

## Chimie des interactions moléculaires

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

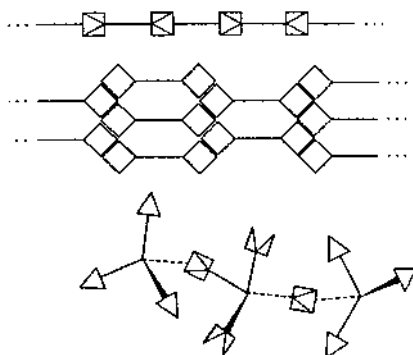
Le cours de l'année 2002-2003 a porté sur « Autoorganisation supramoléculaire — Systèmes polymoléculaires et polymères supramoléculaires ». Une partie de l'enseignement a été effectuée hors Paris à l'Université Henri Poincaré de Nancy (5 h), à l'Université Royale de Technologie (KTH) de Stockholm (5 h) et à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg (3 h).

\*

\*\*

La mise en œuvre des processus d'interaction et de reconnaissance moléculaires ouvre la voie à la génération contrôlée par autoassemblage soit de structures supramoléculaires discrètes, soit d'assemblées organisées polymoléculaires. Le premier cas a été traité dans le cours 2000-2001. Le deuxième cas concerne les matériaux supramoléculaires qui peuvent être formés par des entités :

- unidimensionnelles, comme des chaînes supramoléculaires,
- bidimensionnelles, comme les réseaux, couches et films polymoléculaires,
- tridimensionnelles, comme les composés solides.



Le cours de l'année 2002-2003 a principalement porté sur les polymères supramoléculaires qui peuvent être monodimensionnels (chaîne principale), bidimensionnels (associations en chaîne et latérales) ou tridimensionnels (réseaux, dendrimère) suivant la nature des composants.

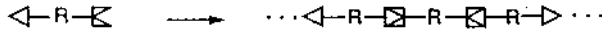
### 1) Chimie des polymères supramoléculaires –Principes

La chimie des polymères supramoléculaires concerne les entités générées par polyassociation de monomères connectés par des interactions non-covalentes et non par des liaisons covalentes comme c'est le cas pour les polymères moléculaires.

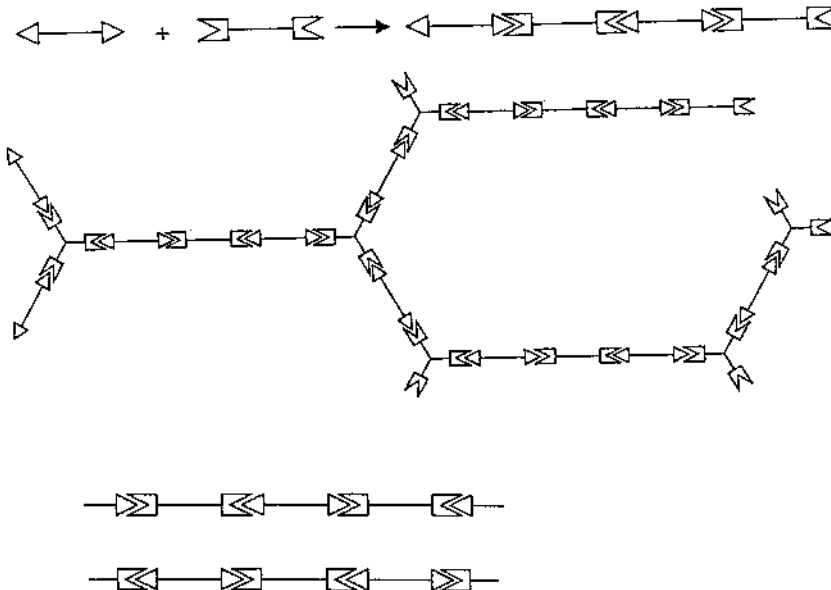
Elle met en œuvre les processus de reconnaissance moléculaire conduisant à l'association de monomères portant des groupes de reconnaissance complémentaires. Les monomères hétérocomplémentaires conduisent soit à des homopolymères, soit à des copolymères :



Les monomères auto-complémentaires forment des homopolymères.



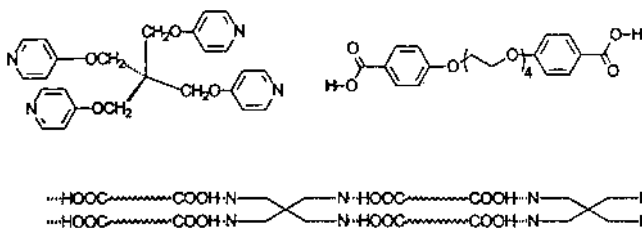
Les monomères ditopiques donnent lieu à une polymérisation en chaînes tandis que les unités tritopiques (ou multitopiques) permettent la réticulation. Par ailleurs, les groupes monotopiques jouent le rôle de terminaison de chaînes.



La taille des objets polyassociés produits dépend en particulier de la constante d'association et de la concentration dans un milieu donné. La nature des interactions mises en jeu définit le type de polymère obtenu. La plupart des travaux dans ce domaine concerne les associations par liaison hydrogène et par coordination d'ions métalliques, fournissant respectivement des polymères organiques et inorganiques.

### 2) Association par une ou deux liaisons H

Les associations utilisant une seule liaison H reposent principalement sur l'interaction entre un groupe —OH d'acide carboxylique et un site N, en particulier de pyridine. De nombreux cas de cristaux liquides supramoléculaires et de réseaux polymériques ont été décrits.



