

Chimie des interactions moléculaires

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

Le cours de l'année 2000-2001 a porté sur « Processus d'autoassemblage supramoléculaire - Principes ». Une partie de l'enseignement a été effectuée hors Paris à l'Université Louis Pasteur à Strasbourg (3 h) et à l'Université La Sapienza à Rome (5 h).

Du moléculaire au supramoléculaire et aux assemblées polymoléculaires, du non-vivant au vivant et au pensant, le chemin mène vers un accroissement de complexité. Les phénomènes d'autoassemblage et d'autoorganisation de la matière s'insèrent à tous les niveaux par-delà la matière condensée.

Du simple au complexe, l'organisation de la matière s'effectue à travers les interactions entre objets moléculaires. L'autoassemblage en une architecture supramoléculaire donnée se fait sur la base de l'information stockée au niveau moléculaire et de son traitement par des algorithmes définis par les interactions mises en jeu telles qu'elles s'expriment dans la reconnaissance moléculaire. Le processus s'apparente ainsi à un *système programmé*, à un assemblage spontané mais dirigé, s'effectuant suivant un certain programme et dont le produit est une entité matérielle ayant des propriétés structurales et fonctionnelles données. Il crée de l'ordre, de la négentropie.

Le but de la chimie des processus d'autoorganisation est de les comprendre, de progressivement les contrôler afin de les mettre en œuvre pour la génération d'entités matérielles de plus en plus complexes, par une manipulation adéquate des phénomènes de reconnaissance moléculaire. Il s'agit de contrôler la structure et la dynamique de systèmes complexes, leur thermodynamique et leur cinétique au moyen des processus de reconnaissance moléculaire.

Trois types de processus peuvent être distingués :

- L'utilisation d'un support, où l'assemblage se fait autour d'un site unique ;
- l'autoassemblage conduisant à la formation d'assemblées polymoléculaires ;
- l'autoorganisation ou l'autoassemblage s'accompagne de la génération d'une structure bien définie, organisée, éventuellement avec coopérativité positive.

Les *systèmes biologiques* sont par essence autoorganisés et de nombreux exemples peuvent servir d'illustration à divers degrés de complexité :

- formation de la double hélice de l'ADN par appariement de deux brins complémentaires ;
- formation de la triple hélice du collagène ;
- édifices multiprotéiques : pyruvate déshydrogénase, actine, tubuline, etc ;
- assemblage de virus (TMV, AAV, TBSV) ;
- assemblage séquentiel des divers éléments du bactériophage T4, etc.

Une caractéristique importante est l'apparition d'une propriété fondamentale, la coopérativité positive dans l'édification de l'ensemble à partir de ses composants au cours des diverses étapes.

L'autoassemblage peut se faire en une seule étape ou être séquentiel, passant par plusieurs stages en un processus hiérarchisé.

Mise en œuvre

Les processus d'autoorganisation présentent trois étapes principales : 1) la reconnaissance entre les composants, conduisant à la sélection des composants corrects et à leur association spécifique ; 2) la croissance par addition progressive de nouveaux composants ; 3) la terminaison quand la structure finale est obtenue ; elle peut être sous contrôle intrinsèque (entités closes, accumulation de tensions) ou extrinsèque (mécanisme de vernier, cœur assembleur...).

Les entités formées peuvent être soit des espèces discrètes, fermées sur elles-mêmes ou des assemblées polymoléculaires, monodimensionnelles (chaînes, polymères supramoléculaires), bidimensionnelles (films, couches, membranes) ou tridimensionnelles (cristaux, ingénierie de l'état solide).

Le contrôle de l'organisation peut être thermodynamique ou cinétique. Elle peut s'effectuer :

- autour d'un site unique, avec effet de support, autour d'une espèce qui peut ou non être présente dans l'entité finale (chaperon) ;
- à partir de sites multiples.

Elle présente des caractéristiques remarquables :

- la réversibilité, qui permet d'explorer l'hypersurface structure/énergie et de corriger les erreurs ; la présence d'éventuels « défauts de Boltzmann » proches en énergie peut aussi avoir un intérêt du fait de la diversité qu'elle introduit ;
- la coopérativité dans la progression vers la structure finale ;
- une séquence d'assemblage, avec une succession de stades hiérarchisés.

L'autoassemblage peut être de 3 types :

1) *moléculaire*, consistant en la formation d'une structure finale covalente par des réactions covalentes réversibles mettant en œuvre plusieurs composants se combinant en une molécule résultante thermodynamiquement la plus stable (par ex. la formation des macrocycles tétrapyrroliques) ; ces processus sont aussi reliés à la chimie combinatoire dynamique ;

2) *fournissant une assistance supramoléculaire à la synthèse ;*

3) *supramoléculaire*, aboutissant à l'édification d'une architecture à partir de composants liés par des interactions non-covalentes. Les effets de support peuvent donner accès à des structures très difficiles à obtenir autrement par assemblage autour d'un site central (par ex. catenanes, nœuds moléculaires...).

Autoorganisation Supramoléculaire

L'autoorganisation d'architectures supramoléculaires peut s'effectuer au moyen de diverses interactions non-covalentes :

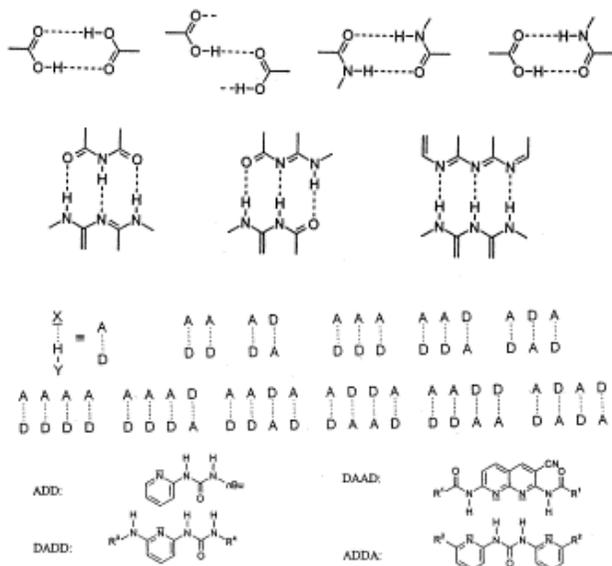
- liaisons hydrogène, neutres ($X-H \cdots Y$) ou chargées ($X^+-H \cdots Y^-$; $H^+-H \cdots Y^-$) ;
- électrostatiques, entre charges, charges et dipôles, dipole-dipole, etc.
- donneur-accepteur ;
- Van der Waals ;
- coordination d'ions métalliques ;
- effets extrinsèques, solvophobes (hydrophobes).

La connexion des composants par ces interactions représente une sorte de *synthèse supramoléculaire*.

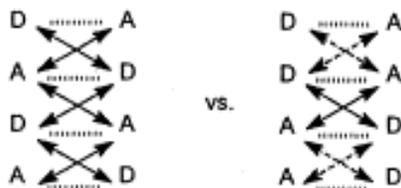
Ces interactions sont par nature réversibles et leur disposition définit les unités de reconnaissance, dont dépend la robustesse des instructions contrôlant le déroulement d'un processus d'autoassemblage donné.

Autoassemblage par liaisons hydrogène

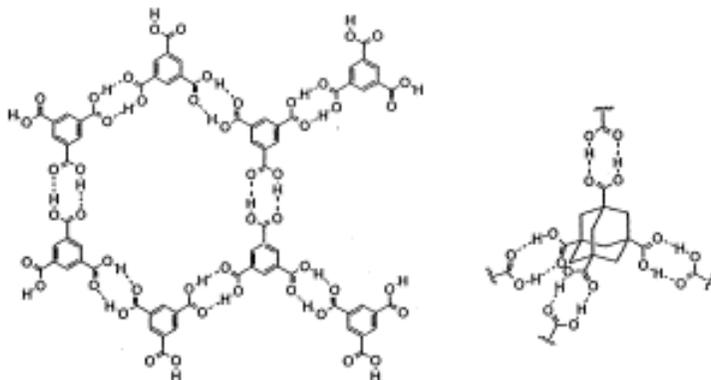
Le nombre, la séquence et la disposition de sites donneur D ou accepteurs A de liaisons hydrogène définissent les processus de reconnaissance moléculaire. Leur mise en œuvre permet en principe la génération d'architectures supramoléculaires déterminées. Ci-après quelques synthons supramoléculaires à base de liaisons hydrogène :



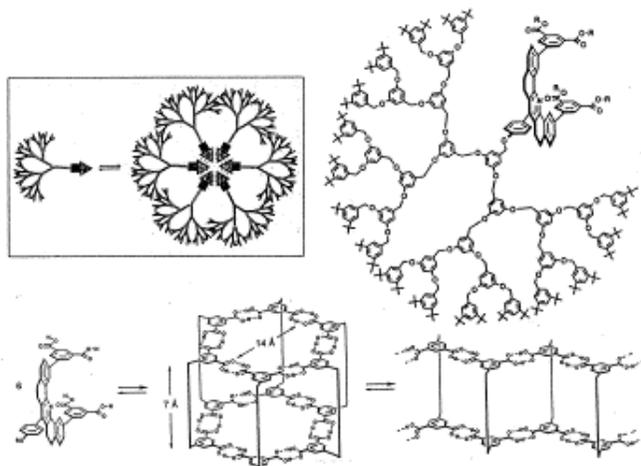
Les liaisons hydrogène directs (pointillés) sont accompagnées d'interaction secondaires attractives (flèche tiretée) ou répulsives (flèche continue) qui influencent notablement la stabilité d'une interaction, en fonction de la séquence de sites D et A.



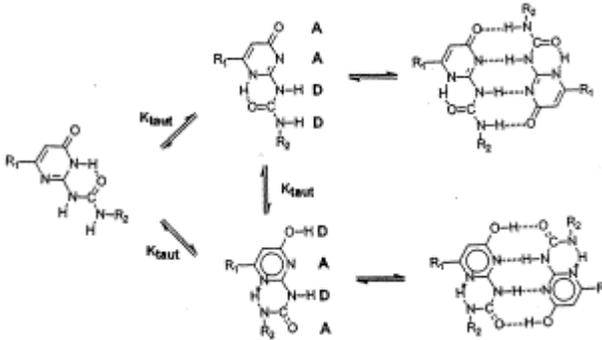
La dimérisation du groupe acide carboxylique conduit à la formation d'assemblages divers dépendant en particulier de la structure du squelette central.



La possibilité de ménager des cavités permet l'inclusion de substrats. L'auto-assemblage de dendrimères supramoléculaires a ainsi pu être réalisé.

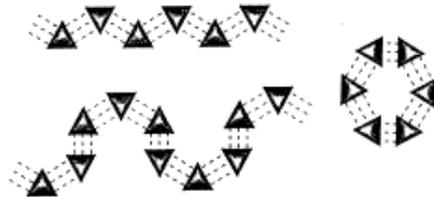


Les unités hétérocycliques donnent accès à des séquences variées de sites D, A et à de multiples unités de reconnaissance (cf. les nucléobases). Les processus de tautomérie conduisent à la génération dynamique d'autres unités par modification de la séquence des sites D, A et conduit à des associations différentes.

