension/contraction commutables (M. BARBOIU).

III. — Autoorganisation de systèmes inorganiques

1) Hélicates — Complexes métalliques hélicoïdaux

Les étapes de la formation d'hélicates triples et d'hélicates circulaires sont à l'étude dans le but d'établir le mécanisme de ces processus (M. CHOWDHRY).

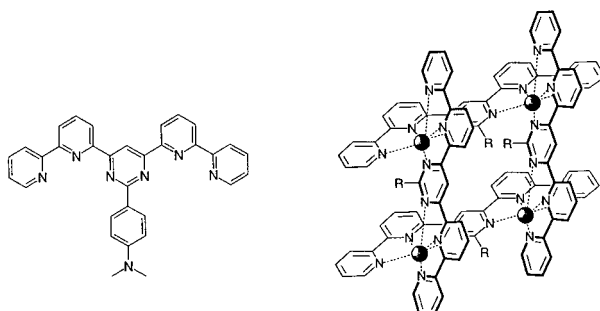
2) Superstructures en « râtelier » et en « échelle »

Les résultats sur les propriétés photophysiques de complexes de ruthénium(II) du type « râtelier » ont été publiés, voir ci-dessus (2, 3). L'extension à des complexes du palladium ou du platine est en cours (E. BREUNING).

3) Superstructures en « grille »

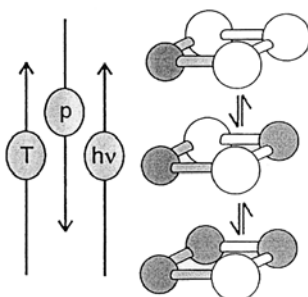
Les études de grilles $[2 \times 2]$ à sites de type terpyridine ont été poursuivies dans différentes directions et ont continué à être particulièrement fructueuses :

— autoassemblage, structure et propriétés physiques de complexes $[2 \times 2]$ du Zn^{II} et du Co^{II} avec des ligands portant des groupes phényle (4) ;

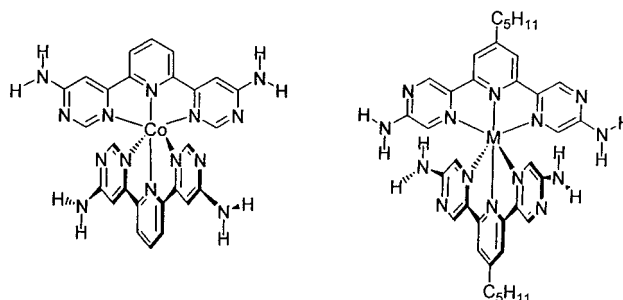


— étude de la grille $[2 \times 2]-Co_4^{II}$ en solution par ultracentrifugation analytique, permettant de mettre en évidence la formation d'agrégats (5) ;

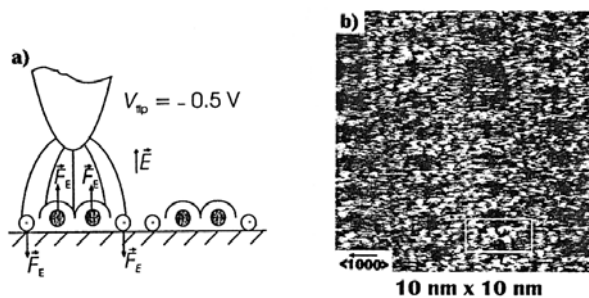
— mise en évidence et étude de phénomènes d'interconversion de spin entre plusieurs états magnétiques de grilles $[2 \times 2]-Fe_4^{II}$, résultant de l'état spin-haut ou spin-bas des différents centres Fe^{II} ; cette interconversion peut être provoquée par la température, par la pression ou par la lumière, une propriété particulièrement remarquable (E. BREUNING, M. RUBEN, en collaboration avec le laboratoire de P. GÜTLICH, Université de Mayence) ;



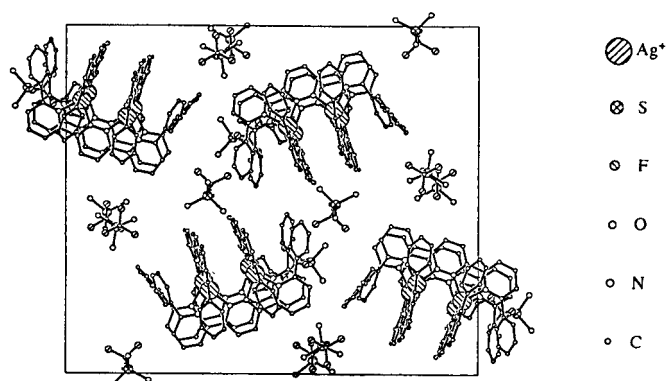
— organisation bidimensionnelle : synthèse de ligands portant des groupes de reconnaissance par liaison hydrogène pouvant permettre la formation contrôlée d'assemblés de type « grille-de-grilles » organisées en deux dimensions ; une première étape concerne l'étude de l'organisation de complexes terpy mononucléaires (E. BREUNING, U. ZIENER) ;



— les études par microscopie à effet tunnel de monocouches de la grille $[2 \times 2]$ - Co_4^{II} ont été publiées ; des manipulations d'extraction d'une grille unique de la couche ont été réalisées (6, 7) ;



— formation et structure de monocouches et de bicouches cristallines de grilles $[2 \times 2]$ - Ag_4^{II} (ligands à sites de type bipyridine) à l'interface air-eau (8).

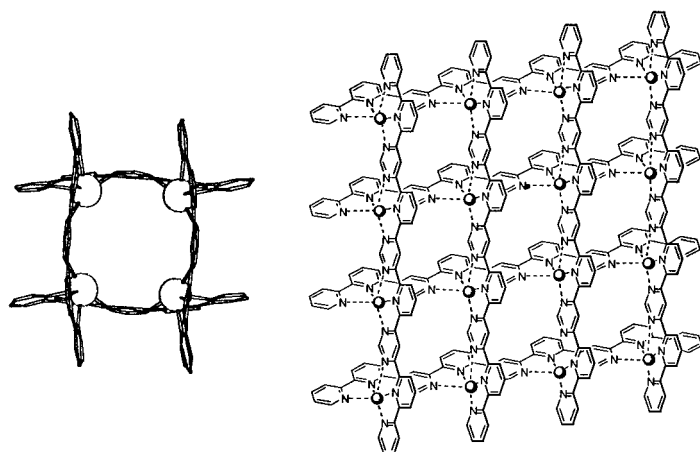


— synthèse de ligands à deux sites susceptibles d'exister sous forme anionique en vue d'obtenir des grilles présentant un fort couplage entre les centres métalliques (M. RUBEN).

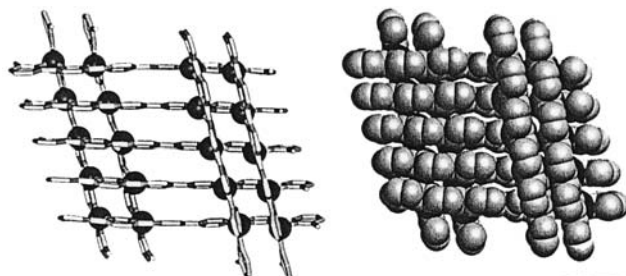
Les travaux sur les grilles de nucléarité élevée ont été poursuivis ; ils concernent principalement :

— le mécanisme de formation de la grille $[3 \times 3]-Ag_9^I$; plusieurs intermédiaires ont été mis en évidence par une étude détaillée par RMN (A. MARQUIS, en collaboration avec J.-P. KINTZINGER et R. GRAF) ;

— l'autoassemblage et la caractérisation de grilles $[2 \times 2]$, $[3 \times 3]$ et $[4 \times 4]$ à 4, 9 et 16 ions Pb^{II} respectivement ; la structure de ces espèces a été attribuée sur la base de données spectroscopiques et confirmée par radiocristallographie ; ces complexes présentent des arrangements spécifiques d'ions métalliques d'intérêt potentiel en électronique moléculaire. Leur formation, en particulier celle de la grille $[4 \times 4]$, démontre la puissance des processus d'autoassociation programmée pour la génération d'architectures de géométrie définie de taille nanométrique de façon spontanée mais contrôlée, sans devoir recourir à des procédés de nanofabrication (9).

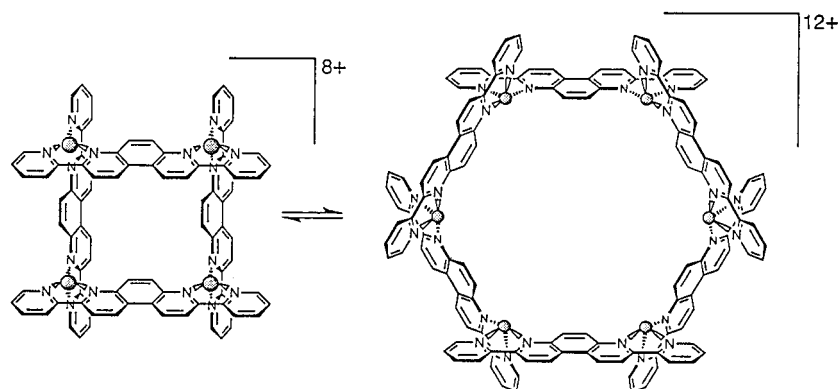


— la structure de la grille $[4 \times 5]-Ag_{20}^I$ a été déterminée ; elle se forme parallèlement à un hélicate quadruple ; cette grille correspond à un réseau nanométrique organisé d'ions métalliques (P. BAXTER).