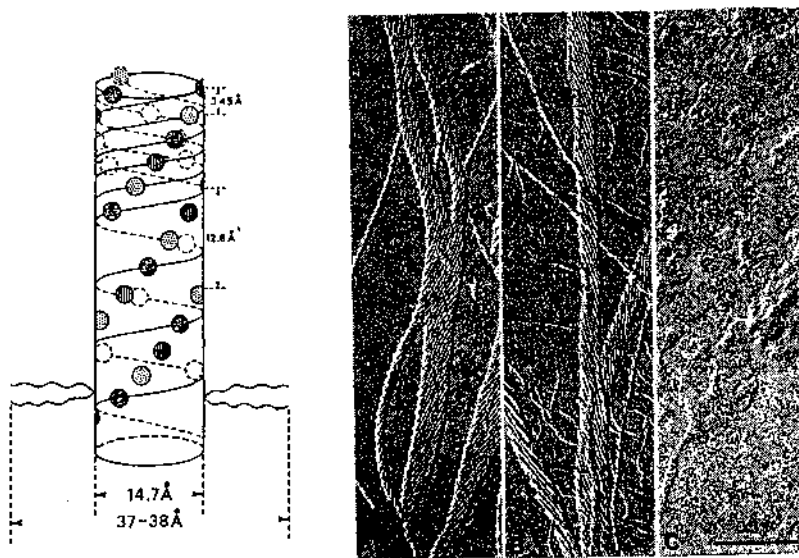
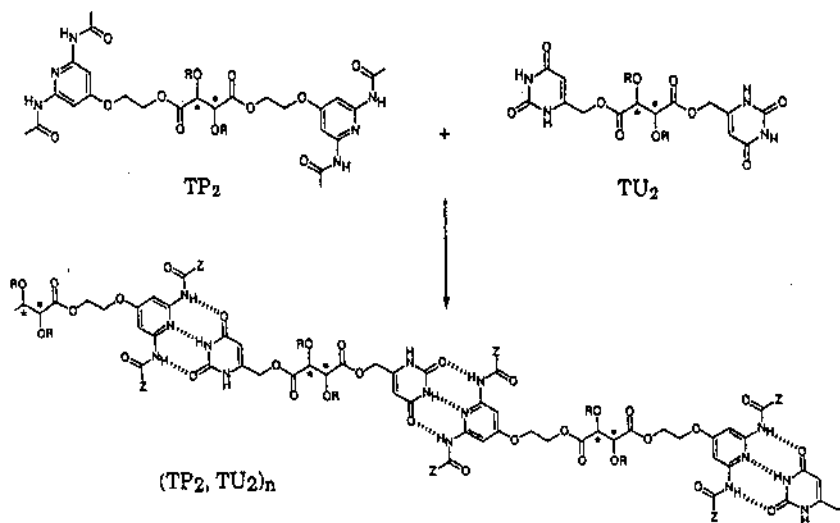
L'association par deux liaisons H est représentée par la formation de dimères d'acides carboxyliques, de paires complémentaires, par exemple de nucléobases, et d'enchaînements de fonctions urée.

### 3) Association par trois, quatre et six liaisons H

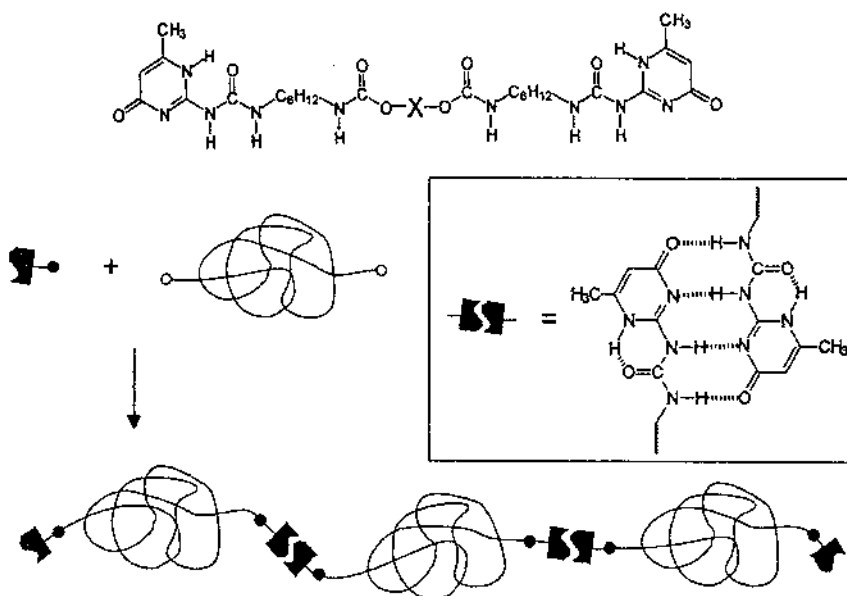
Le premier cas d'association par trois liaisons H a servi de base pour la présentation de principe des polymères supramoléculaires. Il s'agit de la formation de trois liaisons H entre des groupes de reconnaissance complémentaires U uracile ADA et P diamidopyridine DAD. La simple dimérisation conduit à des cristaux liquides colonnaires.

Les monomères ditopiques  $TU_2$  et  $TP_2$  correspondants dérivés de l'acide tartrique T sont des solides. En mélangeant leurs solutions on obtient des polymères supramoléculaires cristaux liquides présentant un domaine mésomorphe très étendu. La structure de ces polymères est celle d'une triple hélice et l'observation par microscopie électronique indique la formation de fibres hélicoïdales dont l'hélicité est l'expression au niveau supramoléculaire de l'asymétrie moléculaire.

Un groupe de reconnaissance autocomplémentaire donnant lieu à une forte association par quatre liaisons H a été mis au point. Le greffage aux extrémités d'une chaîne a permis d'obtenir des polymères supramoléculaires présentant des propriétés, notamment mécaniques, particulièrement intéressantes. L'addition d'une unité monotopique conduit à une chute brutale de la viscosité des solutions. De nombreux autres assemblages ont été étudiés.

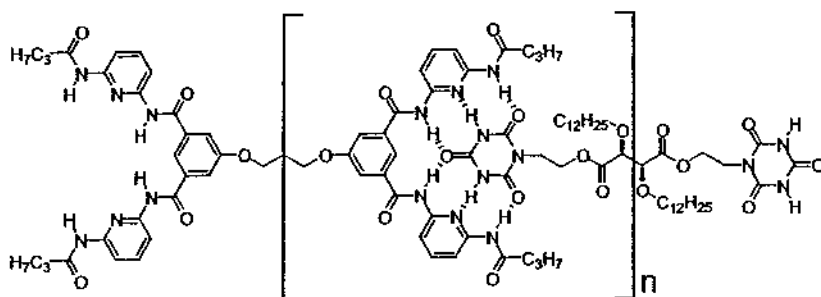


La mise en œuvre de six liaisons H a été réalisée à l'aide d'un double site ADA diamidopyridine et un groupe à double face DAD dérivé de l'acide cyanurique. Différentes textures ont été obtenues et ont été caractérisées par microscopie électronique. Les effets du solvant, de la concentration, de la stoechiométrie, de l'addition d'unités de réticulation tritopiques ont été étudiés par diverses méthodes physiques.