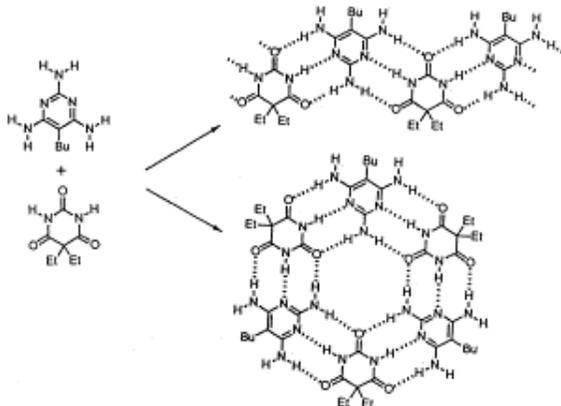


Groupes de reconnaissance Janus à deux faces

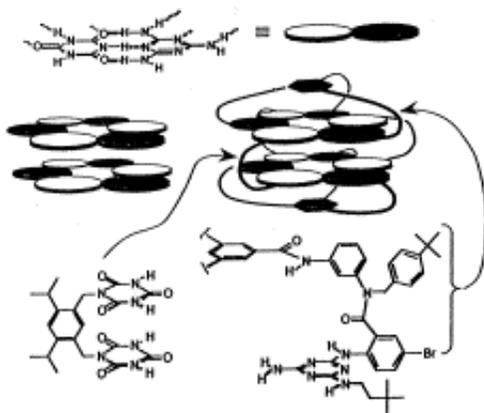
Les groupes de reconnaissance à deux faces, dénommés groupes Janus, permettent l'assemblage bidirectionnel. C'est notamment le cas pour les unités barbiturates (BAR) et triamino-pyrimidine (TAP) ou triazine (TAT). Ils donnent accès à trois types de superstructures : en ruban, en ruban ondulant et en cycle.



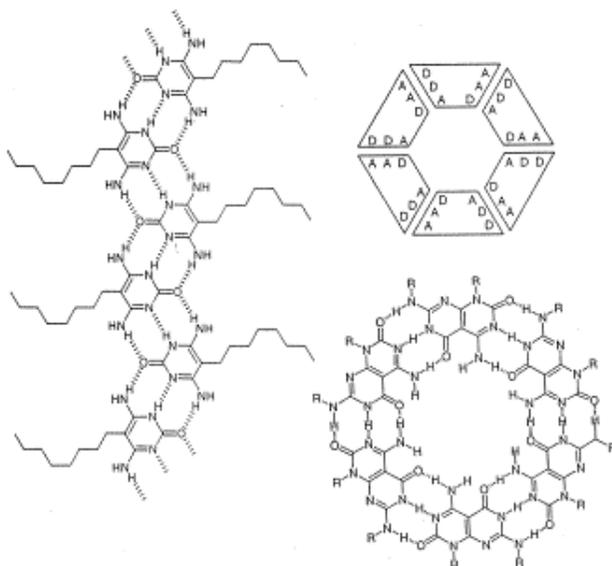
Ainsi les instructions de reconnaissance moléculaire que ces groupes renferment ne sont pas suffisantes pour déterminer l'issue de l'assemblage. La forme en ruban est de fait obtenue en phase cristalline.



Des effets secondaires tels les effets stériques peuvent être mis en œuvre pour forcer la formation d'un cycle. Combinés à l'introduction de groupes multiples ils donnent accès à des architectures supramoléculaires de grande taille.



Un autoassemblage univoque, forcé, soit en ruban d'une part, soit en cycle d'autre part, peut être réalisé à l'aide de groupes de reconnaissance autocomplémentaires portant des séquences adéquates de sites D et A.



La mise en œuvre de séquences déterminées de sites D et A de liaison hydrogène permet le stockage d'information moléculaire dont la lecture par l'algorithme de complémentarité conduit la génération programmée d'architectures supramoléculaires spécifiques. Elle donne accès à des entités de complexité élevée et de grande

taille, des nanostructures pouvant en principe posséder une variété de propriétés fonctionnelles, en fonction de la nature des composants et de leur agencement.

J.-M. L.

SÉMINAIRES

A Paris :

— Sidney HECHT (University of Virginia, Charlottesville), *Bisaminoacylated tRNAs as Participants in Protein Biosynthesis* (18 décembre 2000).

— Pierre SINAY (Ecole Normale Supérieure, Paris), *Réactions sélectives en chimie des sucres* (18 janvier 2001).

— Roger GUILARD (Université de Bourgogne, Dijon), *Apport de la chimie macrocyclique à l'élaboration de procédés de dépollution* (2 février 2001).

A Strasbourg :

— Nicolas WINSSINGER (The Scripps Research Institute), *Solid Phase Synthesis of Natural Products* (4 juillet 2000).

— Hervé ISAMBERT (Institut de Physique, Strasbourg), *Dynamique de repliement des molécules d'ARN* (7 novembre 2000).

— Philipp GÜTLICH (Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz), *Thermal, Optical, and Pressure Induced Spin State Switching in Iron Complexes* (30 novembre 2000).

— Will SKENE (Université d'Ottawa, ISIS, ULP, Strasbourg), *Nitroxide Mediated Living Free Radical Polymerization : The Thermal and Photochemical Saga !* (13 février 2001).

— Marcelo LOZADA-CASSOU (Universidad Autonoma Metropolitana et Instituto Mexicano Petroleo, Mexico), *The Physics of Self-Assembly of Charged Species* (20 février 2001).

— Jean-Claude CHAMBRON (CNRS, ULP Strasbourg), *Rubber-Glove and Electron Transfer Properties of Catenanes and Rotaxanes* (6 mars 2001).

— Violetta PATRONIAK (Adam Mickiewicz University, Poznan, ISIS, ULP, Strasbourg), *Yttrium and Lanthanide Ions as Templates for the Synthesis of Schiff Base Complexes* (13 mars 2001).

— Marcel MAYOR (Forschungszentrum Karlsruhe), *Electron Transfer through Molecular Structures* (20 mars 2001).

— James K. HURST (Washington State University, Pullman, ISIS, ULP, Strasbourg), *Catalysis of Water Oxidation Revisited. New Mechanistic Insights from Raman Spectroscopy* (2 avril 2001).

— Yoichi NAKATANI (CNRS, Centre de Neurochimie, Strasbourg), *Molecular Recognition In Giant Vesicles : A Mechanism for the Evolution of Biomembranes* (17 avril 2001).

— James K. HURST (Washington State University, Pullman, ISIS, ULP, Strasbourg), *Closed Bilayer Membranes as Control Elements In Complex Photoinitiated Redox Systems* (15 mai 2001).

— Jens KÜRNER (University of Regensburg, ISIS, ULP Strasbourg), *Inert Phosphorescent Nanospheres as Markers for Optical Assays* (29 mai 2001).

— Carolina GODOY-ALCANTAR (University Autonoma des Estado de Morelos, Mexico ; ISIS, ULP Strasbourg), *Molecular Recognition by Natural Macrocycles* (5 juin 2001).

Minisymposium :

— Toyoki KUNITAKE (Riken, Wako), *Imprinting, Recognition and Wrapping of Organic Molecules via Ultrathin Metal Oxide Films* (15 juin 2001).

— James K. HURST (Washington State University, Pullman, ISIS, ULP, Strasbourg), *The Remarkable Oxidative Chemistry of Phagocytes ; How Cells Protec us from Disease* (15 juin 2001).

— Joël MILLER (University of Utah, Salt Lake City), *Organic Magnets : New Chemistry and New Materials for the New Millenium* (15 juin 2001).

— David HICKMAN (Universités de Londres et de Manchester ; ISIS, ULP Strasbourg), *Replacement of the Sugar-Phosphodiester Backbone of Nucleic Acids with a Pyrrolidine-Amide Moiety* (26 juin 2001).

RÉSUMÉ DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE

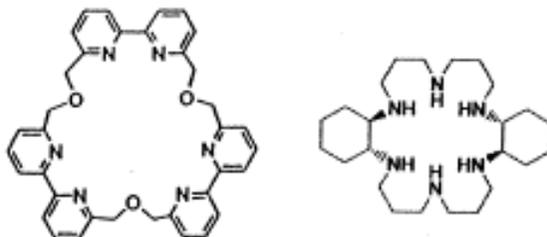
A) LABORATOIRE DE CHIMIE SUPRAMOLÉCULAIRE

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

I. — *Cryptates - Complexes Macrocycliques*

La synthèse d'un ligand macrocyclique contenant trois groupes bipyridine a été décrite (1).

La complexation d'anions asymétriques par des macrocycles polyammonium optiquement actifs montre une reconnaissance chirale (2).

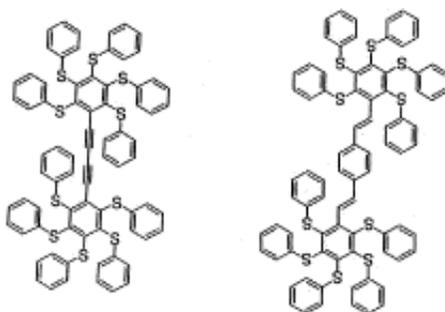


II. — Dispositifs moléculaires et supramoléculaires

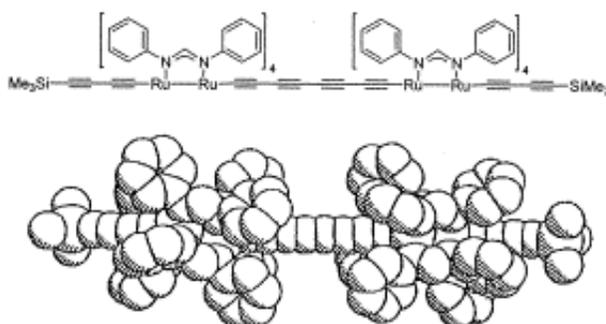
1) Dispositifs électroniques

Les travaux sur les dispositifs électroniques et optiques effectués par les Dr. Marcel MAYOR et Silviu BALABAN ont été réalisés dans l'antenne du laboratoire de Strasbourg à l'Institut de Nanotechnologie, FZK, à Karlsruhe).

Dans le cadre de la mise au point de composants pour fils moléculaires réductibles, l'étude du transfert d'électron à travers des ponts reliant deux groupes polythiophenyl benzène a mis en évidence l'efficacité d'une connexion diacétylénique alors qu'une unité *para*-divinyl benzène est isolante (3).



Des molécules organométalliques linéaires de taille nanométrique ont été synthétisées. Elles sont formées de groupes diruthénium reliés par des unités acétyléniques conjugués. Leurs propriétés électrochimiques sont en accord avec une délocalisation de type « fil moléculaire » (4).

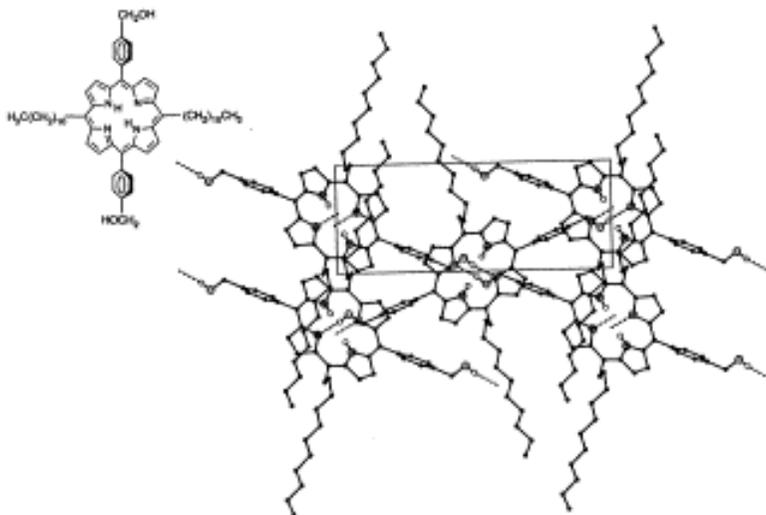


2) Dispositifs optiques

L'autoassemblage d'une porphyrine dihydroxylée par liaison hydrogène et interaction π - π en phase solide fournit des informations sur la mise au point d'antennes de collection de lumière en rapport avec la bactériochlorophylle c (5).