4) Autoassemblage adaptatif

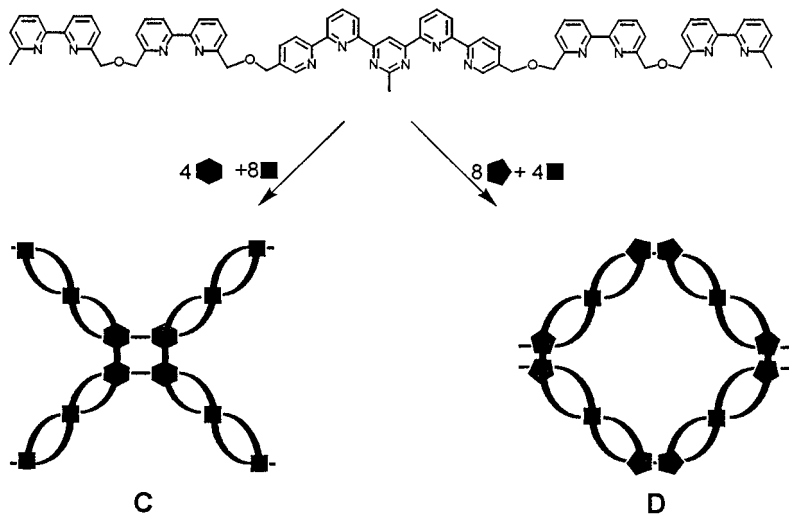
Un ligand a été synthétisé, qui donne lieu à l'autoassemblage par coordination d'ions cuivre (II) à des mélanges en équilibre d'une espèce tétranucléaire de type grille $[2 \times 2]$ et d'une architecture hexanucléaire de forme hexagonale. Cette dernière a été confirmée par détermination de la structure cristalline. Le processus d'autoassemblage dépend fortement du milieu dont la modification permet d'induire une interconversion réversible entre les deux espèces. Le système présente plusieurs caractéristiques remarquables : 1) l'autoassemblage avec inclusion de substrats multiples ; 2) la génération de structure de façon dynamique et combinatoire ; 3) une commutation de différentes structures induite par l'environnement, qui représente de fait un processus d'autoassemblage adaptatif.



5) Autoassemblage à sous-programmes multiples

Le ligand ci-dessous contient plusieurs sites de complexation groupés en deux sous-unités connues pour donner lieu à deux processus d'autoassemblages distincts avec des ions métalliques spécifiques, résultant en une structure en double hélice ou en grille respectivement. L'information interactionnelle contenue dans ce brin moléculaire doit conduire de façon strictement prédéterminée et univoque à deux architectures inorganiques différentes dépendant de l'ensemble d'ions métalliques, c.à.d. de l'algorithme de coordination, mis en œuvre. Effectivement, l'autoassemblage avec 8 Cu(II) et 4 Cu(I) fournit la structure entrelacée **D**. Elle résulte de l'opération combinée des deux sous-programmes d'assemblage, et a été caractérisée en détail par détermination de sa structure cristalline. D'un autre côté, quand les instructions du ligand sont lues par un ensemble de 8 Cu(II) et 4 M(II) (M=Fe, Co, Ni, Cu), des architectures de type **C**, résultant d'une combinaison linéaire des deux sous-programmes, sont obtenues. L'interconversion électrochimique de **C** et **D** a été réalisée par oxydoréduction. Ces résultats indiquent que la même information moléculaire peut conduire à différentes structures finales dépendant de la façon dont elle est traitée, c.à.d. dépendant de l'algorithme d'interaction (coordination) utilisé pour la lire. Ils ont de vastes implications pour la mise en œuvre de

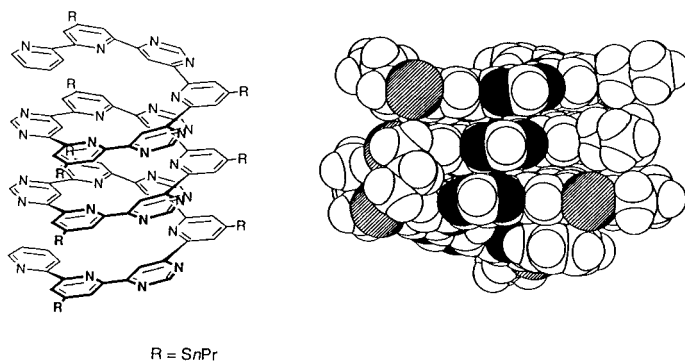
systèmes chimiques programmés, révélant des capacités de traitement multiple, en une correspondance un code/plusieurs produits (sorties), potentiellement de grande portée dans le cadre de processus de calcul moléculaire et éventuellement même en rapport avec le traitement de l'information en biologie.



IV. — Autoorganisation de systèmes organiques

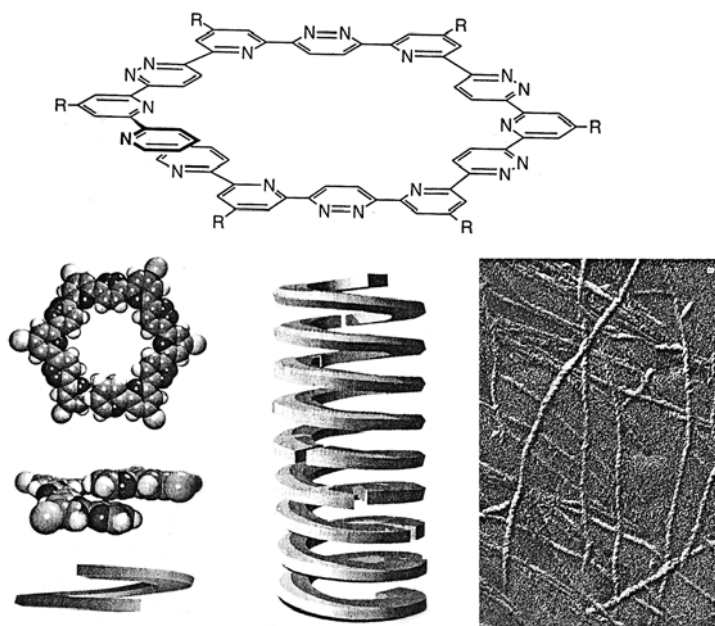
1) Autoorganisation de chaînes polyhétérocycliques

a) L'étude de l'autoorganisation en hélice de brins moléculaires basés sur le codon d'hélicité (pyridine-pyrimidine) a été achevée. Des formes hélicoïdales ayant jusqu'à trois tours ont été obtenues et caractérisées, en particulier par détermination de la structure cristalline (10, 11).



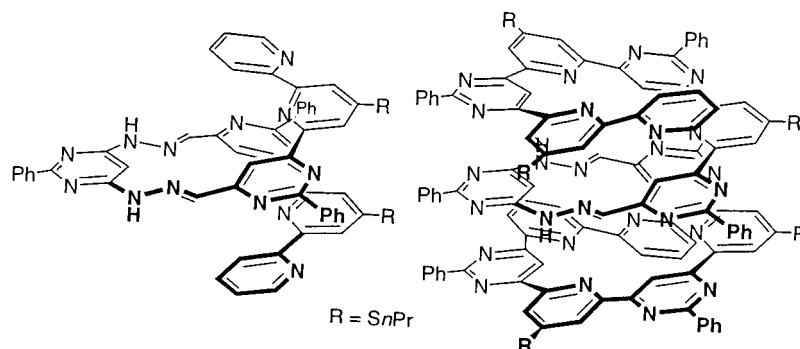
b) Une modification adéquate des hétérocycles composant le brin moléculaire permet d'obtenir des formes hélicoïdales ayant un plus grand diamètre et suscep-

tible de former des canaux par empilement. La formation de fibres a été observée par microscopie électronique (12).



c) Le remplacement des groupes pyridine par des unités naphtyridine fournit des brins moléculaires composés de séquences (pyrimidine-naphtyridine) adoptant une forme hélicoïdale de plus grand diamètre, qui présente des sites à moment dipolaire beaucoup plus élevé et des interactions d'empilement plus fortes (L. CUCCIA, A. PETITJEAN).

d) La condensation de deux aldéhydes oligohétérocycliques avec une bishydrazine a fourni les bishydrazones correspondantes. Ces brins moléculaires adoptent une conformation hélicoïdale comportant respectivement 1,5 et 2,5 tours. La forme hélicoïdale de l'un a été confirmée et sa structure caractérisée par radio cris-