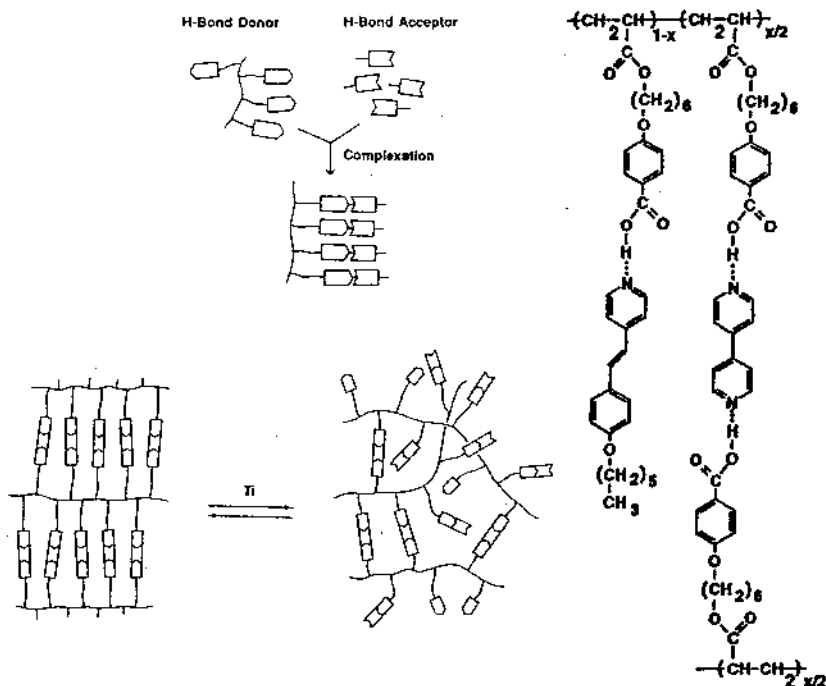
Une étude théorique a permis de cerner l'influence de ces divers paramètres sur le degré de polymérisation.

Différents autres types de connexion ont été mis en œuvre pour générer des polymères supramoléculaires.



#### 4) Greffage supramoléculaire de chaînes latérales

L'introduction sur les chaînes principales de groupes de reconnaissance latéraux permet le greffage supramoléculaire de chaînes latérales ainsi que la réticulation par liaison H.



### 5) Conclusion — Matériaux Supramoléculaires

Le cas des polymères supramoléculaires illustre l'apport de la chimie supramoléculaire à la science des matériaux. Les matériaux supramoléculaires de façon générale sont des systèmes :

- *instruits*, reposant sur la mise en œuvre d'information moléculaire,
- *dynamiques*, du fait de la réversibilité des connections entre composants,
- *combinatoires*, par échange des composants générant la diversité.

Ils se constituent par autoassemblage dirigé par la reconnaissance moléculaire et sont susceptibles de répondre aux sollicitations/stimulis physiques ou chimiques de l'environnement. Ils représentent de ce fait des systèmes adaptatifs dont l'exploration est d'un grand intérêt à la fois fondamental et appliqué.

### SÉMINAIRES

À Paris :

— Samuel I. STUPP (Northwestern University, Evanston), *Self-Assembly Strategies for Nanomaterials*, 18 décembre 2002.

— Pierre BRAUNSTEIN (CNRS, ULP, Strasbourg) *Architectures organométalliques : de la brique élémentaire aux nanoparticules*, 16 janvier 2003.

— Max MALACRIA (IUF, Université Pierre et Marie Curie, Paris), *Réactions de polycyclisation en cascade*, 7 février 2003.

À Strasbourg :

— Craig HILL (Emory University), *Cluster Self-Assembly to Control Catalysis — Selective and Self-Repairing Catalysts*, 18 juillet 2003.

— Shigekazu MATSUI (Mitsui Chemicals), *Development of New Olefin Polymerization Catalysts Based on Ligand-Oriented Catalyst Design*, 10 janvier 2003.

— Malin ARDHAMMAR (Chalmers University of Technology, ISIS, ULP Strasbourg), *Membrane Orientation Studies with Polarized Light Spectroscopy*, 11 février 2003.

— Sunney I. CHAN (Academia Sinica, Université Tsing-Hua, Caltech), *Biological Controlled Oxidation of Small Alkanes*, 18 février 2003.

— Andrew GRIFFITHS (MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge), *Molecular Evolution by in vitro Compartmentalisation Using Water-in-oil Emulsions*, 20 février 2003.

— Patrick TIELMANN (Max-Planck-Institut for Coal Research, ISIS, ULP Strasbourg), *New Methods to Optimize Biocatalysts for Use in Organic Synthesis — Immobilization and Screening*, 1<sup>er</sup> avril 2003.

— Masato IKEDA (Kyushu University, ISIS, ULP Strasbourg), *Positive Allosteric Systems Designed on Dynamic Supramolecular Scaffolds*, 22 avril 2003.