Des travaux sur des dérivés luminescents du complexe $\text{Al}(\text{hydroxyquinoléine})_3$ ont été menés (J. KÜRNER).

Les propriétés de divers complexes photo-et électroactifs susceptibles de catalyser la formation d'oxygène à partir de l'eau ont été explorées (J. HURST).



3) Dispositifs dynamiques

Des unités polyhétérocycliques sont susceptibles de présenter des conformations différentes suivant qu'elles sont libres ou complexées par des ions métalliques, d'où la possibilité d'induire des interconversions entre formes présentant des propriétés physiques très différentes (M. BARBOIU, A. PETITJEAN).

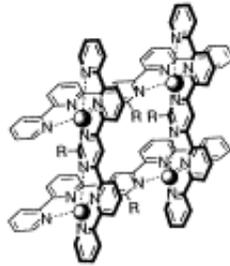
La mise en œuvre d'une migration contrôlée d'un groupe moléculaire le long d'une unité polyfonctionnelle est à l'étude (W. SKENE).

III. — Autoorganisation de systèmes inorganiques

1) Superstructures tétranucléaires en « grille » $[2 \times 2]$

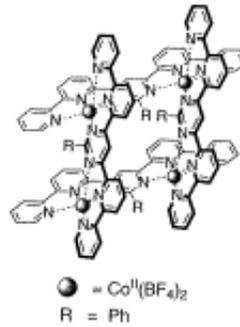
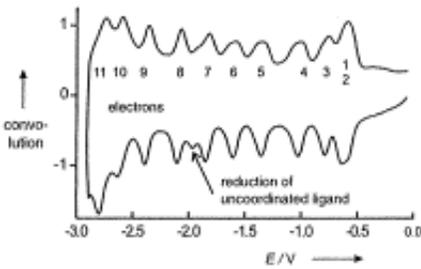
Les complexes en « grille » $[2 \times 2]$ obtenus par autoassemblage à partir de ligands à sites de type terpyridine et de cations de métaux de transition possèdent des propriétés très intéressantes. Les travaux ont porté sur les thèmes suivants :

— la transition de spin des ions Fe^{II} dans les grilles $[2 \times 2] \text{Fe}_4^{\text{II}}$ peut être induite à la fois par la température, la pression et la lumière ; ce système représente ainsi un triple commutateur électronique multiplexe entre trois états magnétiques différents, un cas unique et potentiellement intéressant pour le stockage d'information à l'échelle nanométrique (6) ;



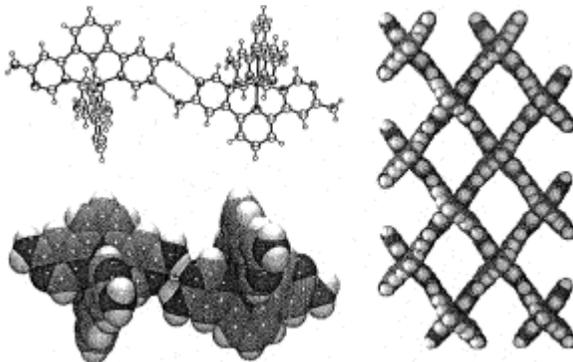
[Fe₄L₄](ClO₄)₄

— la réduction électrochimique d'une grille [2 × 2] Co₄^{II} s'effectue en dix étapes réversibles avec échange de onze électrons ; il s'agit donc d'une espèce à niveaux électroniques multiples, présentant probablement le plus grand nombre d'états rédox réversibles connus pour une entité discrète (7) ;

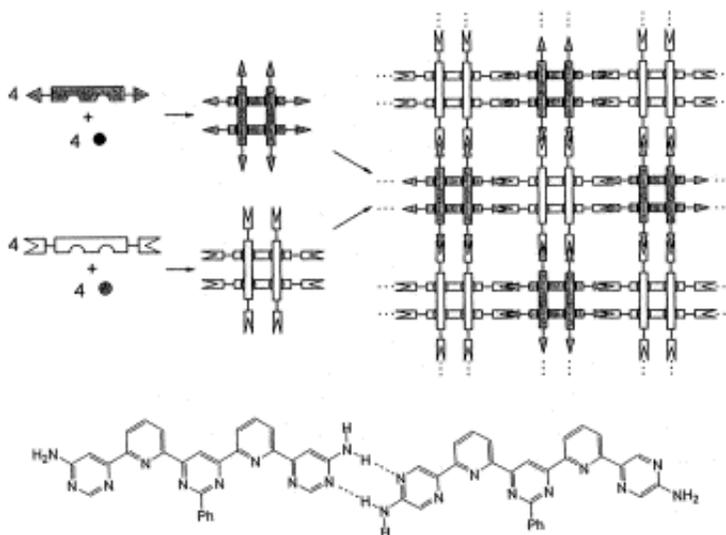


— la synthèse de ligands portant des sites permettant des connexions latérales donne accès à l'organisation de complexes métalliques dans deux ou trois dimensions par autoassemblage séquentiel et hiérarchisé :

a) ainsi l'introduction de sites à liaison hydrogène, autocomplémentaires conduit à la formation d'une structure bidimensionnelle de complexes d'une terpyridine substituée (8) ;



b) l'extension à des systèmes $[2 \times 2]$ tétranucléaires permet d'envisager la formation contrôlée d'arrangements bidimensionnels de type « grille-de-grilles » présentant une structure alternée ; des ligands portant des sites à liaison hydrogène et les grilles correspondantes ont été synthétisés et leur autoassemblage par un processus d'organisation à deux niveaux a été caractérisé (9) ;



c) la connexion de grilles préformées par des ions métalliques a conduit à la formation d'architectures de coordination (M. RUBEN) ;

d) finalement la formation de liaisons par exemple de type imine, permet de relier les grilles de manière covalente (G. BLASEN, E. BREUNING) ;

— le remplacement d'une pyridine par un groupe hydrazone isostère a été exploré :

a) il fournit un accès facile à des ligands tridentates qui sont effectivement capables de former des structures en grille $[2 \times 2]$ (G. BLASEN, M. RUBEN) ;

b) l'extension à des grilles $[3 \times 3]$ a été entreprise (V. PATRONIAK, P. BAXTER) ;

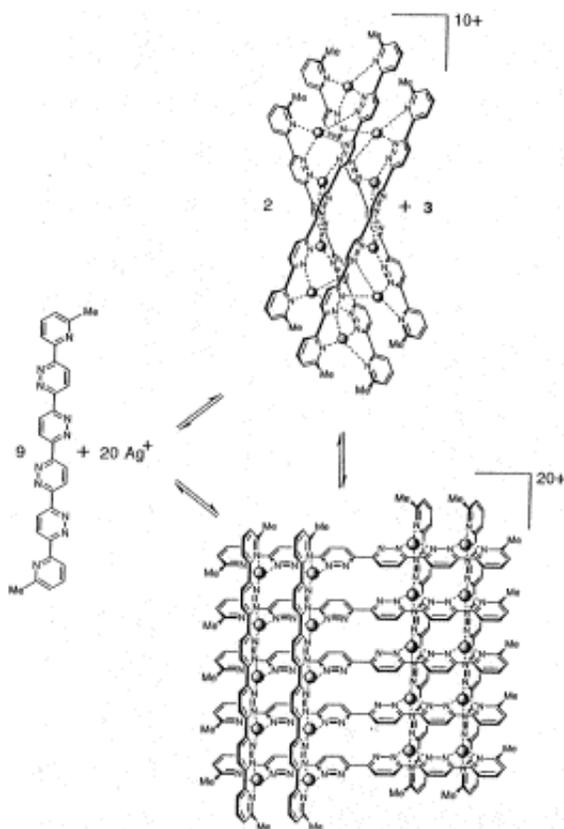
c) la présence de groupes hydrazone réversibles permet aussi d'envisager la génération dynamique des ligands (G. BLASEN).

2) Superstructures à haute nucléarité

Les travaux portant sur l'autoassemblage d'architectures de coordination à nombre élevé de cations métalliques ont été poursuivis dans plusieurs directions :

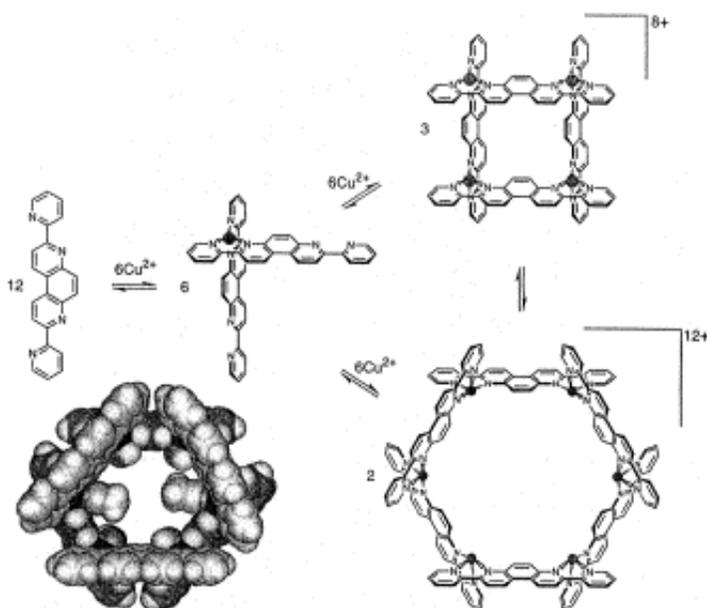
— la coordination de cations Ag^{I} par un ligand pentatopique conduit à l'autoassemblage simultané de deux architectures polynucléaires : une entité de type grille $[4 \times 5]$ et un hélicate quadruple contenant respectivement vingt et dix ions Ag^{I} .

Le premier complexe est formé de deux sous-unités de grilles rectangulaires $[2 \times 5]-Ag^I_{10}$ localisées de part et d'autre d'un ensemble de cinq ligands disposés parallèlement ; il peut ainsi être décrit comme une grille-de-grilles $[2 \times (2 \times 5)]$. Le deuxième complexe est une hélice quadruple inorganique, un héliate quadruple, constitué de deux ensembles de deux ligands parallèles, connectés par un réseau de dix ions Ag^I . Les deux composés sont des nouveaux types de complexes polynucléaires formés de deux sous-unités. Leur formation indique qu'il est possible de générer par auto-assemblage des arrangements spécifiques d'ions métalliques, comprenant notamment une répartition en sous-unités au sein de l'entité globale. Ils représentent des réseaux organisés d'ions, des « points ioniques » d'un intérêt particulier du fait de leur rapport aux « points quantiques »(10) ;



— Le ligand ci-dessous donne lieu à l'autoassemblage par coordination d'ions cuivre(II) en solution 1:1 dans l'acétonitrile, à des mélanges en équilibre d'une espèce téranucléaire 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 de la nature du milieu. Le remplacement du nitrométhane par l'acétonitrile et l'opération inverse

donnent lieu à une interconversion réversible entre, respectivement, une solution contenant uniquement la grille $[2 \times 2]$ et un mélange équilibre des deux complexes. Ce système présente plusieurs caractéristiques remarquables qui résident dans : 1) l'autoassemblage avec fixation de substrats ; 2) la génération de structures de façon dynamique et combinatoire ; 3) une commutation de différentes structures induite par l'environnement, qui représente de fait un processus d'autoassemblage adaptatif (11).