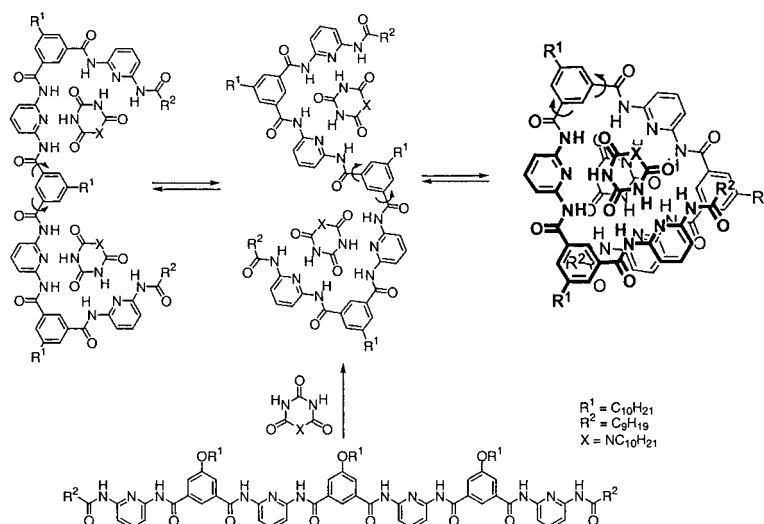


tallographie. Ces résultats indiquent que l'unité (pyrimidine-hydrazone) est un condon d'hélicité satisfaisant, ouvrant ainsi une voie d'accès efficace à la génération de structures hélicoïdales par formation d'hydrazone. Il en résulte une extension notable de la portée de la méthodologie mettant en œuvre des séquences hétérocycliques spécifiques pour imposer une hélicité à des brins moléculaires. D'intéressantes perspectives sont ainsi ouvertes vers une variété de nouvelles structures (K. M. GARDINIER, R. G. KHOURY).

e) La formation de tours- β (β -turns) est, avec celle des hélices- α , une caractéristique fondamentale de la structure des protéines. La mise au point de séquences polyhétérocycliques programmées pour s'autoorganiser en analogues géométriques de tours- β , a été explorée ; des molécules à un tour et à deux tours consécutifs ont été obtenues. De telles substances présentent un grand intérêt à la fois pour leurs propriétés complexantes envers des substrats appropriés et pour leur utilisation potentielle, comme analogues synthétiques d'éléments structuraux des protéines, dans la recherche de composés biologiquement actifs résistants aux actions enzymatiques (R. G. KHOURY, A. PETITJEAN).

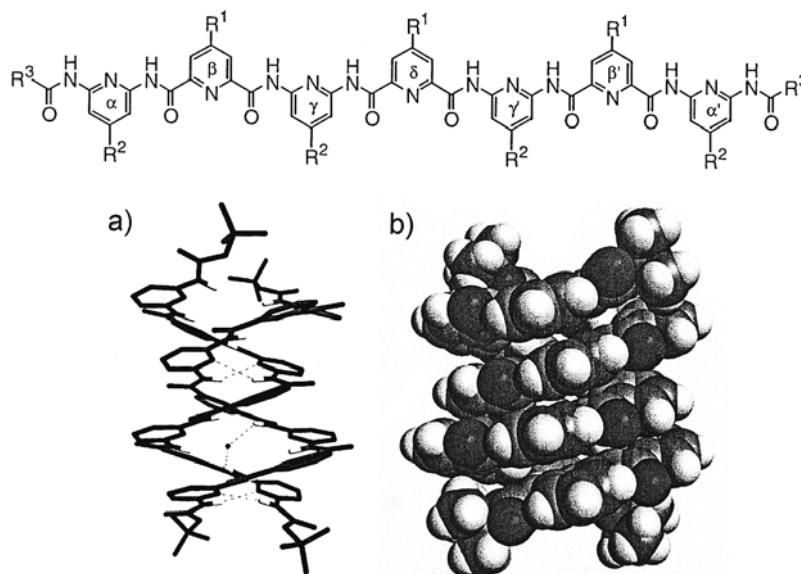
2) Autoorganisation de brins moléculaires polyamides hétérocycliques

Le brin linéaire oligo-isophthalamide ci-dessous subit une réorganisation conformationnelle lorsqu'il lie un dérivé de l'acide cyanurique servant d'effecteur pour la formation d'un objet discoïde présentant des groupes alkyles disposés radialement. Des interactions solvophobes et d'empilement induisent à leur tour un autoassemblage de ces disques hélicoïdaux en fibres, mises en évidence par microscopie électronique. Ces données permettent d'analyser les divers facteurs structuraux et interactionnels qui conduisent à la formation de fibres supramoléculaires par un processus d'autoassemblage séquentiel hiérarchisé. Elles suggèrent aussi des stra-



tégies pour la génération contrôlée d'assemblées supramoléculaires de types donnés à l'aide d'effecteurs spécifiques.

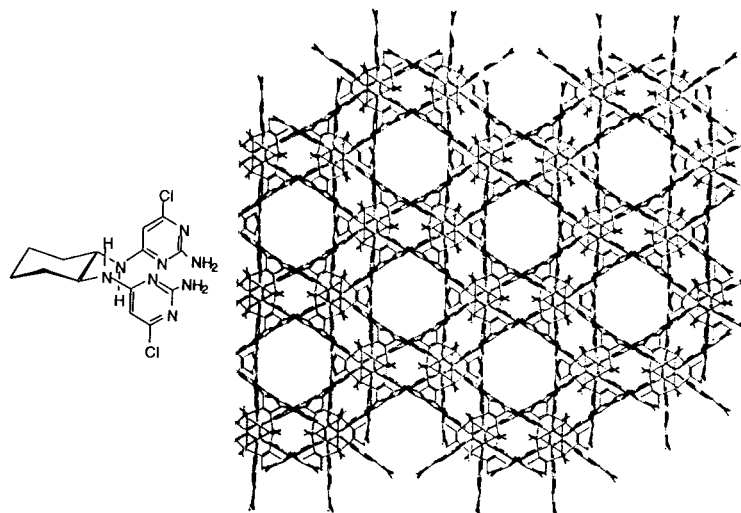
Un brin moléculaire analogue, mais ne contenant que des sous-unités pyridine, forme des hélices simples et doubles en équilibre dynamique (V. BERL, I. HUC, R. G. KHOURY, M. J. KRISCHE, en collaboration avec M. SCHMUTZ, IGBMC, Illkirch).



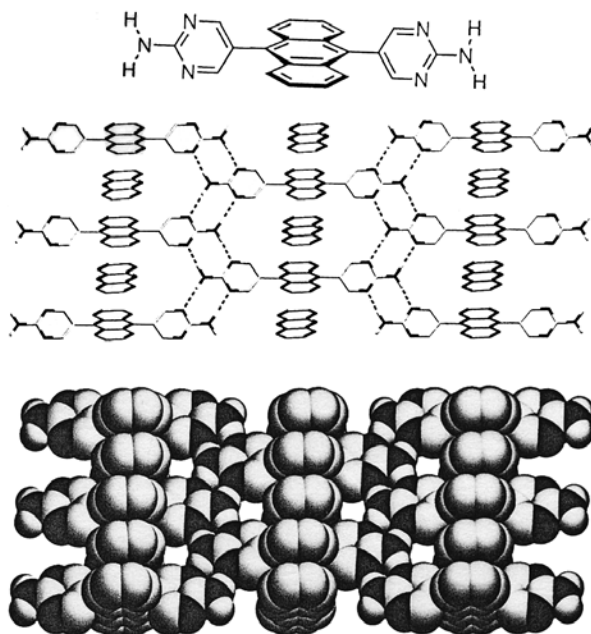
3) Autoassemblage par liaisons hydrogène

Le développement d'une ingénierie des cristaux moléculaires organiques repose sur la capacité de contrôler l'agencement supramoléculaire à partir de la structure des composants moléculaires et de leurs interactions. Elle requiert une connaissance approfondie de ces multiples interactions, de sorte que l'on puisse les manipuler à dessein dans le but de « programmer » la formation de solides organiques de la structure désirée par autoassemblage à partir de leurs constituants. On peut ainsi espérer obtenir des ensembles possédant d'intéressantes propriétés fonctionnelles, telles que l'inclusion de substrats, un comportement électrique ou magnétique particulier, une réactivité spécifique. La première étape consiste à identifier des éléments structuraux caractéristiques et à les mettre en œuvre pour la génération de solides de structure donnée. Nous avons exploré les possibilités offertes par l'unité aminopyrimidine qui possède deux sites identiques de formation de liaisons hydrogènes sur les deux « faces » de la molécule. Suite aux travaux précédents nous avons combiné ce motif structural avec un support chiral afin d'étudier les propriétés d'autoassemblage à l'état solide. La détermination de la structure cristalline révèle la formation d'une architecture supramoléculaire hélicoïdale, la structure ternaire délimitant des canaux de géométrie hexagonale, d'un diamètre

d'environ 4 Å. Le composé racémique correspondant fournit des cristaux de même groupe d'espace que le composé optiquement pur, indiquant qu'un dédoublement spontané a lieu lors de la cristallisation (13).

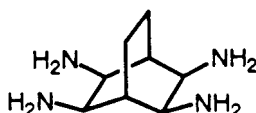


La molécule obtenue par greffage de deux unités amino-pyridine en position 9,10 de l'anthracène s'autoassemble en phase solide pour former un réseau délimitant des compartiments capables d'inclure sélectivement un substrat de structure appropriée, tel que la phénazine (M. J. KRISCHE (13), en collaboration avec



N. KYRITSAKAS et J. FISCHER, Université Louis Pasteur, Strasbourg et K. WEGELIUS et K. RISSANEN, Université de Jyväskylä).