#### RÉSUMÉ DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE

##### A) LABORATOIRE DE CHIMIE SUPRAMOLÉCULAIRE

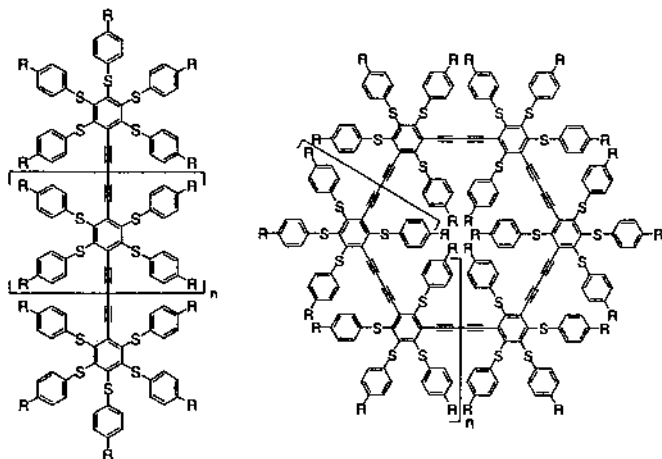
(ISIS, Université Louis Pasteur, Strasbourg et UMR 7006 du CNRS)

#### I. — Dispositifs fonctionnels moléculaires et supramoléculaires

##### 1) Dispositifs électroniques

Les travaux sur ce thème sont effectués dans l'antenne du laboratoire de Strasbourg à l'Institut de Nanotechnologie (INT), FZK, à Karlsruhe par Marcel MAYOR et Mario RUBEN. Ils portent sur l'électronique moléculaire et supramoléculaire et concernent notamment l'étude des propriétés physiques de molécules conjuguées isolées.

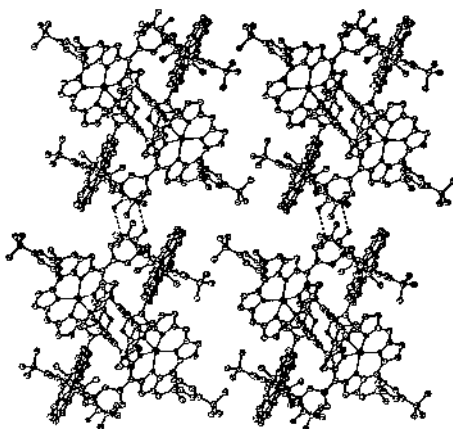
Il s'agit en particulier d'études concernant le transfert d'électrons à travers des structures linéaires ou cycliques portant de multiples substituants thiophényle. Celles-ci sont susceptibles d'être réduites par addition de plusieurs électrons (1).



Les travaux sur les grilles [2 x 2] tétracationiques ont été préparés pour publication à l'INT (M. RUBEN).

## 2) Dispositifs optiques

Les travaux concernant l'autoassemblage de porphyrines portant des groupes de reconnaissance 2-aminopyrimidine ont été publiés (2).



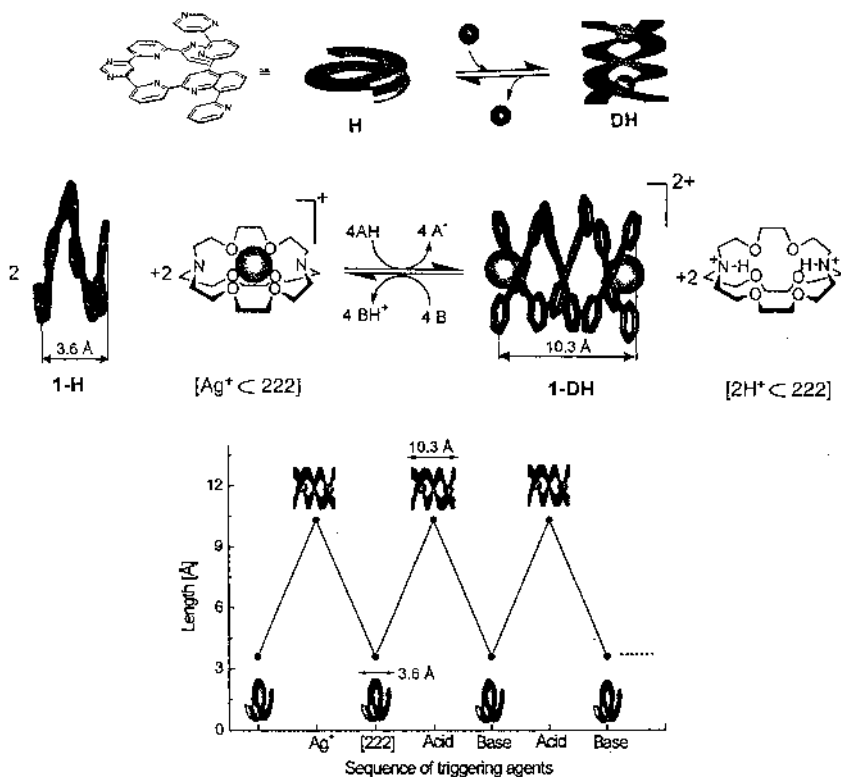
Une séquence hétérocyclique pyridine-pyrimidine-pyridine portant un groupe porphyrine-zinc(II) à chaque extrémité a été synthétisée. Un tel composé permet de réaliser un mouvement d'extension-repliement par interconversion induite par complexation d'un ion métallique (voir Annuaire 2001-2002). Les deux états présentent des propriétés optiques différentes (S. BALABAN, M. LINKE-SCHAETZEL, INT, FZK).



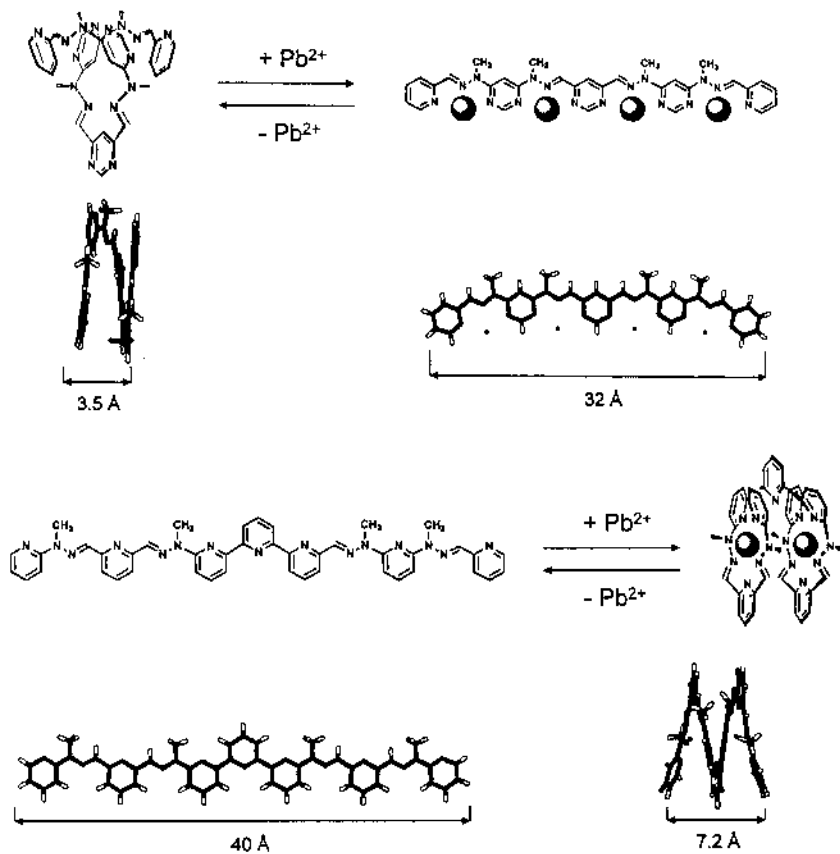
La synthèse de nouveaux ligands pour la mise au point de cryptates photoactifs est en cours d'évaluation (M.-N. LALLOZ).