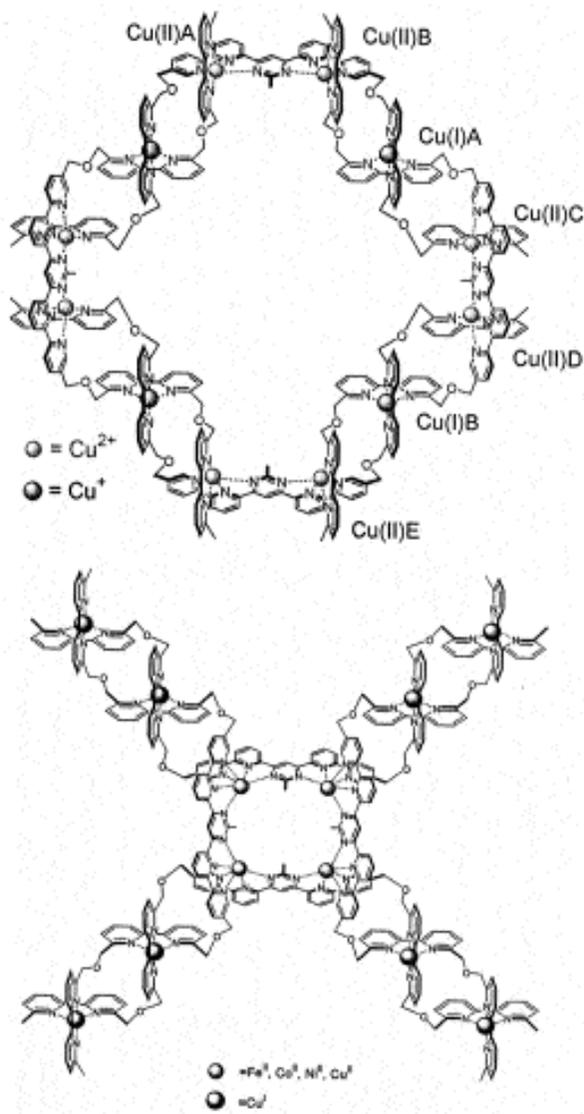
— formation d'assemblages polynucléaires de cations Pb^{II} ayant une structure linéaire ou en grille (M. BARBOIU).

3) Autoassemblage à sous-programmes multiples

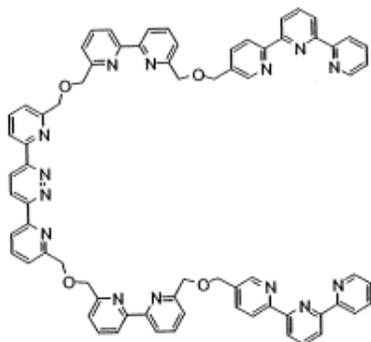
Une réflexion générale a été menée sur la nature et le comportement des systèmes chimiques programmés. La présence de plusieurs sous programmes conduit à une expression et à un traitement multiples de l'information moléculaire : une information moléculaire donnée peut conduire à plusieurs entités résultantes suivant la façon dont elle est traitée. Il en résulte ainsi qu'un code unique est susceptible de fournir plusieurs produits différents en fonction de l'algorithme de lecture. Une telle correspondance multiple présente aussi d'intéressantes implications à la fois en science de l'information (notions d'information dégénérée et d'information dynamique) et en biologie (un code/plusieurs produits) (12).

Une telle expression multiple de l'information moléculaire a été réalisée avec un ligand conçu de sorte à conduire à différentes architectures inorganiques en

fonction des ions métalliques utilisés, c. à d. suivant les algorithmes de coordination mis en œuvre pour traiter l'information. On obtient ainsi les deux complexes de structures différentes ci-dessous suivant la combinaison d'ions (13).



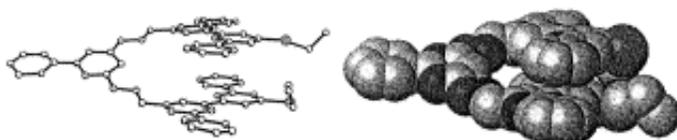
Un autre ligand a été conçu qui présente un comportement dominant/récessif dans l'expression de la double information « helicate »/« grille » en ne formant que des structures helicoïdales et en laissant les autres sites de coordination inoccupés (D. FUNERIU).



IV. — Autoorganisation de systèmes organiques

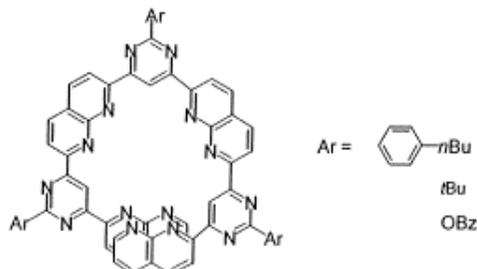
1) Autoorganisation de chaînes polyhétérocycliques

a) Le remplacement d'une unité pyridine par une hydrazone permet un accès facile à des brins moléculaires contenant des séquences du codon d'hélicité (pyrimidine-hydrazone) (14).

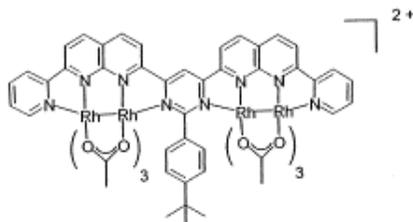


b) La généralisation de la substitution isostère pyridine \Leftrightarrow hydrazone donne accès à la possibilité de former des hélices polymériques à partir de deux pyrimidines difonctionnelles : bisaldéhyde et bishydrazone, respectivement. De telles entités représenteraient aussi des polymères de nature dynamique. Des oligomères de ce type ont été obtenus (J.-L. SCHMITT).

c) Le remplacement des groupes pyridines par des unités naphtyridine fournit des structures hélicoïdales contenant une cavité centrale de plus grand diamètre susceptible de complexer des cations. Effectivement, l'addition d'ions tels que K^+ ou Cs^+ conduit à une complexation et en plus à la formation d'assemblées supra-moléculaires, résultant de l'empilement de brins hélicoïdaux, qui ont été observées par microscopie électronique. De telles associations pourraient former des canaux cationiques autoassemblés (A. PETITJEAN).

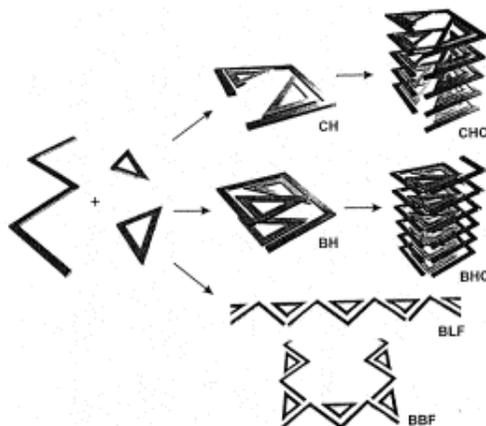


Des brins moléculaires de ce type présentent un intérêt supplémentaire du fait de la capacité des groupes naphtyridine de coordonner des unités dimétalliques. Ainsi des complexes contenant deux ou plusieurs unités de ce genre ont été obtenus. Ils possèdent d'intéressantes propriétés électrochimiques et optiques (A. PETITJEAN).

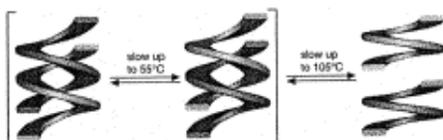


2) Autoorganisation de brins moléculaires polyamides hétérocycliques

L'interaction d'un groupe de type barbiturate avec des brins moléculaires polyamido-pyridine conduit à un repliement induit et à la formation d'assemblées supra-moléculaires par autoassemblage hiérarchisé (15).



Un autre type de programmation hélicoïdale met en œuvre des séquences de groupes α -amidopyridine. De tels brins moléculaires forment des structures en hélice qui peuvent s'associer en double hélices. Ces dernières sont le siège d'un mouvement de translation rotationnelle d'un brin par rapport à l'autre (16).

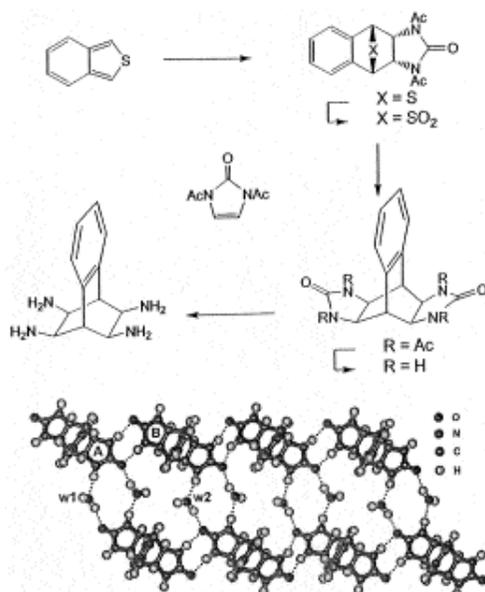


Le remplacement d'unités pyridine par des groupes naphtyridine conduirait à des hélices de diamètre plus grand susceptibles de pouvoir former des doubles hélices élargies et des canaux ioniques. La synthèse des composants a été entreprise (H. MIYAMOTO).

3) Autoassemblage par liaisons hydrogène

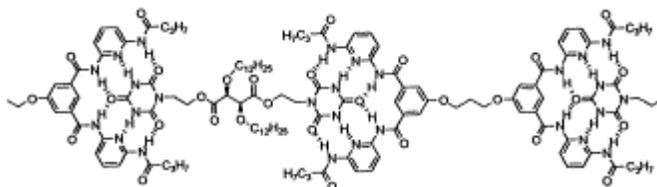
Les résultats concernant l'autoassemblage de réseaux à compartiments multiples par l'intermédiaire du groupe 2-aminopyridine ont été décrits (17). Une revue générale portant sur l'utilisation de motifs à liaisons hydrogène pour l'autoassemblage d'architectures supramoléculaires a été publiée (18).

Les imides bicycliques et les tétramines qui en dérivent représentent des unités rigides pour l'assemblage d'architectures supramoléculaires par liaison hydrogène. Leur préparation et leur structure cristalline ont été publiées (19).



4) Polymères supramoléculaires

Des polymères supramoléculaires ont été formés à partir de deux monomères ditopiques hétérocomplémentaires connectés par un ensemble de six liaisons hydrogènes. Ils forment des fibres et différents matériaux selon les conditions. Les variations de stœchiométrie et l'addition de groupes monotopiques terminateurs de chaîne influencent fortement la longueur de chaîne et la nature des espèces obtenues comme le révèle la microscopie électronique (V. BERL, en collaboration avec M. SCHMUTZ, IGBMC, Illkirch).



L'utilisation des unités polyhétérocycliques formant des doubles hélices (voir ci-dessus) comme unités d'interconnexion donnerait accès à des polymères supra-moléculaires d'un type nouveau dont les monomères seraient associés par des domaines en double hélice. La synthèse de monomères de ce type a été entreprise (E. KOLOMIETZ).