Un système bicyclique rigide portant quatre fonctions amine d'orientation bien définie, a été synthétisé comme support potentiel à la fois pour l'assemblage d'architectures supramoléculaires et pour la chimie combinatoire (E. N. PITSIKOS).



4) Polymères supramoléculaires

De nouveaux types de polymères supramoléculaires ont été explorés. En particulier, des molécules portant deux groupes de reconnaissance moléculaire à deux faces, de type Janus, ont été synthétisées. Elles forment des agrégats supramoléculaires de grande taille (A. PETITJEAN).

Des monomères moléculaires portant deux ou trois sous unités de reconnaissance moléculaire de type oligoamide forment des copolymères supramoléculaires alternés (et éventuellement réticulés) par addition d'un monomère de type bis-barbiturique (V. BERL).

Le domaine de la chimie des polymères supramoléculaires acquiert une importance croissante à la fois du point de vue fondamental et de celui des applications potentielles. Une analyse du champ et de ses perspectives a été faite (14).

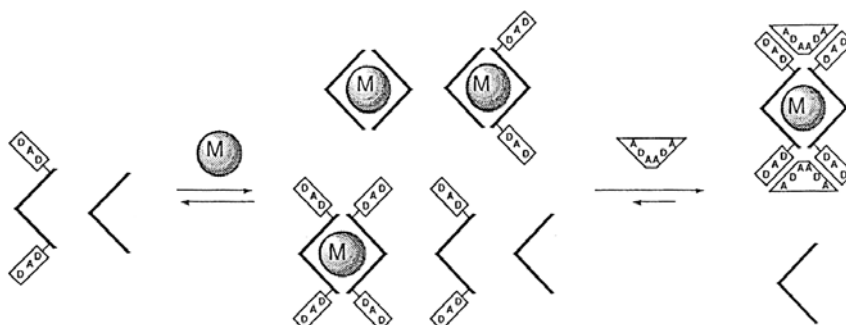
V. — Chimie combinatoire dynamique et bibliothèques combinatoires virtuelles

Les concepts de la chimie combinatoire dynamique et les perspectives qu'elle ouvre ont été présentés (15).

Alors que la chimie combinatoire est fondée sur de vastes bibliothèques de molécules préfabriquées, la chimie combinatoire dynamique (CCD) met en œuvre la connexion réversible entre des ensembles d'unités de base pour donner accès à des bibliothèques combinatoires virtuelles (BCVs) dont les constituants forment l'ensemble de toutes les combinaisons possibles, potentiellement réalisables. Le(les) constituant(s) effectivement exprimé(s) parmi tous ceux qui sont accessibles, est(sont) celui(ceux) présentant la(les) plus forte(s) interaction(s) avec la cible, c'est-à-dire la meilleure reconnaissance moléculaire entre récepteur(s) et substrat(s). Le processus global est donc informé, combinatoire et dynamique. Il permet d'éviter la synthèse effective des constituants d'une bibliothèque combinatoire en laissant la cible réaliser elle-même l'assemblage du partenaire optimal. Il comprend à la fois des aspects moléculaires et supramoléculaires. L'approche CCD/BCV peut être mise en œuvre dans de nombreux domaines et ouvre de nombreuses perspectives dans différentes directions, telles que la découverte de substances biologiquement actives, de nouveaux matériaux, de catalyseurs efficaces, etc. Elle participe aussi au développement progressif d'une chimie adaptative (15, 16).

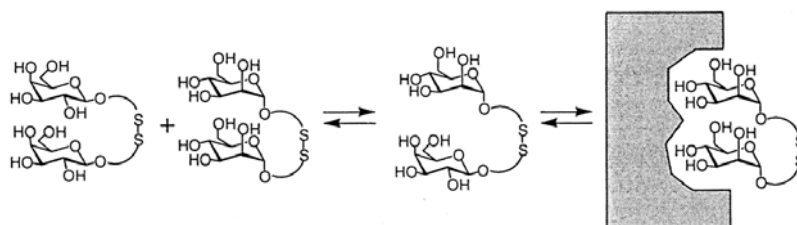
L'addition de barbiturate à une bibliothèque dynamique, à la fois structurale et conformationnelle, donne lieu à la sélection du récepteur optimal par ajustement induit (induced fit) (17).

La fixation d'un substrat complémentaire conduit à l'assemblage préférentiel de récepteurs formés à partir de complexes métalliques de ligands bipyridine portant des groupes de reconnaissance moléculaire (18).



Les travaux ont par ailleurs été poursuivis dans plusieurs directions :

— mise au point de bibliothèques dynamiques oligosaccharides utilisant la formation de disulfures ou d'imines comme réactions d'interconversion et étude de leur interaction avec des cibles biologiques (O. RAMSTRÖM) ;



— génération dynamique d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (T. BUNYAPAI-BOONSRI) ;

— exploration des caractéristiques des réactions de formation d'imines et d'hydrazones pour la mise au point de bibliothèques dynamiques, en particulier à partir de dérivés d'acides aminés ou d'analogues (S. LOHMANN) ;

— synthèse de supports multifonctionnels dérivés par exemple des cyclodextrines (O. RAMSTRÖM) ;

— processus d'auto-sélection dans des ensembles dynamiques inorganiques conduisant à la formation préférentielle d'un complexe donné (S. FLANAGAN, P. BAXTER).

Des travaux sur la régulation de la fixation d'oxygène dans les globules rouges ont été entrepris sous contrat (S. VINCENT).

Des présentations générales de la chimie supramoléculaire ont été faites, portant sur :

- son enseignement assisté par ordinateur (19) ;
- son rôle dans les nanosciences (20) ;
- ses concepts et les perspectives qu'elle offre (21).

PUBLICATIONS

1. M. MAYOR, J.-M. LEHN, *Reducible Nanosize Macrocycles* (J. Am. Chem. Soc. *121*, 11231-11232, 1999).
2. P. CERONI, A. CREDI, V. BALZANI, S. CAMPAGNA, G. S. HANAN, C. R. ARANA, J.-M. LEHN, *Absorption and Emission Properties of Di- and Trinuclear Ruthenium(II) Rack-Type Complexes* (Eur. J. Inorg. Chem., 1409-1414, 1999).
3. S. SERRONI, S. CAMPAGNA, R. P. NASCONE, G. S. HANAN, G. J. E. DAVIDSON, J.-M. LEHN, *Controlling the Direction of Photoinduced Energy Transfer in Multicomponent Species* (Chem. Eur. J. *5*, 3523-3527, 1999).
4. J. ROJO, F. J. ROMERO-SALGUERO, J.-M. LEHN, G. BAUM, D. FENSKE, *Self-Assembly, Structure, and Physical Properties of Tetranuclear Zn^{II} and Co^{II} Complexes of [2 × 2] Grid-Type* (Eur. J. Inorg. Chem. 1421-1428, 1999).
5. C. TZIATZIOS, H. DURCHSCHLAG, B. SELL, J. A. VAN DEN BROEK, W. MÄCHTLE, W. HAASE, J.-M. LEHN, C. H. WEIDL, C. ESCHBAUMER, D. SCHUBERT, U. S. SCHUBERT, *Solution Properties of Supramolecular Cobalt Coordination Arrays* (Progr. Colloid. Polym. Sci. *113*, 114-120, 1999).
6. A. SEMENOV, J. P. SPATZ, J.-M. LEHN, C. H. WEIDL, U. S. SCHUBERT, M. MÖLLER, *STM Studies on Monolayers of [Co(L)₄]₈ Metallogrids on Graphite* (Applied Surface Science, *144-145*, 456-460, 1999).
7. A. SEMENOV, J. P. SPATZ, M. MÖLLER, J.-M. LEHN, B. SELL, D. SCHUBERT, C. H. WEIDL, U. S. SCHUBERT, *Controlled Arrangement of Supramolecular Metal Coordination Arrays on Surfaces* (Angew. Chem. Int. Ed. *38*, 2547-2550, 1999).
8. I. WEISSBUCH, P. N. W. BAXTER, I. KUZMENKO, H. COHEN, S. COHEN, K. KJAER, P. B. HOWES, J. ALS-NIELSEN, J.-M. LEHN, L. LEISEROWITZ, M. LAHAV, *Oriented Crystalline Monolayers and Bilayers of 2 × 2 Silver(I) Grid Architectures at the Air-Solution Interface : Their Assembly and Crystal Structure Elucidation* (Chem. Eur. J. *6*, 725-734, 2000).
9. A. M. GARCIA, F. J. ROMERO-SALGUERO, D. M. BASSANI, J.-M. LEHN, G. BAUM, D. FENSKE, *Self-Assembly and Characterization of Multimetallic Grid-Type Lead(II) Complexes* (Chem. Eur. J. *5*, 1803-1808, 1999).
10. M. OHKITA, J.-M. LEHN, G. BAUM, D. FENSKE, *Multiturn Helical Self-Organization of Extended Alternating Pyridine-Pyrimidine Strands* (Heterocycles *52*, 103-109, 2000).