### 3) Dispositifs dynamiques

Les travaux sur la génération de mouvements moléculaires de très grande amplitude par complexation d'ions métalliques ont été poursuivis dans plusieurs directions. Un brin hétérocyclique hélicoïdal forme une double hélice par fixation d'ions argent(I) en bout de chaîne, produisant un changement réversible de longueur d'un facteur trois environ (3).



Des séquences pyrimidine-hydrazone beaucoup plus facile d'accès synthétiquement (voir aussi ci-dessous) ont été mises en œuvre pour produire des mouvements d'extension-contraction réversibles entre une forme hélicoïdale et une forme complexée en extension. La transformation inverse a été réalisée à l'aide de chaînes constituées d'unités (pyridine-hydrazone) qui sont linéaires à l'état libre et s'enroulent en hélice autour d'ions métalliques plomb(II) complexés (M. STADLER).



## II. — Autoorganisation de systèmes inorganiques

### 1) Superstructures en « ratelier »

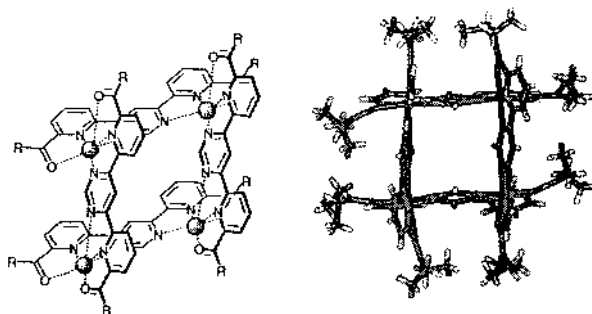
Les résultats concernant un complexe bis-dirhodium ont été publiés (4).

### 2) Superstructures en « grille » [2 x 2]

Les études portant sur l'autoassemblage et les propriétés de grilles tétramétalliques [2 x 2] ont été poursuivies dans plusieurs directions :

— les propriétés électrochimiques des grilles ont permis de mettre en évidence leurs propriétés d'unité d'électronique moléculaire à niveaux multiples et particulier l'aptitude des ions cobalt(II) de la grille  $Co^{II}_4$  de transmettre les interactions électroniques entre les ligands réduits, d'où l'obtention de niveaux de réduction régulièrement espacés (5) ;

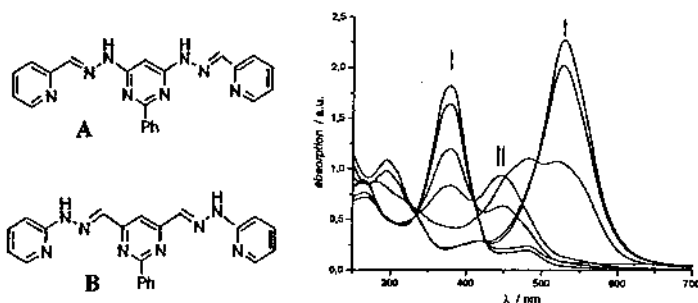
— l'autoassemblage de grilles mettant en œuvre un nouveau type de ligand bis-ester ou bisamide (V. PATRONIAK, P. BAXTER) ;



— la présence dans les grilles  $\text{Fe}^{\text{II}}_4$  de niveaux magnétiques multiples interconnectibles par inversion de spin sous l'effet de facteurs externes, confère à ces complexes des caractéristiques de composants de spintronique supramoléculaire (E. BREUNING, M. RUBEN, en collaboration avec le Laboratoire du Prof. P. GÜTLICH, Université Gutenberg de Mayence) ;

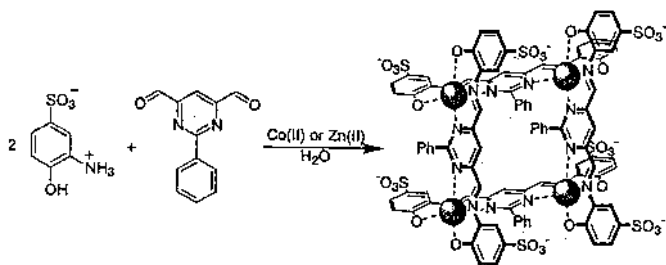
— la synthèse de nouveaux ligands à deux sous-unités (L. UPPADINE) ;

— la mise en œuvre de ligands possédant des groupes hydrazine pour la synthèse de grilles ionisables ; celles-ci montrent des effets très intéressants, en particulier la modulation protonique réversible des propriétés optiques des complexes  $\text{Co}^{\text{II}}_4$  (6) et des propriétés magnétiques des complexes  $\text{Fe}^{\text{II}}_4$  (J. NITSCHKE).