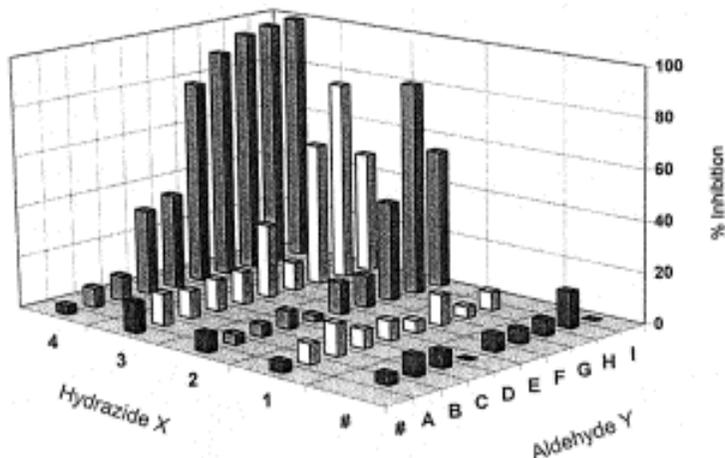


V.— Chimie combinatoire dynamique et bibliothèques combinatoires virtuelles

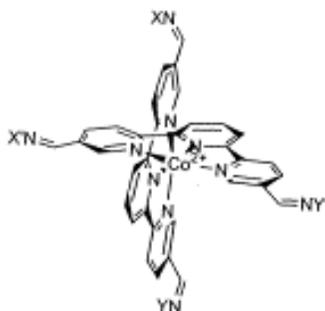
Les principes de la chimie combinatoire dynamique ont été exposés précédemment (Annuaire 1999-2000, p. 285).

Les travaux dans ce domaine ont été poursuivis dans plusieurs directions :

- la génération et la mise en œuvre d'une bibliothèque combinatoire dynamique d'hydrates de carbone envers la concanavaline A a permis de montrer que les constituants les plus actifs étaient ceux contenant des unités mannose (20) ;
- des dérivés fonctionnels des hydrates de carbone susceptibles de former des liaisons imines réversibles ont été synthétisés (O. RAMSTRÖM) ;
- une méthode de criblage multiple a été mise au point (O. RAMSTRÖM) ;
- des inhibiteurs puissants de l'acétyl cholinestérase ont été identifiés par une méthode de déconvolution dynamique (21) ;



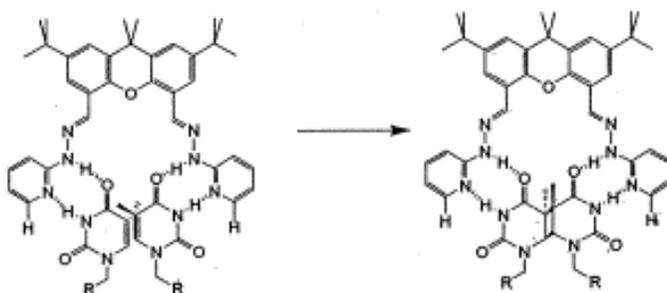
- le développement de bibliothèques dynamiques à deux niveaux mettant en œuvre deux processus réversibles différents a été entrepris en particulier dans le cas des combinaisons : [(imine)-(formation d'un complexe métallique)] (22) et [(imine)-(disulfure)] (T. BUNYAPAIBOONSRI) ;



— une étude détaillée de la formation des imines et de l'échange de leur composants, aldéhyde et amine, a permis de cerner les multiples paramètres qui influencent ces processus ; une meilleure connaissance de ces facteurs est indispensable pour pouvoir sélectionner les composants et les conditions expérimentales permettant à la fois la génération des constituants et leur interconversion (S. LOHMANN, C. GODOY-ALCANTAR) ;

— la synthèse de composants fonctionnels dérivés des nucléobases a été entreprise dans le but de mettre au point une bibliothèque combinatoire d'acides nucléiques dynamiques (D. HICKMAN) ;

— sur la base d'un système combinatoire conformationnel étudié précédemment (V. BERL), des essais de mise au point d'un processus dynamique présentant des caractéristiques d'évolution ont été entrepris : il s'agit de favoriser une réaction entre deux substrats par liaison à l'un des constituants d'une bibliothèque dynamique de sorte à ce que le produit de la réaction stabilise, donc amplifie par contre-réaction, précisément ce constituant qui catalyse la réaction ; le système devrait ainsi évoluer vers ce constituant optimal aux dépens des autres constituants de la bibliothèque (W. SKENE).



Deux articles décrivant le développement de la chimie combinatoire dynamique à partir de la chimie supramoléculaire (23) et les travaux récents dans ce domaine (24) ont été publiés.

La synthèse et les propriétés de deux séries de ligands combinant des sous-unités bipyridiniques et diacétyléniques ont été publiées (25, 26).

Les travaux sur la régulation de la fixation d'oxygène dans les globules rouges ont conduit à l'identification d'un effecteur actif (S. VINCENT).

Des présentations générales de la chimie supramoléculaire ont été faites dans le cadre d'un panorama de la « nouvelle chimie » (27) et de ses perspectives (28, 29), ainsi que dans celui de l'Université de Tous Les Savoirs (30). Une version modifiée d'un texte de réflexions générales « Science et Société » a été publiée (31).

PUBLICATIONS

1. Y.-B. HE, J.-M. LEHN, *Synthesis of a novel macrocyclic ligand containing bipyridine units* (Chinese J. of Chem. 18, 384-387, 2000).

2. I. ALFONSO, B. DIETRICH, F. REBOLLEDO, V. GOTOR, J.-M. LEHN, *Optically active hexaazamacrocycles : Protonation behavior and chiral-anion recognition* (Helv. Chim. Acta, 84, 280-295, 2001).

3. M. MAYOR, M. BÜSCHEL, K. M. FROMM, J.-M. LEHN, J. DAUB, *Electron transfer through molecular bridges between reducible pentakis(thiophenyl)benzene subunits* (Chem. Eur. J., 7, 1266-1272, 2001).

4. K. T. WONG, J.-M. LEHN, S. M. PENG, G. H. LEE, *Nanoscale molecular organometallo-wires containing diruthenium cores* (Chem. Commun., 2259-2260, 2000).

5. T. S. BALABAN, A. EICHHÖFER, J.-M. LEHN, *Self-assembly by hydrogen bonding and π - π interactions in the crystal of a porphyrin - Attempts to mimic bacteriochlorophyll c* (Eur. J. Org. Chem., 4047-4057, 2000).

6. E. BREUNING, M. RUBEN, J.-M. LEHN, F. RENZ, Y. GARCIA, V. KSENOFONTOV, P. GÜTLICH, E. WEGELIUS, K. RISSANEN, *Spin crossover in a supramolecular Fe_4^{II} $[2 \times 2]$ grid triggered by temperature, pressure, and light* (Angew. Chem. Int. Ed., 39, 2504-2507, 2000).

7. M. RUBEN, E. BREUNING, J.-P. GISSELBRECHT, J.-M. LEHN, *Multilevel molecular electronic species : electrochemical reduction of a $[2 \times 2]Co_4^{II}$ grid-type complex by 11 electrons in 10 reversible steps* (Angew. Chem. Int. Ed., 39, 4139-4142, 2000).

8. U. ZIENER, E. BREUNING, J.-M. LEHN, E. WEGELIUS, K. RISSANEN, G. BAUM, D. FENSKE, G. VAUGHAN, *Recognition-directed supramolecular assemblies of metal complexes of terpyridine derived ligands with self-complementary hydrogen bonding sites* (Chem. Eur. J. 6, 4132-4139, 2000).

9. E. BREUNING, U. ZIENER, J.-M. LEHN, E. WEGELIUS, K. RISSANEN, *Two-Level Self-Organisation of Arrays of $[2 \times 2]$ Grid-Type Tetranuclear metal Complexes by Hydrogen Bonding* (Eur. J. Inorg. Chem. 1515-1521, 2001).

10. P. N. W. BAXTER, J.-M. LEHN, G. BAUM, D. FENSKE, *Self-assembly and structure of interconverting multinuclear inorganic arrays : a $[4 \times 5]Ag_{10}^{I}$ quadruple helicate* (Chem. Eur. J., 6, 4510-4517, 2000).

11. P. N. W. BAXTER, R. G. KHOURY, J.-M. LEHN, G. BAUM, D. FENSKE, *Adaptive self-assembly : environment-induced formation and reversible switching of polynuclear metallocyclophanes* (Chem. Eur. J. 6, 4140-4148, 2000).
12. J.-M. LEHN, *Programmed chemical systems : Multiple subprograms and multiple processing/expression of molecular information* (Chem. Eur. J., 6, 2097-2102, 2000).
13. D. P. FUNERIU, J.-M. LEHN, K. M. FROMM, D. FENSKE, *Multiple expression of molecular information : Enforced generation of different supramolecular inorganic architectures by processing of the same ligand information through specific coordination algorithms* (Chem. Eur. J. 6, 2103-2111, 2000).
14. K. M. GARDINIER, R. G. KHOURY, J.-M. LEHN, *Enforced helicity : efficient access to self-organized helical molecular strands by the imine route* (Chem. Eur. J. 6, 4124-4131, 2000).
15. V. BERL, M. J. KRISCHE, I. HUC, J.-M. LEHN, M. SCHMUTZ, *Template-induced and molecular recognition directed hierarchical generation of supramolecular assemblies from molecular strands* (Chem. Eur. J. 6, 1938-1946, 2000).
16. V. BERL, I. HUC, R. G. KHOURY, M. J. KRISCHE, J.-M. LEHN, *Interconversion of single and double helices formed from synthetic molecular strands* (Nature, 407, 720-723, 2000).
17. M. J. KRISCHE, J.-M. LEHN, N. KYRITSAKAS, J. FISCHER, E.-K. WEGELIUS, K. RISSANEN, *Self-assembly of 1- and 2-dimensional multicompartmental arrays via the 2-aminopyrimidine H-bonding motif and selective guest inclusion* (Tetrahedron, 56, 6701-6706, 2000).
18. J.-M. LEHN, M. J. KRISCHE, *Utilization of persistent hydrogen-bonding motifs in the self-assembly of supramolecular architectures* (Structure and Bonding, 94, 3, 2000).
19. E. N. PITSINOS, J.-M. LEHN, A. DECIAN, *Vicinal tetraamines of defined geometry : Potential scaffolds for assembly* (Helv. Chim. Acta, 84, 22-31, 2001).
20. O. RAMSTRÖM, J.-M. LEHN, *In Situ generation and screening of a dynamic combinatorial carbohydrate library against concanavalin A* (CHEMBIOCHEM, 1, 41-48, 2000).
21. T. BUNYAPAIBOONSRI, O. RAMSTRÖM, S. LOHMANN, J.-M. LEHN, L. PENG, M. GOELDNER, *Dynamic Deconvolution of a Pre-Equilibrated Dynamic Combinatorial Library of Acetylcholinesterase Inhibitors* (CHEMBIOCHEM, 2, 438-444, 2001).
22. V. GORAL, M.I. NELEN, A.V. ELISEEV, J.-M. LEHN, *Double-level « orthogonal » dynamic combinatorial libraries on transition metal template* (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98, 1347-1352, 2001).
23. I. HUC, J.-M. LEHN, *Chimie combinatoire et chimie supramoléculaire* (L'Actualité Chimique, 51-54, septembre 2000).
24. J.-M. LEHN, A.V. ELISEEV, *Dynamic combinatorial chemistry* (Science, 291, 2331-2332, 2001).

25. P. N. W. BAXTER, *A Synthesis of Conjugatively Bridged Bis- and Tris-5-(2,2'-Bipyridines) : Multitopic Metal Ion-Binding Modules for Supramolecular Nanængineering* (J. Org. Chem., 65, 1257-1272, 2000).

26. P. N. W. BAXTER, *Synthesis and properties of a Twistophane Ion Sensor : A New Conjugated Macrocyclic Ligand for the Spectroscopic Detection of Metal Ions* (J. Org. Chem., 66, 4170-4179, 2001).