11. M. OHKITA, J.-M. LEHN, G. BAUM, D. FENSKE, *Helicity Coding : Programmed Molecular Self-Organization of Achiral Nonbiological Strands into Multiturn Helical Superstructures : Synthesis and Characterization of Alternating Pyridine-Pyrimidine Oligomers* (Chem. Eur. J. 5, 3471-3481, 1999).
12. L. A. CUCCIA, J.-M. LEHN, J.-C. HOMO, M. SCHMUTZ, *Encoded Helical Self-Organization and Self-Assembly into Helical Fibers of an Oligoheterocyclic Pyridine-Pyridazine Molecular Strand* (Angew. Chem. Int. Ed. 39, 233-237, 2000).
13. M. J. KRISCHE, J.-M. LEHN, E. CHEUNG, G. VAUGHN, A. L. KRISCHE, *Self-assembly of Helical Supramolecular Channels from Chiral Aminopyrimidine Hydrogen Bonding Motifs in the Solid State* (C. R. Acad. Sci. Paris, t. 2, 549-556, 1999).
14. J.-M. LEHN, *Supramolecular Polymer Chemistry — Scope and Perspectives*, (in *Supramolecular Polymers*, ed. A. Cifferi, Marcel Dekker Inc., 615-641, 2000).
15. J.-M. LEHN, *Dynamic Combinatorial Chemistry and Virtual Combinatorial Libraries* (Chem. Eur. J. 5, 2455-2463, 1999).
16. A. V. ELISEEV, J.-M. LEHN, *Dynamic Combinatorial Chemistry Evolutionary Formation and Screening of Molecular Libraries* (in *Current Topics in Microbiology and Immunology*, Eds. M. Famulok, E.-L. Winnacker, C.-H. Wong, *Combinatorial Chemistry in Biology*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 243, 159-172, 1999).
17. V. BERL, I. HUC, J.-M. LEHN, A. DECIAN, J. FISCHER, *Induced Fit Selection of a Barbiturate Receptor from a Dynamic Structural and Conformational/Configurational Library* (Eur. J. Org. Chem. 3089-3094, 1999).
18. I. HUC, M. J. KRISCHE, D. P. FUNERIU, J.-M. LEHN, *Dynamic Combinatorial Chemistry : Substrate H-Bonding Directed Assembly of Receptors Based on Bipyridine-Metal Complexes* (Eur. J. Inorg. Chem. 1415-1420, 1999).
19. A. A. VARNEK, B. DIETRICH, G. WIPFF, J.-M. LEHN, E. V. BOLDYREVA, *Supramolecular Chemistry : Computer-Assisted Instruction in Undergraduate and Graduate Chemistry Courses* (Journal of Chemical Education, 77, 222-226, 2000).
20. M. MAYOR, J.-M. LEHN, *Chemiker als Architekten, wie man mit Molekülen in der Nanowelt baut* (Kultur und Technik 1, 16-21, 2000).
21. J.-M. LEHN, *Chimica Sopramolecolare* (in *Enciclopedia del Novecento*, Vol. X, 242-271, 1999).

BREVETS

- J.-M. LEHN, I. HUC, *Method for selectively producing molecular or supramolecular entities*, US patent application n° 09/034301, Rhodia Chimie, Aventis, 4.3.1998.
- J.-M. LEHN, O. RAMSTRÖM, *Generation and screening of a dynamic combinatorial library*, European patent application n° 00104236.5, 1.3.2000.

HABILITATIONS À DIRIGER DES RECHERCHES

— P. BAXTER, *Formation d'architectures moléculaires complexes et de nanostructures par auto-assemblage à l'aide d'ions métalliques*, — Université Louis Pasteur, Strasbourg, 12 avril 2000.

— S. BALABAN, *Synthèse, Propriétés et auto-assemblage de chromophores*, Université Louis Pasteur, Strasbourg, 28 avril 2000.

CONFÉRENCES PRÉSENTÉES SUR INVITATION

Professeur Jean-Marie LEHN

— Conférence Società Chimica Italiana/Société Française de Chimie 1999, Université de Parme, 21 juin 1999, *Towards Adaptive Chemistry, the Supramolecular Way*.

— Dialogue de Scientifiques, Ambassade de France, Université de Florence, 21 juin 1999, *De la Matière à la Vie : La Chimie ?!*

— Conférence Società Chimica Italiana/Société Française de Chimie 1999, Congrès Scienza e Tecnologia per il Rinnovamento Industriale, Université de Naples, 22 juin 1999, *Supramolecular Chemistry: From Molecular Recognition Towards Self-Organization*.

— International School of Atomic and Molecular Spectroscopy. 16th Course : Advances in Energy Transfer Processes, Erice, 23-24 juin 1999, *Photonic Molecular and Supramolecular Devices*.

— Conférence Società Chimica Italiana/Société Française de Chimie 1999, Université de Palerme, 25 juin 1999, *Supramolecular Chemistry : Scope and Perspectives*.

— 13th International Symposium on Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds, Lipari, 27-30 juin 1999, *Self-Assembly of Inorganic Architectures for Photochemical Devices*.

— Conférence Società Chimica Italiana/Société Française de Chimie 1999, Université de Bari, 2 juillet 1999, *Supramolecular Chemistry: From Molecular Recognition Towards Self-Organization*.

— XXIVth International Symposium on Macrocyclic Chemistry (ISMC'99), Barcelona, 18-23 juillet 1999, *Self-organization of Closed Supramolecular Architectures*.

— 14th International Conference on the Chemistry of the Organic Solid State (ICCOSS XIV), Cambridge, UK, 25-30 juillet 1999, *From Molecular Recognition Towards Self-Assembly*.

— 7th European Symposium on Organic Reactivity (ESOR), University of Ulm, 25 août 1999, *Towards Programmed Supramolecular Materials*.

- Europäisches Forum Alpbach, “Alpbacher Technologieggespräche 1999”, Alpbach, 27 août 1999, *From Matter to Life : Chemistry ?!*
- Chemometrics V, The International Chemometric Conference, Brno, 30 août 1999, *Supramolecular Chemistry — Towards Programmed Chemical Systems*.
- XVth Symposium on Bioelectrochemistry and Bioenergetics, Strasbourg, 26 septembre 1999, *Towards Electronic and Ionic Molecular and Supramolecular Electronic Devices*.
- Symposium Life Sciences and Materials. Successful marriage or divorce ?, San Giuliano Terme, Pisa, 6-9 octobre 1999, *Towards Adaptive Materials*.
- Oxford University, Chemistry Department : — 13 octobre 1999, *Supramolecular Chemistry : Molecular Recognition Processes* ; — 15 octobre 1999, *Catalysis and Transport Processes*.
- 21st Century, Yokohama, 29 octobre 1999, *Towards Supramolecular Adaptive Materials*.
- POSTECH: Pohang University of Science and Technology, Pohang, Awon Lectures: 1^{er} novembre 1999 : *Advances in Supramolecular Chemistry: 1) Molecular and Supramolecular Devices* ; 2 novembre 1999 : *Advances in Supramolecular Chemistry* ; 2) *Towards Self-Organization and Adaptive Chemistry* ; 3) *From Matter to Life : Chemistry ?!*
- Kyungpook National University, Taegu, 4 novembre 1999, *Supramolecular Chemistry – Concepts and Perspectives*.
- Séminaires de chimie ECPM-IPCMS : « Les Mercredis de Cronenbourg » , Strasbourg, 17 novembre 1999, *De la Reconnaissance Moléculaire vers l'Auto-organisation*.
- Colloque Le double lien, Primo LEVI : Science, Littérature et Savoir d’Aujourd’hui, Strasbourg, 18-19 novembre 1999.
- Mini-symposium « 30 ans de 3^e Cycle » , Université de Neuchâtel, 25 novembre 1999, *Perspectives en Chimie Supramoléculaire. Vers des Systèmes Adaptatifs*.
- Séance académique, 125^e anniversaire de la Faculté des Sciences Appliquées, Université Libre de Bruxelles, 26 novembre 1999, *Chimie Supramoléculaire : Perspectives et Applications*.
- Lycée Mariette, Boulogne-sur-Mer, 29 novembre 1999, *De la Matière à la Vie : La Chimie ?!*.
- Année Internationale de la Chimie, Grand Palais, Lille, 29-30 novembre 1999, *De la Matière à la Vie : La Chimie ?!*.
- Second COST D11 Symposium, Strasbourg, 10-12 décembre 1999, *Recent Advances in Supramolecular Chemistry*.
- Indian Science Congress, Millenium Lecture, Pune, 3 janvier 2000, *From Matter to Life : Chemistry ?!*.