— la conversion d'une grille ionisable  $\text{Co}^{\text{II}}_4$  en grille  $\text{Co}^{\text{III}}_4$  par oxydation des quatre sites cobalt(II) avec déprotonation totale (L. UPPADINE) ; ces résultats ouvrent une voie vers la génération de grilles à valence mixte ayant des propriétés magnétiques variées et éventuellement adressables par des échanges redox localisés ;

— la mise en évidence de processus d'autoorganisation par sélection dans le cas du double assemblage de grilles  $\text{Zn}^{\text{II}}_4$  à partir de bibliothèques dynamiques de ligands produits réversiblement à partir de leurs composants, suivi de la formation de la grille (J. NITSCHKE).

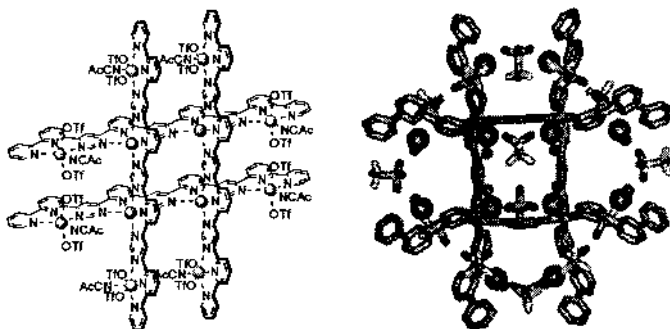


— La synthèse de grilles fonctionnalisées permettant le greffage, réversible ou non, de chaînes multiples conduit à des cavités pouvant présenter des propriétés de reconnaissance pour la liaison sélective d'un substrat et éventuellement effectuer une réaction sur le substrat lié (P. TIELMANN).

### 3) Superstructures à haute nucléarité

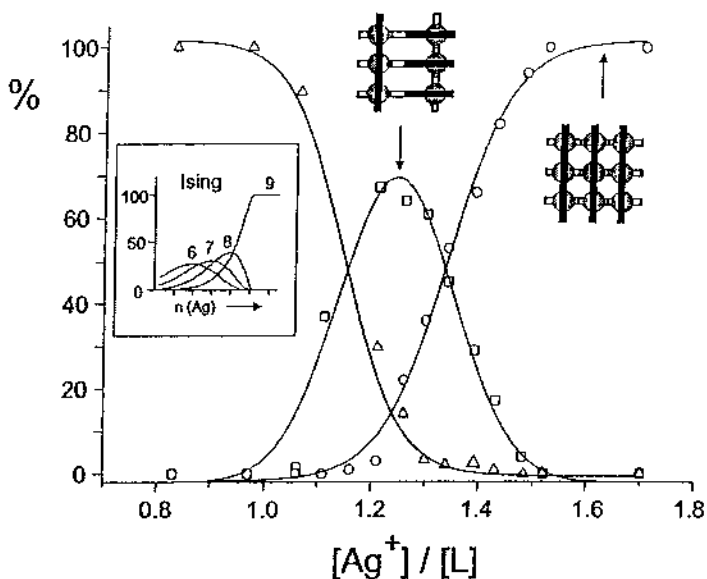
Les résultats portant sur les grilles [2 x 3] et [3 x 3] contenant respectivement six et neuf centres métalliques à coordination octaédrique ont été publiés (7).

La complexation d'ions plomb(II) par un ligand à quatre sites tridentates conduit à la formation de trois espèces polynucléaires en fonction de la quantité d'ions : une grille [4 x 4]Pb<sup>II</sup><sub>16</sub>, une double croix [4 # 4]Pb<sup>II</sup><sub>12</sub> et une espèce intermédiaire à douze ions Pb<sup>II</sup> ; ces espèces sont en équilibre dynamique et interconvertibles réversiblement (M. BARBOIU).



Le ligand analogue contenant des ponts hydrazone, dont la synthèse est beaucoup plus aisée, conduit aussi à la formation d'une grille [4 x 4] avec les ions Pb<sup>II</sup> et Hg<sup>II</sup> (M. STADLER).

Une étude détaillée du mécanisme de la formation de la grille [3 x 3]Ag<sup>I</sup>, a mis en évidence la formation successive de différentes espèces en fonction de la quantité d'ions argent(I) ajoutés avec une coopérativité marquée pour la dernière étape (8).



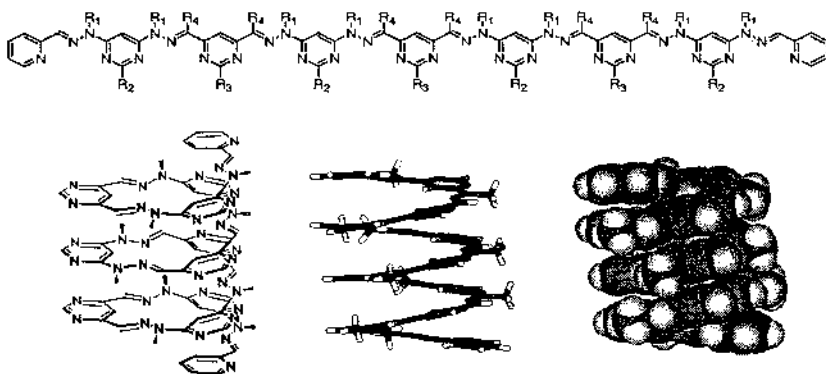
La synthèse de ligands multisites macrocycliques contenant des sites de complexation bipyridiniques a été poursuivie (P. BAXTER) et a donné lieu à publication (9).

### III. — Autoorganisation de systèmes organiques

#### 1) Autoorganisation de chaînes polyhétérocycliques

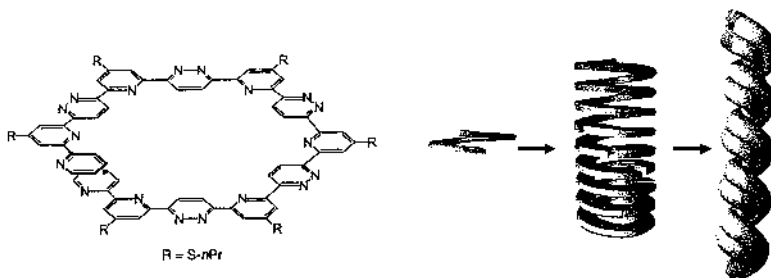
Le remplacement isomorphe d'un groupe pyridine par une fonction hydrazone permet un accès synthétique beaucoup plus aisé à des chaînes polyhétérocycliques de grande longueur incorporant des noyaux pyrimidiniques qui adoptent une forme hélicoïdale à la fois en solution et en phase cristalline (10).