27. J.-M. LEHN, Ph. BALL, *Supramolecular Chemistry*, Chapter 12, 300-352 in « The New Chemistry », editor-in-chief, Nina Hall, Cambridge University Press, 2000.

28. J.-M. LEHN, *Química/Ciencia Supramolecular : Algunas Conjecturas e perspectiva* (Química, 79, 8, 2000).

29. J.-M. LEHN, *Some reflections on chemistry Molecular, supramolecular and beyond*, in Chemistry for the 21st Century, Eds. E. Keinan, I. Schechter, Wiley-VCH, 1-7, 2001.

30. J.-M. LEHN, *La Chimie Supramoléculaire*, dans Qu'est-ce-que l'Univers, Université de Tous Les Savoirs, vol. 4, sous la direction d'Yves Michaud, Editions Odile Jacob, 817-830, 2001.

31. J.-M. LEHN, *Science and Society - Some Reflections* (Science and Society, revue du Centre for the Advancement of Science of the Polish Academy of Sciences, 1, 7-21, 2000).

BREVET

J.-M. LEHN, O. RAMSTRÖM, T. BUNYAPAIBOONSRI, *Generation of dynamic combinatorial libraries and assessment thereof by deconvolution*, European patent application n° 00119120.4, 4.9.2000.

CONFÉRENCES PRÉSENTÉES SUR INVITATION

Professeur Jean-Marie LEHN

— IMCS 2000 8th International Meeting on Chemical Sensors, Bâle, 3 juillet 2000, *The Design of Molecular and Supramolecular Devices*.

— World Polymer Congress IUPAC Macro 2000, Varsovie, 9-13 juillet 2000, *Supramolecular Polymer Chemistry*.

— 5th European Biological Inorganic Chemistry Conference, Toulouse, 17-20 juillet 2000, *Self-Organization of Biomimetic Inorganic Systems*.

— IRIS-IX, Universität des Saarlandes, 23-28 juillet 2000, *Self-Organisation of Inorganic Cyclic Architectures*.

— Université de tous les savoirs, Paris, 18 août 2000, *Chimie et Création, Du Moléculaire au Supramoléculaire*.

— XIVth International Symposium on the Reactivity of Solids, Budapest, 27-31 août 2000, *Towards Programmed Supramolecular Materials*.

— European Research Conference (EURESCO) on Supramolecular Chemistry : Reactivity and Catalysis in Supramolecular Systems, Urbino, 1-5 septembre 2000, *Dynamic Combinatorial Chemistry : Concepts and Implementation*.

— 4^e Carrefour français des Biotechnologies, Association Alsace Biovalley, Strasbourg, 11-12 septembre 2000, *Perspectives de la Chimie Supramoléculaire dans le Domaine des Biotechnologies*.

— Congrès de la Société Française de Chimie, Université Rennes I, 18-22 septembre 2000, *Chimie Supramoléculaire et Sciences de la Vie. Quelques Contributions*.

— International Symposium on New Horizons in Coordination Chemistry towards the 21st Century, Ritsumeikan University, Kusatsu, 20 septembre 2000, *Self-Organization of Coordination Architectures*.

— Nobel Forum, Osaka, 21 septembre 2000, *From Supramolecular Chemistry - Towards Adaptive Chemistry*.

— International Conference on Trends in Materials Science and Nanotechnology in the 21st Century, 2nd Nagoya RCMS, Nagoya, 22 septembre 2000, *Towards Supramolecular Materials*.

— Forum on Nanotechnology and Spatio-Temporal Materials, RIKEN, Tokyo, 23 septembre 2000, *Towards Functional Supramolecular Materials*.

— 18th Cyclodextrin Symposium, Atsugi, 26 septembre 2000, *Cyclodextrin and Self-Assembled Cage Architectures : A Journey through Supramolecular Chemistry*.

— Nagai Lecture and Prize, Nagai Foundation, Tokyo, 27 septembre 2000, *Perspectives in Supramolecular Chemistry : From Molecular Recognition towards Self-Organization*.

— 3rd World Congress of Cellular and Molecular Biology, Jena, 8-13 octobre 2000, *Supramolecular Chemistry for Molecular and Cellular Biology*.

— Molecular Design Institute, Georgia Institute of Technology, Atlanta, MDI Distinguished Lecturer, 19 octobre 2000, 1) *Supramolecular Chemistry - Concepts and Perspectives* ; 2) *Supramolecular Design by Self-Organization*

— Chemistry Department, University of Connecticut, Storrs, Randolph T. Major's Lecturer, 20, 21 octobre 2000, *SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY - CONCEPTS AND PERSPECTIVES : 1) Molecular Recognition, Reactivity and Transport Processes ; 2) Molecular and Supramolecular Devices ; 3) Self-Organization Processes*.

— Chemistry Department, Harvard University, Woodward Visiting Professor, Cambridge, 1) 23 octobre 2000, *Self-Organization Processes in Supramolecular Chemistry* ; 2) 25 octobre 2000, *Dynamical Combinatorial Chemistry - Concepts and Implementation*.

— Département de Chimie, Université de Sherbrooke, 12^e Colloque annuel des étudiant(e)s de Chimie, Chimie : Interface entre fiction et réalité, 27 octobre 2000, *La Chimie Supramoléculaire - Concepts et Perspectives*.

— Inorganic Discussion Week-End, York University, Toronto, Xerox Nobel Laureate Lecture, 29 octobre 2000, *Self-Organization of Inorganic Architectures*.

— Chemistry Department, University of Toronto, A.R. Gordon Distinguished Lecturer, 30 octobre 2000, PERSPECTIVES IN SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY : 1) *From Molecular Recognition towards Self-Organization - Part I* ; 2) *From Molecular Recognition towards Self-Organization - Part II* ; 31 octobre 2000, 3) *Dynamic Combinatorial Chemistry - Concepts and Implementation*.

— 30^e Colloque Annuel du GFP, Paris, 21-23 novembre 2000, *Chimie des Polymères Supramoléculaires*.

— Journées Victor Grignard, Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique, Lyon, 23-24 novembre 2000, *Auto-Organisation de Métallo-Architectures Supramoléculaires*.

— Workshop on Combinatorial and Supramolecular Chemistry, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, 7-10 décembre 2000, *From Supramolecular to Dynamic Combinatorial Chemistry*.

— Les Sciences à l'aube du 21^e Siècle, Centre Universitaire de Luxembourg, 8 décembre 2000, *De la Matière à la Vie : La Chimie ? !*.

— Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague, 22 décembre 2000, *Bioorganic Supramolecular Chemistry. Recent Advances*.

— Winter School on Organic Reactivity (WISOR-2001), Bressanone, 12-13 janvier 2001, *Aspects of Supramolecular Reactivity : Catalysis, Self-Assembly and Dynamic Combinatorial Chemistry*.

— World Life Sciences Forum, bioVision 2001, Lyon, 9 février 2001, Dîner-Débat, Intervention, Thème : *Sequencing the Human Genome/Then What ?* ; 10 février 2001, Thematic Plenary Session *Life Sciences and Developing Countries*.

— Basler Chemische Gesellschaft, Bâle, 8 février 2001, *From Supramolecular Self-Assembly to Dynamic Combinatorial Chemistry*.

— Colloque SANSYMO I, Strasbourg, 8 mars 2001, *Vers des Systèmes Supramoléculaires Programmés*.

— 6. Europäischer Chemielehrerkongress, Wien, 18 avril 2001, *Von Molekularer zu Supramolekularer Chemie*.

— Schülerkongress, Wien, 20 avril 2001, *Von Materie zum Leben : Chemie ? !*.

— Université du Temps Libre, Strasbourg, 9 mars 2001, *Chimie et Création : du Moléculaire au Supramoléculaire*.

— Collège Doctoral Européen des Universités de Strasbourg, 29 mars 2001, Strasbourg, Discussion-Débat.

— Conferencia IBERDROLA, Salamanca, 6 avril 2001, *Supramolecular Chemistry : Principles and Contribution to Life Sciences*.

— Universidad de Valladolid, 10 avril 2001, Valladolid, *Self-Organization of Inorganic Nanostructures*.

— Société Française de Chimie, Club des Jeunes de Dijon, Dijon, 4 mai 2001, *De la Matière à la Vie : La Chimie ? !*.

— Présidence d'Honneur des Olympiades de la Chimie, Région Champagne-Ardenne, Reims, 11 mai 2001, Conférence : *De la Matière à la Vie : La Chimie ? !*.

— Symposium on Complex Systems, Università di Trieste, 17 mai 2001, *Supramolecular Chemistry and Complexity - Steps Towards Complex Matter*.

— Lectio Doctoralis, Università di Trieste, 18 mai 2001, *From Matter to Life : Chemistry*.

— Spazio e Rappresentazione, Università degli Studi di Salerno, 21 mai 2001, *Informed Space : Molecular Architecture and Information*.

— Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Salerno, 23 mai 2001, *Supramolecular Chemistry : From Self-Organization to Dynamic Combinatorial Chemistry*.

— European Materials Research Society Spring Meeting (EMRS), Strasbourg, 5 juin 2001, *Towards Programmed Supramolecular Chemistry*.

— NRSC-Catalysis/GBB Workshop on Bio-Inspired Man-Made Catalysis, Noordwijkerhout, 18 juin 2001, *From Supramolecular Self-Organization To Dynamic Combinatorial Chemistry*.

Docteur Olof RAMSTRÖM

— 1st International Symposium on Macro- and Supramolecular Architectures and Materials : Biological and Synthetic Systems, K-JIST, Kwangju, Corée du Sud, 11-14 avril 2001, *Dynamic Combinatorial Chemistry*.

Docteur Mario RUBEN

— Conférence de la Société de Chimie de France, Rennes, 22 septembre 2000, *Metals in the Square - Towards Molecular Switches*.

— Les Journées de Nanotechnologie de France, CNRS, Paris, 14 novembre 2000, *Metals in the Square - Towards Molecular Switches*.

— AFIRST, Collaboration in Nanotechnology, France-Israël, Avignon, 11 mars 2001, *Metals in the Square - Towards Molecular Switches*.

— MINATEC - Les Journées de Nanotechnologie de France, Grenoble, 5 avril 2001, *Metals in the Square - Towards Molecular Switches*.

— TOSS - Annual Meeting Spin Crossover Network (TMR), Bordeaux, 10 mai 2001, *Metals in the Square - Towards Molecular Switches*.

— Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial de Barcelona, 30 mai 2001, *Metals in the Square - Towards Molecular Switches*.

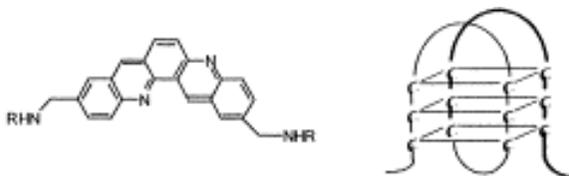
B) LABORATOIRE DE CHIMIE DES INTERACTIONS MOLÉCULAIRE
(UPR 285 DU CNRS, codirigée par J.-M. LEHN et J.-P. VIGNERON)
COLLÈGE DE FRANCE

I.— Récepteurs moléculaires - Reconnaissance moléculaire

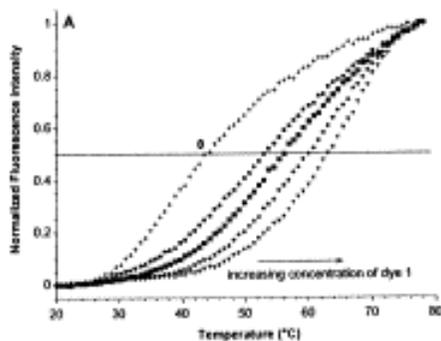
1) Interaction de dérivés hétéroaromatiques avec les acides nucléiques

Les études ont porté principalement sur l'interaction des aminoquinacridines avec les conformations d'ADN en Quadruplexe.