- National Chemical Laboratory (NCL) Golden Jubilee Celebrations, Pune, 4 janvier 2000, *Supramolecular Chemistry : Concepts and Perspectives*.
- TATA Institute of Fundamental Research (TIFR), Mumbai, 5 janvier 2000, *Supramolecular Chemistry : Concepts and Perspectives*.
- Indian Institute of Technology (IIT), Delhi, 10 janvier 2000, *Supramolecular Chemistry : Concepts and Perspectives*.
- Istituto Guido Donegani, Novara, 28 janvier 2000, *Perspectives in Supramolecular Chemistry : From Molecular Recognition Towards Self-Organization*.
- Symposium « Nanostructured Materials », Pirelli-Università di Milano « Bicocca », 31 janvier 2000, *New Materials Based on Supramolecular Architectures*.
- Inauguration du Centre Aventis, 8 février 2000, *Science et Société — Quelques Réflexions*.
- Lycée Polyvalent Hôtelier Alexandre Dumas, Illkirch, 9 février 2000, *De la Matière à la Vie*.
- 17^e Congrès National de la Société Portugaise de Chimie, Lisbonne, 1-3 mars 2000, *Towards Programmed Supramolecular Materials*.
- Conférence-Débat, Institut Franco-Portugais, Lisbonne, 3 mars 2000, *Science et Société : Quelques Réflexions*.
- Intervention à la réunion « European Science Beyond 2000 », Ministère de la Science et de la Technologie du Portugal, Lisbonne, 7 mars 2000.
- Académie Nationale de Chirurgie Dentaire, Paris, 20 mars 2000, *La Chimie Supramoléculaire : Quelques Apports et Perspectives pour la Santé*.
- 25^e Anniversaire de la Faculté de Chimie, Université du Pays Basque, San Sebastian, 5 avril 2000, *Supramolecular Chemistry : Concepts and Perspectives*.
- EUROPT(R)ODE V, OPT(R)ODE 2000, 5th European Conference on Optical Chemical Sensors and Biosensors, Lyon-Villeurbanne, 16-19 avril 2000, *From Molecular Recognition towards Optical Sensing*.
- Scientific Colloquia for 2000 of the Joint Research Centre, European Commission, Ispra, 4 mai 2000, *Supramolecular Chemistry — Concepts and Perspectives*.
- Folgaria 2000, VII Joint Meeting on Heterocyclic Chemistry : The Millenium Meeting, Folgaria, 3-7 mai 2000, *Programmed Chemical Systems : Molecular and Supramolecular Self-Organization of Polyheterocyclic Ligands*.
- Oxford University, Chemistry Department : — 23 mai 2000, *Supramolecular Chemistry : Molecular Recognition Processes* ; — 25 mai 2000, Newton Abraham Lecture 2000 : *Supramolecular Chemistry : From Molecular Recognition Towards Self-Organisation*.
- Fifth Bill Carruthers' Lecture, University of Exeter, School of Chemistry, 26 mai 2000, *Supramolecular Chemistry : From Molecular Recognition Towards Self-Organisation*.

— MeRinOS Symposium, Université de Namur, 29 mai 2000, *Supramolecular Synthesis by Self-Assembling*.

— DSM Research 60th Anniversary, DSM Prize for Chemistry and Technology Ceremony, Vaalsbroek, 30 mai 2000, *Supramolecular Perspectives for Materials Science*.

— Kemisk Institut, Aarhus University, 13 juin 2000, *Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives*.

— Danish Chemical Society Meeting, University of Copenhagen, 15 juin 2000, *Supramolecular Chemistry : From Molecular Recognition Towards Self-Organization*.

— Symposium Frontiers in Chemistry Year 2000, Celebration of the 150 years Anniversary of the Faculty of Natural Sciences, University of Copenhagen, 16 juin 2000, *Towards Adaptive Chemistry — The Spramolecular Way*.

— Fachbereich Chemie, Universität Hamburg, 19 juin 2000, *Supramolekulare Chemie : Von Molekularer Erkennung zur Selbstorganisation*.

— Hamburg Lecture, Stadt und Universität Hamburg, 19 juin 2000, *Von der Materie zum Leben : Chemie ?! Wissenschaft, Industrie und Staat in der Verantwortung*.

— 50th Meeting of Nobel Prize Winners in Lindau, 29 juin 2000, *From Supramolecular Chemistry towards Adaptive Chemistry*.

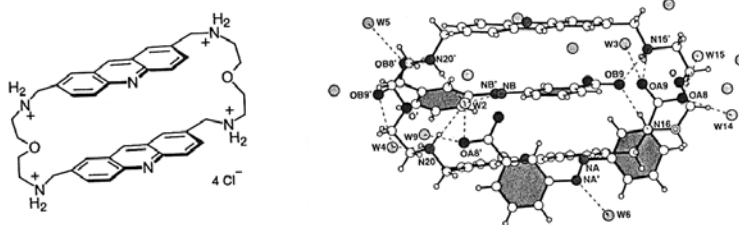
— Special Topic Symposium 2000, Nanosructuring : Self-Assembly vs. Local Manufacturing Techniques, Munich, 30 juin 2000, *Controlled Generation of Supramolecular Architectures through Self-Organization*.

B) LABORATOIRE DE CHIMIE DES INTERACTIONS MOLÉCULAIRES
UPR 285 DU CNRS
COLLÈGE DE FRANCE

I. — Récepteurs moléculaires — Reconnaissance moléculaire

1) Récepteurs moléculaires de type cyclo-bisintercalant. Interaction avec les acides nucléiques

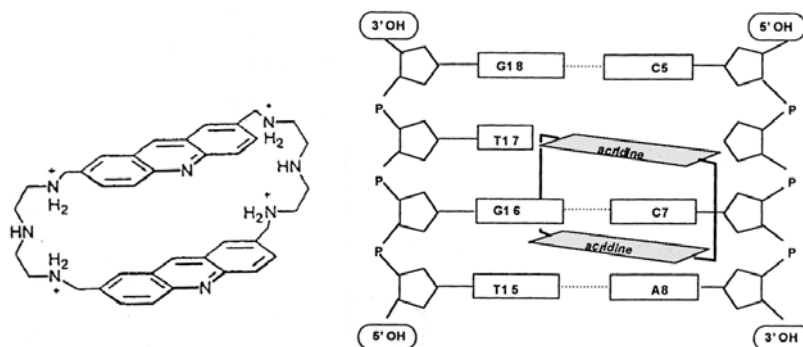
La formation de complexes 1:1 entre une acridine monomère ou une cyclobis-acridine d'une part et des azobenzène-dicarboxylates d'autre part, a été mise en évidence. Les constantes de stabilité mesurées montrent que les complexes macrocycliques sont beaucoup plus stables et qu'ils présentent une reconnaissance moléculaire très marquée en fonction à la fois du type de substitution et de la configuration *cis*, *trans* du substrat azobène. La structure cristalline de l'espèce supramoléculaire formée entre le *trans*-azobenzène-3,3'-dicarboxylate et la cyclobisacridine a été déterminée ; elle confirme l'inclusion du substrat dans le récepteur par intercalation et permet d'analyser le mode d'interaction (22).



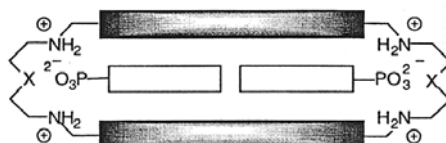
Les cyclo-bisintercalants, et en particulier la cyclobisacridine CBA, présentent une variété de propriétés bioorganiques et biologiques intéressantes.

La reconnaissance de sites abasiques de l'ADN par CBA a été étudiée à l'aide d'oligonucléotides de synthèse. L'utilisation d'un duplex marqué au ³²P comportant un site apurinique en milieu de séquence révèle que CBA incise le duplex au niveau de la lésion. La spécificité de l'interaction avec des oligonucléotides comportant un analogue stable, tétrahydrofuranyle, du site abasique a été montrée par une série de mesures : accroissement de la température de dénaturation d'un duplex undécamère d'une valeur $\Delta t_m = 14^\circ\text{C}$ par formation d'un complexe 1/1, alors qu'aucun effet n'est décelé avec le duplex parent non modifié, déplacement d'une sonde nitroxyde spécifique des sites abasiques, photocoupage d'un duplex (23-mère) au niveau de la lésion et au niveau des deux brins, en présence de CBA (23, 24).

La structure de l'espèce supramoléculaire formée par CBA avec les sites abasiques a été étudiée par RMN et par modélisation moléculaire (25).

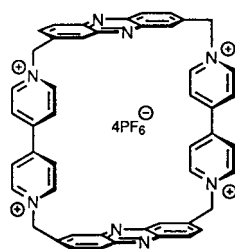


Des études spectrophotométriques et de spectrométrie de masse ont permis de mettre en évidence la reconnaissance moléculaire de paires de nucléotides par un cyc-bis intercalant (26).

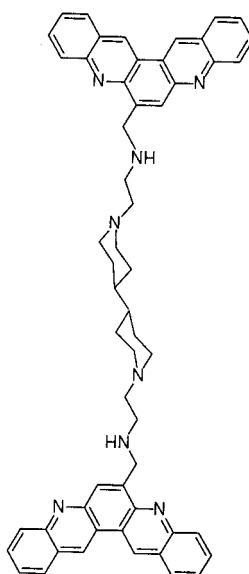


Les cyclo-bisintercalants sont aussi susceptibles d'agir comme inhibiteurs de la fixation de protéines sur les acides nucléiques, une propriété intéressante du fait de la possibilité ainsi offerte d'interférer avec la régulation de l'expression génétique. De fait, CBA déplace de façon compétitive une protéine se fixant sur un acide nucléique en simple brin (27).