L'étude de polymères hélicoïdaux dérivés de ce type de structure a été poursuivie, notamment vers une fonctionnalisation latérale (J.-L. SCHMITT). Lorsque



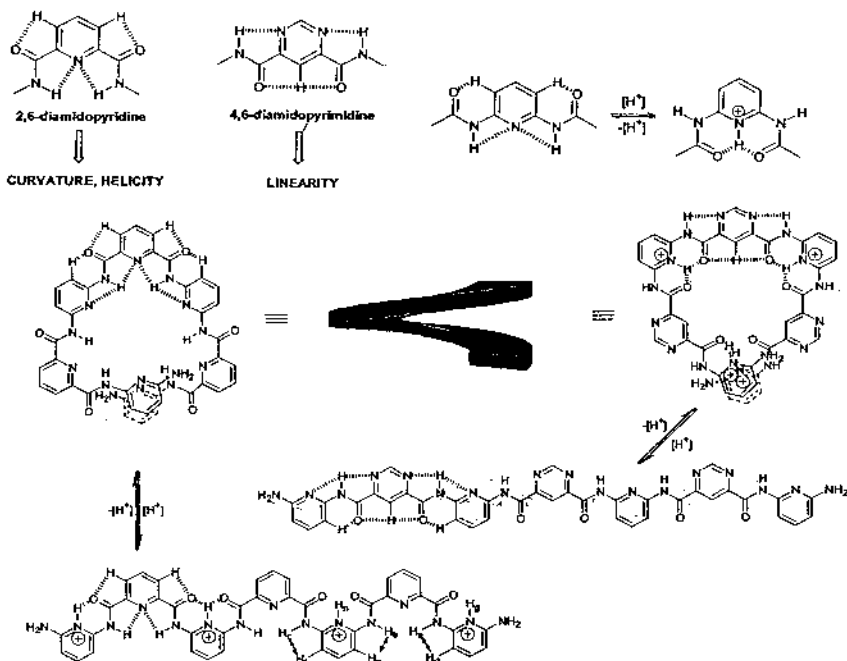
les groupes pyrimidiniques sont remplacés par des groupes pyridiniques les chaînes obtenues sont linéaires (M. STADLER). Ces résultats sont en accord avec les études antérieures et indiquent que les codons de structure (pyridine-hydrazone) et (pyrimidine-hydrazone) permettent de programmer la formation d'une chaîne linéaire et hélicoïdale respectivement.

Les travaux sur l'autoorganisation en hélice et l'autoassemblage hiérarchisé en fibres supramoléculaires de chaînes contenant des sous-unités (pyridine-pyridazine) ont été publiés (11).



## 2) Autoorganisation de brins moléculaires polyamides hétérocycliques

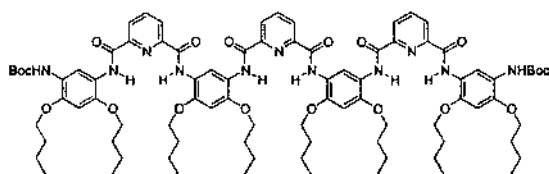
La synthèse de longues chaînes hélicoïdales basées sur le motif pyridine dicarboxamide a été poursuivie (E. KOLOMIETS). Le remplacement du groupe pyridine



par une pyrimidine doit conduire à une inversion de conformation vers une forme linéaire. La synthèse de telles chaînes est à l'étude, mais présente de sérieuses difficultés (I. ODRIOZOLA).

La protonation des groupes pyridiniques présents dans ces chaînes conduit à une interconversion entre formes linéaires et hélicoïdales et induit un processus dynamique de contraction/extension réversible semblable à celui produit par la complexation d'ions métalliques par les chaînes polyhétérocycliques décrit ci-dessus (E. KOLOMIETS, I. ODRIOZOLA).

L'introduction de groupes 1,3-diamino-4,6-dialkoxy-benzène permet d'étendre cette programmation conformationnelle de chaînes moléculaires synthétiques (I. ODRIOZOLA).



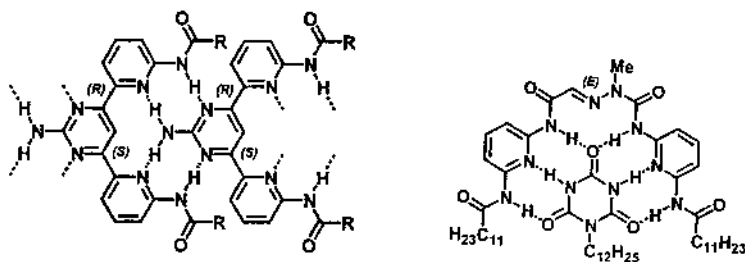
### 3) Matériaux dynamiques moléculaires et supramoléculaires

#### a) Polymères supramoléculaires

La synthèse des composants moléculaires nécessaires à la mise au point de systèmes polymériques à « double dynamique » à la fois moléculaire et supramoléculaire, a été poursuivie (E. KOLOMIETS).

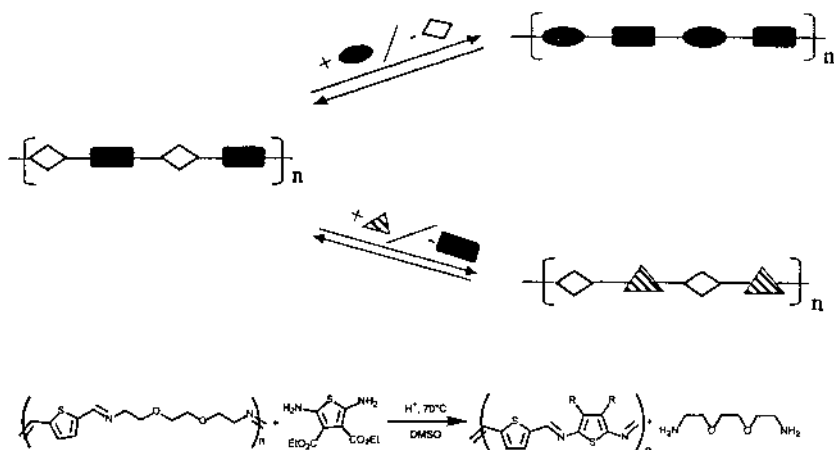
Des monomères portant comme groupe de reconnaissance une nucléobase à chaque extrémité de chaîne sont en cours de synthèse ; ils devraient conduire à des polymères supramoléculaires présentant une auto-sélection dans la formation des chaînes (D. HICKMAN, S. NAMPALLY).