La manipulation de l'activité télomérase représente un enjeu thérapeutique majeur en cancérologie dans la mesure où cette enzyme est nécessaire à la survie de la plupart des lignées tumorales. Il est maintenant reconnu que le repliement des extrémités chromosomiques (ou télomères) en une structure hélicoïdale à quatre brins provoque une inhibition de cette enzyme. Ainsi la recherche de petites molécules susceptibles de perturber la conformation des acides nucléiques au niveau de la zone télomérique et en particulier d'induire la formation de quadruplexe, est un axe privilégié vers la découverte de nouveaux principes actifs anticancéreux.

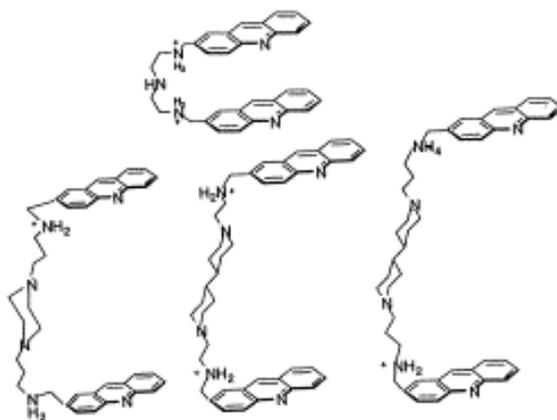


Des dérivés d'aminquinacridines de forme pentacyclique coudeé (dibenzo[b,j]-phénanthroline) ont été synthétisés. Ces composés interagissent fortement et sélectivement avec des séquences d'ADN mimant les répétitions télomériques humaines et induisent une stabilisation très importante de la conformation G-quadruplexe, comme le montrent les courbes de dénaturation thermique d'un quadruplexe d'ADN en présence d'aminquinacridine en concentration croissante.



Une très bonne corrélation a été mise en évidence entre l'activité de stabilisation des quadruplexes et l'effet d'inhibition de la télomérase. Les aminoquinacridines se sont révélées être des inhibiteurs particulièrement efficaces de cette enzyme (CI_{50} jusqu'à 28nM), supérieurs aux composés décrits dans la littérature (32). Des mesures de titration fluorimétriques ont montré la formation de complexes de stoechiométrie 2/1 (2 ligands pour un quadruplexe) de très grande stabilité ($K_{\text{assoc}} = 6 \cdot 10^8 \text{ M}$). La synthèse d'analogues de charge cationique plus élevée et des études structurales sur l'interaction sont en cours (M.-P. TEULADE-FICHO, C. HOUNSOU).

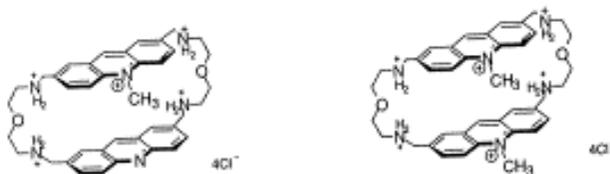
Une série de dimères d'acridine possédant des espaceurs de longueur variable été réalisée. Leur interaction avec des conformations d'ADN et d'ARN en boucle (« hairpin ») est en cours (M.-P. TEULADE-FICHO, A. DAVID).



Plusieurs dérivés du diazapyrène et de la phénanthroline, susceptibles d'être des ligands de G-quartets, ont été préparés en vue de la recherche d'une activité d'inhibition de la télomérase (R. MÉRIC, J.P. VIGNERON).

2) Réactivité et Catalyse supramoléculaires

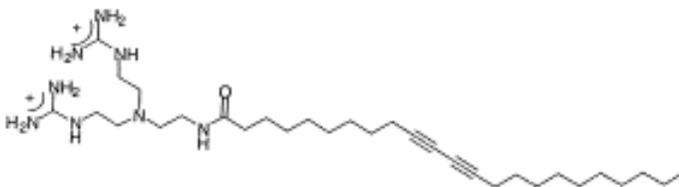
Les dérivés monométhyle et diméthyle acridinium macrocycliques ont été préparés et séparés par HPLC en vue d'être transformés en composés dihydroacridinium correspondants. Il serait en effet intéressant d'examiner le pouvoir réducteur de ces derniers et surtout leur emploi en catalyse supramoléculaire de transfert d'hydrogène (M. DHAENENS, J.-P. VIGNERON).



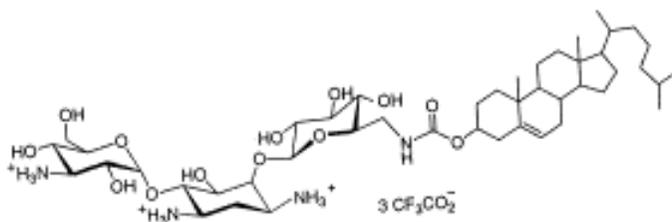
3) Récepteurs polycationiques et transfert de gènes

Pour améliorer les performances du réactif BGTC, agent de transfection efficace mis au point les années précédentes, plusieurs molécules ont été préparées pour faciliter le trafic intracellulaire ainsi que le ciblage cellulaire. En particulier, divers dérivés acido-sensibles, obtenus en combinant le motif cholestérol hydrophobe avec une sous-unité polycationique hydrophile par une jonction labile de type imine, sont à l'étude. De tels composés représentent des agents de transfert de gène « réversibles ». (E. KAN, J.-P. VIGNERON).

Par ailleurs nous venons de rapporter que des lipides cationiques de type guanidinium, comme BGTC, mais comportant une chaîne diacétylénique à la place du motif cholestérol, constituent des vecteurs efficaces de transfection *in vitro*. La présence du groupe diacétylène dans la molécule autorise une éventuelle polymérisation et donc rigidification des liposomes utilisés lors des expériences de transfection (33).



Plusieurs dérivés ammonium et guanidinium d'aminoglycosides portant un groupe lipidique cholestérol ont été obtenus et leurs propriétés biologiques sont en cours d'étude.



Des composés peptidomimétiques portant des groupes guanidinium ont aussi été préparés comme agents de transfection potentiels (M. SAINLOS, J.-P. VIGNERON).

L'évaluation biologique *in vitro* et *in vivo* de toutes ces molécules se fait en collaboration avec le groupe de P. LEHN (Hôpital Robert DEBRÉ, Paris) et un groupe de recherche d'Aventis-Gencell.

L'activité inhibitrice de polyamines synthétiques, préparées précédemment, envers l'ADN topoisomérase I humaine a été mise en évidence et étudiée. Elles induisent l'agrégation de l'ADN et suppriment sa coupure (34).

Une mise à jour faisant le point sur l'utilisation des lipides guanidinium-cholestérol comme agents non viraux de transfection a été publiée (35) et un article illustrant la convergence entre l'approche biomimétique et la chimie supramoléculaire a été rédigé (36).

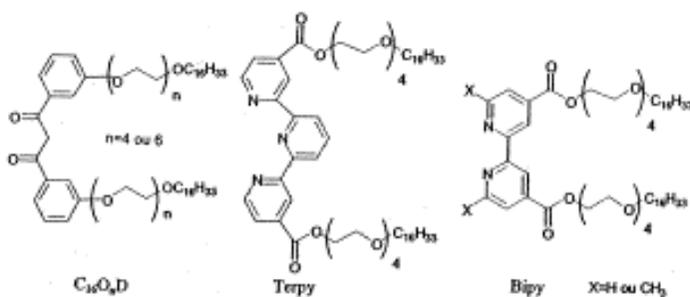
II. — Autoassemblage de vésicules par reconnaissance moléculaire

Les travaux sur l'interaction entre vésicules lipidiques induite à l'aide de lipides portant des groupes de reconnaissance complémentaires (RECOSOMES) formant des *liaisons hydrogène*, comme les groupes barbituriques (BAR) et triaminopyridine (TAP) ont été poursuivis. Ils ont mis en œuvre le marquage par des sondes fluorescentes afin de visualiser les processus (V. MARCHI-ARTZNER).

Une partie des résultats concernant l'adhésion sélective, l'échange de lipides et la fusion membranaire entre vésicules à lipides complémentaires a été publiée (37).

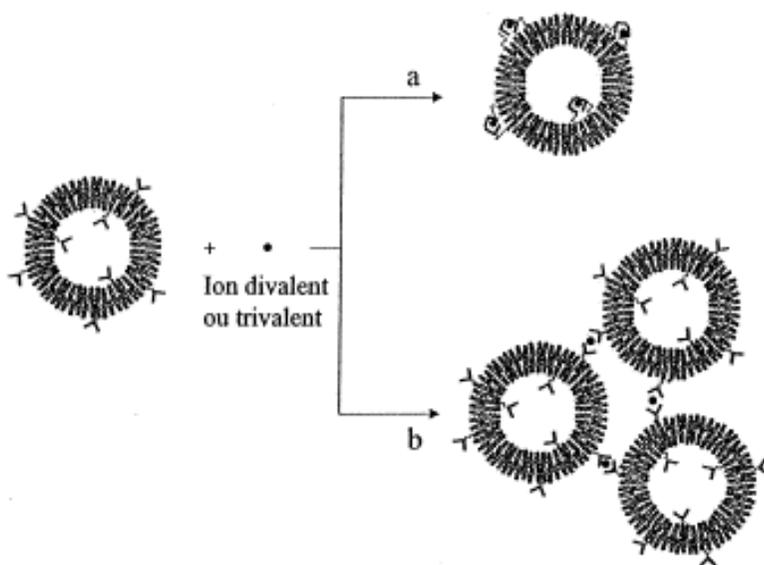
L'interaction entre vésicules peut en principe aussi être provoquée par formation de *complexes métalliques* entre des ligands lipidiques incorporés dans la membrane et des cations métalliques, ces derniers servant de connecteur/ciment entre des ligands appartenant à des vésicules différentes. De plus, il devrait être possible de contrôler le phénomène par le choix de la structure du groupe complexant d'une part et de l'ion métallique d'autre part. Suivant la nature du couple ligand/cation l'association de vésicules spécifiques pourraient être induite sélectivement. Une telle régulation serait très intéressante pour l'édification d'architectures multivésiculaires déterminées.

Afin de contrôler l'assemblage de vésicules par reconnaissance moléculaire du type ligand-métal, des molécules amphiphiles pourvues de sites de complexation de type β -dicétone, $C_{16}O_nD$, (J. BRIENNE) et de type terpyridine (terpy) ou bipyridine (bipy) ont été synthétisées (en collaboration avec M.-N. LALLOZ, Strasbourg).