Des intercalants tetracationiques contenant des sous-unités phénazine et viologène, effectuent la photocoupeure de l'ADN (28).



Un composé dimérique contenant deux groupes dibenzophénanthroline a été synthétisé. Il induit une stabilisation très marquée des triples hélices, supérieure à celle observée précédemment avec des dérivés monomériques (N. LE BLAVANT, M.-P. TEULADE-FICHO).)



L'activité type nucléase des ortho-quinacridines en présence de cuivre a été appliquée à un site triple hélice formé à partir d'une séquence du virus HIV. Une coupure spécifique à la jonction duplex/triplex est observée. Une activité de photocoupeure de ces composés a également été mise en évidence sur la même cible d'ADN. Le mécanisme de coupure qui pourrait faire appel à un transfert d'électron

à longue distance est actuellement à l'étude (M.-P. TEULADE-FICHOU en collaboration avec le laboratoire de Biophysique du Muséum National d'Histoire Naturelle).

Des dérivés dibenzophénantrolines disubstitués se sont montrés d'excellents ligands de superstructures d'ADN à quatre brins (G-quartets). La stabilisation de telles structures à l'extrémité des chromosomes présente un intérêt particulier dans la mesure où elle devrait empêcher la fixation de l'enzyme télomérase, elle-même impliquée dans la survie des cellules cancéreuse. Les ligands de G-quartets pourraient donc constituer de nouveaux agents anticancéreux. Afin de débiter une étude structure/activité la synthèse de dérivés possédant différentes longueurs de chaînes a été effectuée (C. HOUNSOU, M.-P. TEULADE-FICHOU).

2) Réactivité et Catalyse supramoléculaires

L'étude de la formation de complexes de type phosphine-rhodium avec les ligands macrocycliques portant deux groupes $-PPh_2$ a été poursuivie. Des espèces définies ont pu être caractérisées spectroscopiquement. Cependant, les divers essais d'utilisation de ces complexes en catalyse homogène sélective d'hydrogénation sont restés sans succès pour l'instant (Th. PARIS, R. MERIC, J.-P. VIGNERON).

La synthèse de substrats azobenzène dicarboxylates a été reprise dans le but de compléter l'étude de la catalyse thermique et photochimique de leur isomérisation *cis*, *trans* (M. DHAENENS, J.-P. VIGNERON).

3) Récepteurs polycationiques et transfert de gènes

Les travaux destinés à améliorer les performances du réactif BGTC, mis au point les années précédentes, ont été poursuivis dans plusieurs directions (S. ROQUIER, J.-P. VIGNERON) :

- synthèses de nouvelles molécules de type cholestérol-guanidinium ;
- synthèse d'adjuvants destinés à faciliter la sortie des lipoplexes ADN/lipides des endosomes dans lesquels ils se trouvent après leur entrée dans la cellule par endocytose ;
- synthèse de molécules destinées au ciblage cellulaire ; elles comprennent une partie cholestérol et une tête polaire constituée par un sucre reconnu spécifiquement par des récepteurs de certaines cellules.

Par ailleurs, pour améliorer le passage de la membrane nucléaire dont dépend fortement l'efficacité des transfections, nous pensons profiter de l'activation, par des ligands spécifiques variés, de récepteurs nucléaires possédant leurs propres signaux de localisation nucléaire. Dans ce but plusieurs nouveaux agents transfectants dérivés de stéroïdes ont été préparés (M. PATEL, J.-P. VIGNERON).

Des dérivés guanidinium de saccharides sont aussi en préparation (P. BELMONT, J.-P. VIGNERON).

L'évaluation biologique *in vitro* et *in vivo* de toutes ces molécules se fait en collaboration avec l'équipe de P. Lehn (Hôpital Robert Debré, Paris) et un groupe de recherche d'Aventis.

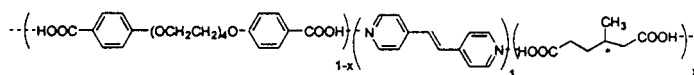
Un article faisant le point sur l'utilisation des lipides guanidinium-cholestérol comme agents non-viraux de transfection a été publié (29) et une présentation des résultats de chimie supramoléculaire bioorganique sur la reconnaissance d'acides nucléiques et les vecteurs de transfert de gènes a été faite (30).

II. — Phase organisées supramoléculaires

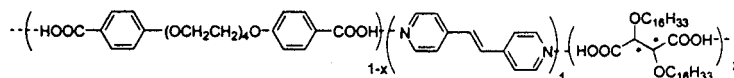
1) Polymères supramoléculaires

Les mélanges ternaires d'une bispyridine avec deux types d'acides dicarboxyliques, dont l'un est chiral, forment des associations montrant des propriétés mésomorphes. Ces espèces représentent des cristaux liquides constitués par des copolymères aléatoires supramoléculaires (31).

Polymer series 1: $x: 0, 0.025, 0.05, 0.075, 0.10, 0.125$



Polymer series 2: $x: 0, 0.025, 0.05, 0.075$

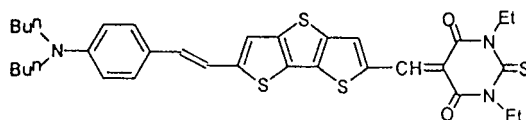


2) Membranes et vésicules à reconnaissance moléculaire

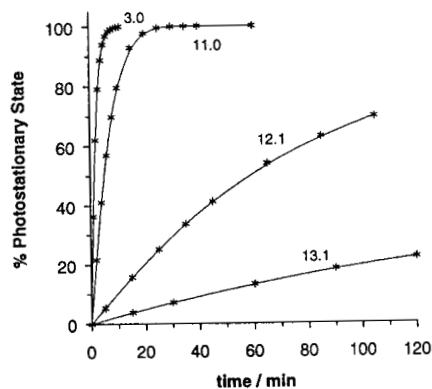
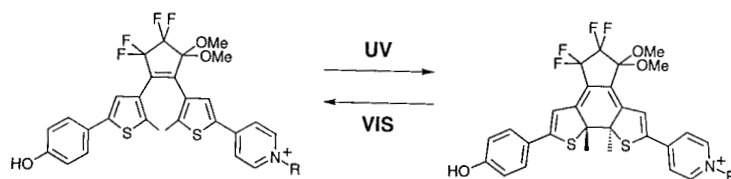
L'interaction sélective entre des vésicules géantes et des petites vésicules contenant des lipides membranaires à têtes de reconnaissance complémentaires (de type barbiturique, BAR, et triaminopyrimidine, TAP) a été mise en évidence par marquage à l'aide de sondes fluorescentes (V. MARCHI-ARTZNER). De façon générale, l'introduction de groupes complémentaires de type BAR/TAP sur des objets nanométriques, devrait permettre l'obtention d'agencements définis par mise en oeuvre d'interactions sélectives de reconnaissance moléculaire. Des travaux dans ce sens ont été entrepris en vue d'étudier notamment des nanoparticules et des vésicules combinatoires (J. BRIENNE, V. MARCHI-ARTZNER).

III. — Photochromes — Dispositifs Photoniques Moléculaires

Des chromophores contenant une unité dithiénylophène comme relais électronique portant des groupes donneur/accepteur, présentent un solvatochromisme marqué et d'intéressantes propriétés optiques non-linéaires (32).

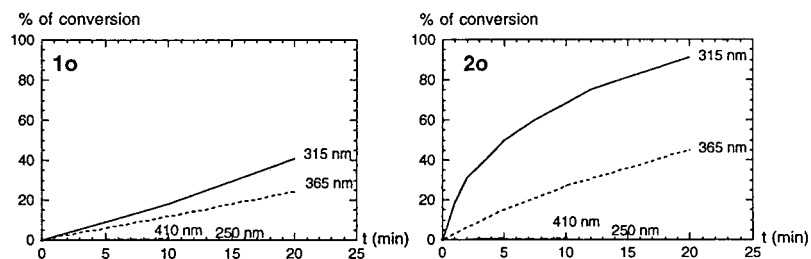
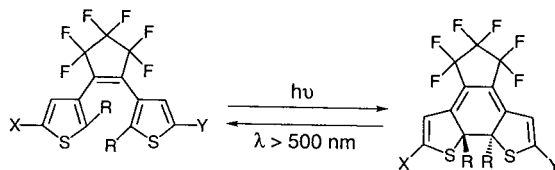


L'interconversion entre les deux formes, ouverte et fermée, des systèmes photochromiques de type dithiénylène, permet de mettre en œuvre une modulation photochimique de l'acidité de groupes ionisables. Inversement, la vitesse de photocyclisation est fortement influencée par le pH (voir courbes ci-dessous). De tels systèmes présentent des caractéristiques d'un commutateur protonique actionné par la lumière (33).



La synthèse d'unités photochromes de base a été poursuivie (V. BLOY).

Des complexes métalliques d'une unité photochrome dérivé du dithiénylène présentent d'intéressantes propriétés de commutation optique de la fluorescence, rendant en principe possible une lecture non-destructive d'information (34).