Les interactions entre ions divalents ou trivalents et vésicules fonctionnalisées par ces ligands ont été étudiées (A. RICHARD, V. MARCHI-ARTZNER). Dans le cas des ligands de type terpy ou bipy, l'addition d'ions métalliques (Ni^{2+} , Cu^{2+} et Fe^{2+})

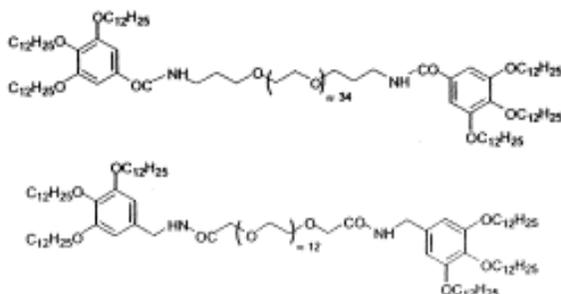
induit la formation de complexes colorés intravésiculaires dont la cinétique de formation et thermodynamique ont été étudiées en détail par spectroscopie UV. Dans le cas des ligands $C_{16}O_nD$, les interactions des ions Eu^{3+} et Tb^{3+} avec la membrane donne lieu à un transfert d'énergie par fluorescence entre le ligand et l'ion caractéristique du complexe. Contrairement au cas des ligands terpy ou bipy, il est possible d'induire l'agrégation des vésicules fonctionnalisées par les ligands $C_{16}O_nD$ en présence de lanthanides, comme le montre l'observation par diffusion de la lumière et microscopie électronique (en collaboration avec T. GULIK). La nature des interactions, qui donnent lieu à cette agrégation, est en cours d'étude. De plus, le transport de ces ions au travers de la membrane vésiculaire paraît considérablement accéléré par la présence de ces ligands. Le mécanisme de ce transport est en cours d'étude. Cette étude des interactions entre vésicules fonctionnalisées par des ligands sélectifs et des ions des métaux de transition ou lanthanides montre l'importance de la compétition entre la formation d'un complexe *intra* (a) et *inter* (b) vésiculaire dans le contrôle de l'autoassemblage de par reconnaissance moléculaire du type ligand-cation métallique (A. RICHARD, V. MARCHI-ARTZNER).



Des molécules *amphiphiles bicéphales* ont été synthétisées dans le but de les incorporer dans des membranes lipidiques et d'étudier leur aptitude à éventuellement établir un pont entre deux vésicules (J. BRIENNE).

Les travaux portant sur l'adhésion sélective de cellules endothéliales à des membranes contenant un lipopeptide à groupe RGD ont été publiés (38).

Une étude de la structure électronique d'une diamide bicyclique dont l'autoassemblage avait été étudié précédemment, a été réalisée (39).



III. — *Photochromes - Dispositifs Photoniques Moléculaires*

Les résultats portant sur les propriétés et les applications de films sol-gel photochromes contenant des dérivés diéthyléthylène ont été présentés (40, 41).

La synthèse de molécules photochromiques de ce type a été poursuivie (V. BLOY).

IV. — *Groupe de Gastronomie Moléculaire (Groupe H. THIS)*

En septembre 2000 s'est constitué autour de Hervé THIS (physico-chimiste INRA, attaché à la Direction scientifique « Nutrition humaine et Sécurité des aliments »), le Groupe de Gastronomie Moléculaire, qui explore les transformations chimiques et physiques des opérations culinaires.

Dans de nombreux cas, tels que la coagulation des protéines ou la constitution de systèmes dispersés, des systèmes supramoléculaires sont au cœur du problème. Par exemple, Valérie MICHAUT (Le rougissement des poires à la cuisson résulte-t-il d'une complexation des polyphénols par des ions étain II ?, *Maîtrise de chimie*, Université Paris V-René Descartes) a étudié la complexation d'ions métalliques par des polyphénols des poires et les changements de couleur correspondants. Raphael HAUMONT (Recherche d'une transition de percolation dans un système vitreux, D.E.A. de physico-chimie des matériaux de l'Université Paris VI) a cherché à appliquer la théorie de percolation pour décrire des verres formés à partir de solutions aqueuses concentrées de saccharose, verres où les liaisons hydrogène sont responsables du comportement mécanique du système (ce travail entre dans le cadre de l'étude des textures des aliments).

Parallèlement sont étudiées les interactions moléculaires et l'influence des associations supramoléculaires dans des systèmes alimentaires variés : pommes de terre cuites, dans des solutions acides ; émulsions piégées dans des gels (Jeux de texture, in *Pour la Science*, Février 2001, N°280, p. 8).

Ces travaux de recherche s'accompagnent d'enseignements à l'Université François Rabelais de Tours (DESS « Le goût »), à l'Université Paris-Sud (Magistère de physico-chimie moléculaire, Orsay) et de nombreuses conférences et séminaires (plus de 30 depuis septembre 2000). Ils ont également conduit à la

préparation des Ateliers expérimentaux du goût (brochure publiée par le Rectorat de l'Académie de Paris), qui seront mis en œuvre dès septembre 2002 dans les écoles primaires. A noter, enfin, que le Groupe est l'organisateur des Journées françaises de Gastronomie moléculaire (cette année, à l'Université de Cergy-Pontoise), des International Workshop on Molecular Gastronomy (Centre Ettore Majorana, Erice, Italie) et des Séminaires de Gastronomie moléculaire qui se tiennent tous les troisièmes jeudis du mois à l'École supérieure de cuisine française (Centre Jean Ferrandi de la Chambre de commerce de Paris).

Conférences - Publications - Distinctions. H. THIS a effectué une vingtaine de présentations grand public (INRA ; Universités de Bordeaux, Toulouse, Genève ; Semaine de la Science, Cité des sciences et de l'industrie, Paris ; ESPCI, Paris ; CNRS, Orléans, etc.) et une douzaine en milieu professionnel (Laboratoire de Physique des Solides, Orsay ; Association des chimistes luxembourgeois ; Centre de recherche, Kodak ; Faculté de Pharmacie, Chatenay-Malabry ; Séminaire du DRECAM, CEA ; Maison de la Chimie Rhône Alpes ; Société Française de Chimie, Université de Bourgogne, Dijon, etc).

Il a aussi participé comme conférencier invité à une quinzaine de réunions scientifiques (XX^e Regio Symposium, Bâle ; XIV^e entretiens de Belley ; Journée des clubs CRIN ; Olympiade de la Chimie, Maison de la Chimie, Paris ; Journée Aliment Santé, Vichy ; 2^e journée de Gastronomie Moléculaire, Université de Cergy-Pontoise ; 5th International Workshop on Molecular Gastronomy, Erice ; etc).

Il a publié une trentaine d'articles à moitié dans des revues grand public d'une part et dans des revues professionnelles et scientifiques, d'autre part.

H. THIS a été élu ou nommé membre et obtenu diverses distinctions d'institutions professionnelles (Académie nationale des Arts et Sciences du goût ; Académie nationale de cuisine ; Académie française du chocolat et de la confiserie ; Conseil Scientifique et Technique de l'Académie de Paris ; etc).

PUBLICATIONS

32. J.-L. MERGNY, L. LACROIX, M.-P. TEULADE-FICHO, C. HOUNSO, L. GUITTAT, M. HOARAU, P. B. ARIMONDO, J.-P. VIGNERON, J.-M. LEHN, J.-F. RIOU, T. GARESTIER, C. HÉLÈNE, *Telomerase inhibitors based on quadruplex ligands selected by a fluorescence assay* (Proc. Natl Acad. Sci. USA, 2001, 98, 3062).

33. M. PATEL, E. VIVIEN, M. HAUCHECORNE, N. OUDRHIRI, R. RAMASAWMY, J.-P. VIGNERON, P. LEHN, J.-M. LEHN, *Efficient gene transfection by bisguanidylated diacetylene lipid formulations* (Biochim. Biophys. Res. Commun., 281, 536-543, 2001).

34. A. SUKHANOVA, J. DEVY, M. PLUOT, J.-C. BRADLEY, J.-P. VIGNERON, J.-C. JARDILLIER, J.-M. LEHN, I. NABIEV, *Human DNA topoisomerase I inhibitory activities of synthetic polyamines : relation to DNA aggregation* (Bioorganic & Medicinal Chemistry, 9, 1255-1268, 2001).

35. N. OUDRHIRI, R. RAMASAWMY, J.-P. VIGNERON, M. HAUCHECORNE, R. TOURY, S. ROQUIER, E. VIVIEN, M. PEUCHMAUR, J. NAVARRO, J.-M. LEHN ET P. LEHN, *Gene delivery by guanidinium-cholesterol cationic lipids : a 1999 update*, in « Gene therapy : basic and clinical frontier » (R. Bertolotti, H. Parvez and T. Nagatsu (Eds), VSP International Science Publishers, pp 205-223, 2000).

36. J.-P. VIGNERON, *Stratégies en chimie supramoléculaire et biomimétisme*, Arago 25, « Biomimétisme et matériaux », (Chapitre XV, OFTA, Paris, 2001).

37. V. MARCHI-ARTZNER, T. GULIK-KRZYWICKI, M.-A. GUEDEAU-BOUDEVILLE, C. GOSSE, J. S. SANDERSON, J.-C. DEDIEU, J.-M. LEHN, *Selective adhesion, lipid exchange and membrane-fusion processes between vesicles of various sizes bearing complementary molecular recognition groups* (CHEMPHYSICHEM, 2, 367-376, 2001).

38. V. MARCHI-ARTZNER, B. LORZ, U. HELLERER, M. KANTLEHNER, H. KESSLER, E. SACKMANN, *Selective adhesion of endothelial cells to artificial membranes with a synthetic RGD-lipopeptide* (Chem. Eur. J., 7, 1095-1101, 2001).

39. N. A. BESLEY, M.-J. BRIENNE, J. D. HIRST, *Electronic structure of a rigid cyclic diamide* (J. Phys. Chem. B, 104, 12371-12377, 2000).

40. F. CHAPUT, J. BITEAU, K. LAHLIL, J.-P. BOILOT, B. DARRACQ, Y. LEVY, J. PERETTI, V. I. SAFAROV, G. PARENT, A. FERNANDEZ-ACEBES, J.-M. LEHN, *Photochromic sol-gel films containing dithienylethene and azobenzene derivatives : from the design of optical components to the optical data storage* (Molecular crystals and liquid crystals, 344, 77-82, 2000).

41. F. CHAPUT, K. LAHLIL, J. BITEAU, J.-P. BOILOT, B. DARRACQ, Y. LEVY, J. PERETTI, V. I. SAFAROV, J.-M. LEHN, A. FERNANDEZ-ACEBES, *Design of optical components and optical data storage in photochromic sol-gel films containing dithienylethene or azobenzene derivatives* (SPIE's 2000 International Symposium on Optics, Imaging and Instrumentation, SPIE vol. 3943, Sol-Gel Optics V, 32-37, 2000).

BREVET

J.-L. MERGNY, L. LACROIX, M.-P. TEULADE-FICHO, L. GUITTAT, M. HOARAU, P.B. ARIMONDO, J.-P. VIGNERON, J.-M. LEHN, T. GARESTIER, C. HÉLÈNE, *Utilisation de composés aromatiques polycycliques pour fabriquer des médicaments capables d'inhiber la télomérase*, FR n°0010218, INSERM, CNRS, 2.3.2001.

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.

AFFECTATIONS ET ACTIVITÉS PROFESSIONNELLES
DES CHERCHEURS AYANT QUITTÉ LES LABORATOIRES EN 1998-1999

— Philippe BELMONT, chercheur, Université Claude Bernard (Lyon I), UMR 5078, Villeurbanne.

— Volker BERL, stage post-doctoral à l'Université Stanford, Californie, USA.

— Mubarik CHOWDHRI, chercheur, BASF Ludwigshafen, Allemagne.

— Richard KHOURY, chercheur, EXELIXIS, San Francisco, CA, USA

— Mario RUBEN, Chercheur, antenne du Laboratoire à l'Institut de Nanotechnologie du Centre de recherche de Karlsruhe, Allemagne.

— Stéphane VINCENT, chercheur CNRS, Ecole Normale Supérieure, Paris.

DISTINCTIONS - PRIX - NOMINATIONS

Jean-Marie LEHN a été nommé membre de l'Académie des Technologies et membre honoraire de l'Académie des Sciences de Hongrie. Il a reçu un Doctorat Honoris Causa des Universités de Nagoya, de Sherbrooke et de Trieste.