Des mélanges de photochromes de type dithiénylène permettent l'obtention de différentes couleurs. Comme les vitesses d'interconversion photochimique dépendent fortement du composé et de la longueur d'onde d'irradiation, on peut produire de multiples variations de couleur en fonction du temps en une sorte de génération de couleur dynamique combinatoire. De telles propriétés ne sont pas sans présenter un intérêt artistique (35) !

PUBLICATIONS

22. P. CUDIC, J.-P. VIGNERON, J.-M. LEHN, M. CESARIO, T. PRANGE, *Molecular recognition of azobenzene dicarboxylates by acridine-based receptor molecules ; crystal structure of the supramolecular inclusion complex of trans-3,3'-azobenzene dicarboxylate with a cyclo-bis-intercaland receptor* (Eur. J. Org. Chem., 2479-2484, 1999).

23. M.-P. TEULADE-FICHO, J.-P. VIGNERON, J.-M. LEHN, N. BERTHET, J. MICHON, J. GARCIA, M. JOURDAN, J. LHOMME, *Specific recognition and stabilization of abasic site containing DNA duplex by a macrocyclic bisacridine* (Nucleosides & Nucleotides, 1351-1353, 1999).

24. N. BERTHET, J. MICHON, J. LHOMME, M.-P. TEULADE-FICHO, J.-P. VIGNERON, J.-M. LEHN, *Recognition of abasic sites in DNA by a cyclobisacridine molecule* (Chem. Eur. J., 5, 3625-3630, 1999).

25. M. JOURDAN, J. GARCIA, J. LHOMME, M.-P. TEULADE-FICHO, J.-P. VIGNERON, J.-M. LEHN, *Threading Bis-intercalation of a Macrocyclic Bisacridine at Abasic Sites in DNA : Nuclear Magnetic Resonance and Molecular Modeling Study* (Biochemistry, 38, 14205-14213, 1999).

26. O. BAUDOIN, F. GONNET, M.-P. TEULADE-FICHO, J.-P. VIGNERON, J.-C. TABET, J.-M. LEHN, *Molecular recognition of nucleotide pairs by a cyclo-bisintercaland type receptor molecule : A spectrophotometric and electrospray mass spectrometry study* (Chem. Eur. J., 5, 2762-2771, 1999).

27. M.-P. TEULADE-FICHO, M. FAUQUET, O. BAUDOIN, J.-P. VIGNERON et J.-M. LEHN, *DNA double helix destabilizing properties of cyclobisintercaland compounds and competition with a single strand binding protein* (Bioorganic & Medicinal Chemistry, 8, 215, 2000).

28. LORENTE, M. FERNÁNDEZ-SAIZ, F. HERRAIZ, J.-M. LEHN, J.-P. VIGNERON, *Photocleavage of DNA by tetracationic intercalands containing phenazine and viologen subunits* (Tet. Letters, 40, 5901-5904, 1999).

29. VIVIEN, N. OUDRHIRI, J.-P. VIGNERON, M. HAUCHECORNE, R. RAMASAWMY, S. ROQUIER, R. TOURY, S. FABREGA, J. NAVARRO, J.-M. LEHN, P. LEHN, *Vecteurs synthétiques pour le transfert de gènes : état actuel et perspectives* (Annales de l'Institut Pasteur / actualités, 10, 301-312, 1999).

30. J.-P. VIGNERON, *Supramolecular Bioorganic Chemistry : Nucleic Acids Recognition and Synthetic Vectors for Gene Transfer* (Molecules, 4, 180-204, 1999).

31. C. HE, C.-M. LEE, A.C. GRIFFIN, L. BOUTELLER, N. LACOUDRE, S. BOILEAU, C. FOUQUEY, J.-M. LEHN, *Chirality in some liquid crystalline association chain polymers* (Mol. Cryst. Liq. Cryst. 332, 251-258, 1999).
32. O.-K. KIM, A. FORT, M. BARZOUKAS, M. BLANCHARD-DESCE, J.-M. LEHN, *Nonlinear optical chromophores containing dithienothiophene as a new type of electron relay* (J. Mater. Chem., 9, 2227-2232, 1999).
33. S.H. KAWAI, S.L. GILAT, J.-M. LEHN, *Photochemical pK_a -modulation and gated photochromic properties of a novel diarylethene switch* (Eur. J. Org. Chem., 2359-2366, 1999).
34. FERNANDEZ-ACEBES, J.-M. LEHN, *Optical Switching and Fluorescence Modulation Properties of Photochromic Metal Complexes Derived from Dithienylethene Ligands* (Chem. Eur. J., 5, 3285-3292, 1999).
35. FERNANDEZ-ACEBES, J.-M. LEHN, *Combinatorial Color Generation with Mixtures of Dithienyl Photochromes* (Adv. Mater. 11, 910-913, 1999).
36. J. JACQUES, *Auguste Laurent (1807-1853), collaborateur de l'Encyclopédie nouvelle (1836-1841)* (C. R. Acad. Sci. Paris, 324, série II b, 1997, p. 197).
37. J. JACQUES, *L'installation d'Auguste Laurent (1807-1853) à la Faculté des sciences de Bordeaux* (C. R. Acad. Sci. Paris, 324, série II b, 1997, p. 275).
38. J. JACQUES, *Autoportrait de Pierre-Louis Dulong (1785-1938) en jeune homme* (C.R. Acad. Sci. Paris, 324, série II b, 1997, p. 781).
39. J. JACQUES, *Explosions historiques* (C.R. Acad. Sci. Paris, 325, série II b, 1997, p. 99).
40. G. BRAM, J. JACQUES, *Georges Urbain (1872-1938) et l'unification des théories chimiques* (C.R. Acad. Sci. Paris, 325, série II b, 1997, p.).
41. J. JACQUES, *Le vrai faux problème de l'« égalité » des quatre valences du carbone* (C.R. Acad. Sci. Paris, 1, série II c, 1998, p. 69).
42. E. HEILBRONNER et J. JACQUES, *Paul Havrez (1838-1875) et sa formule du benzène* (C.R. Acad. Sci. Paris, 1, série II c, 1998, p. 587).
43. E. HEILBRONNER et J. JACQUES, *Paul Havrez und seine Benzolformel* (Chemie in unserer Zeit, 1998, Nr 5, p. 256).
44. J. JACQUES, *À propos de la réaction de Borodine-Hunsdiecker* (C.R. Acad. Sci. Paris, 2, série II c, 1999, p. 181).
45. J. JACQUES, *Grégoire Wyruboff (1843-1913) et la chimie positive* (C.R. Acad. Sci. Paris, 2, série II c, 1999, p. 467).
46. MARIE MEURDRAC, *La chimie charitable et facile en faveur des dames* (1666), nouvelle édition présentée et annotée par J. JACQUES, (CNRS Ed., Paris 1999).
47. J. JACQUES, *Un chimiste au passé simple* (Ed. Odile Jacob, Paris, 2000).

HABILITATION À DIRIGER DES RECHERCHES

— Marie-Paule TEULADE-FICHOU, *Reconnaissance moléculaire de structures d'ADN*, Université Pierre et Marie Curie, 26 juin 2000.

CONFÉRENCES PRÉSENTÉES SUR INVITATION

Professeur Jean-Marie LEHN

— Les conférences présentées (voir ci-dessus) ont porté à la fois sur les travaux réalisés au Collège de France et à l'Université Louis Pasteur.

Docteur Marie-Paule TEULADE-FICHOU, CR1 CNRS

— Séminaire du Laboratoire de Physicochimie Biomoléculaire et Cellulaire (LPBC), Université Denis Diderot, Paris, 22 novembre 1999, *Reconnaissance de séquences non appariées d'acides nucléiques par des macrocycles cyclobisintercalants*.

AFFECTATIONS ET ACTIVITÉS PROFESSIONNELLES
DES CHERCHEURS AYANT QUITTÉ LES LABORATOIRES EN 1999-2000

— Silviu BALABAN, chercheur, antenne du Laboratoire à l'Institut de Nanotechnologie de Karlsruhe. Allemagne.

— Louis CUCCIA, chercheur post-docteur, Ottawa, Ontario, Canada.

— Kevin GARDINIER, chercheur, Eli Lilly, Indianapolis, Indiana, USA.

— Ivan HUC, chercheur, Institut Européen de Chimie et Biologie, Bordeaux.

— Michael KRISCHE, chercheur, Université Austin, Texas, USA.

— Marcel MAYOR, chercheur, antenne du Laboratoire à l'Institut de Nanotechnologie de Karlsruhe, Allemagne.

— Michael PFAMMATTER, chercheur, Hoffmann-La-Roche, Bâle, Suisse.

— Roberto THAN, consultant, MacKenzie, Düsseldorf, Allemagne.

DISTINCTIONS - PRIX - NOMINATIONS

Jean-Marie LEHN a été nommé Newton-Abraham Professor à l'Université d'Oxford (1999-2000), ainsi que membre du Conseil National de la Science, du Visiting Committee du Commissariat à l'Energie Atomique, du Conseil des Ecoles Polytechniques Fédérales de Suisse et de l'Institute of Physics de Grande Bretagne. Il a été nommé Docteur Honoris Causa de l'Université Libre de Bruxelles.

Ivan HUC a reçu la Médaille de Bronze du CNRS.