La synthèse d'unités moléculaires autocomplémentaires susceptibles de former des polymères supramoléculaires par emboîtement ou par interdigitation (« velcro ») par autoassociation a été explorée. De même, la synthèse des éléments pouvant permettre la formation de polymères supramoléculaires à trois composants a été entreprise (T. NOBORI, J.-L. SCHMITT). Ces travaux sont poursuivis (M. IKEDA).



## b) Dynamères : Polymères covalents réversibles

L'introduction de connexions covalentes réversibles permet l'obtention de polymères moléculaires dynamiques. Plusieurs systèmes de ce type mettant en œuvre des fonctions imine et hydrazone ont été étudiés par polymérisation en phase homogène ou interfaciale. Leur nature dynamique et combinatoire a été démontrée par échange de composants. Par exemple, l'introduction de diaminothiophène dans une chaîne polyimine non-conjuguée contenant du thiophène dialdéhyde conduit à une chaîne polythiophène conjuguée colorée (W. SKENE). L'extension à d'autres composants a permis en particulier de former des films ayant des propriétés mécaniques intéressantes (T. NOBORI).



Des oligomères et polymères réversibles susceptibles de présenter des propriétés optiques caractéristiques ont été obtenus à partir d'unités dérivées du fluorène et différents processus dynamiques ont été étudiés (N. GIUSEPPONE).

Une revue des travaux du laboratoire sur la chimie des polymères supramoléculaires a été publiée (12).

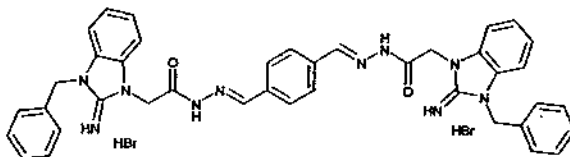
IV. — *Chimie combinatoire dynamique*

L'application de la chimie combinatoire dynamique (CCD) à la mise au point de composés biologiquement actifs a été décrite (13).

Les travaux dans le domaine de la CCD ont été poursuivis dans différentes directions :

— l'obtention d'inhibiteurs de la HPr Kinase de *Bacillus subtilis* (T. BUNYAPAIBOONSRI, O. RAMSTRÖM, en collaboration avec J. HAIJECH et H. RAMSTRÖM) et de la catéchol-O-méthyltransférerase (S. LOHMANN) ;





— la mise au point de dérivés fonctionnels des composants permettant la formation de *biopolymères dynamiques*,

- polypeptides dynamiques (S. LOHMANN),
- acides nucléiques dynamiques (D. HICKMAN, S. NAMPALLY),
- polysaccharides dynamiques (Y. RUFF) ;

— l'exploration de la réversibilité d'autres réactions afin de développer de nouveaux systèmes covalents dynamiques, en particulier la réaction de Diels-Alder (P. BOUL, Ph. REUTENAUER) ;

— l'utilisation de complexes métalliques en forme de grille [2 x 2] portant huit fonctionnalités réversibles et susceptibles de présenter une très grande diversité de résidus actifs pour la mise au point de processus de *reconnaissance* et de *catalyse dynamiques* (P. TIELMANN, voir aussi ci-dessus) ;

— l'exploration de processus de transport par des porteurs dynamiques (M. ARDHAMMAR).

Par ailleurs, les travaux portant sur la mise au point d'effecteurs de la régulation de la fixation d'oxygène par l'hémoglobine ont été poursuivis. Le transfert de phase du myo-inositol hexaphosphate dans un système artificiel et son transport à travers la membrane des érythrocytes ont été étudiés (14). Une substance active nouvelle a été découverte ; le développement de dérivés présentant une plus grande efficacité est en cours (K. FYLAKTAKIDOU, en collaboration avec R. GREFFERATH et C. NICOLAU) et les propriétés de transfert membranaire sont à l'étude (M. ARDHAMMAR).

#### V. — Chimie Dynamique Constitutionnelle — Autoorganisation par sélection

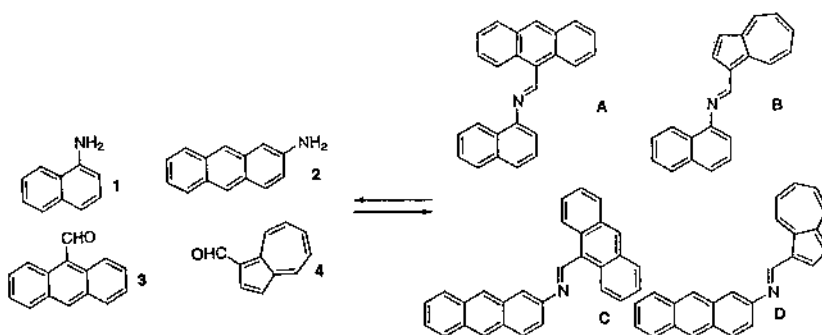
Divers travaux du laboratoire sont dirigés vers la mise en œuvre du concept d'autoorganisation par sélection, qui repose sur l'exploitation de la diversité moléculaire et supramoléculaire générée par la chimie dynamique constitutionnelle (CDC) aux deux niveaux (voir Annuaire 2001-2002).

En particulier, la formation par sélection de grilles [2 x 2] tétranucléaires, les polymères supramoléculaires et les dynamères covalents réversibles ainsi que les divers aspects de la CCD décrits ci-dessus relèvent tous de la problématique CDC sélection/adaptation.

Les possibilités de mettre en œuvre des processus de sélection multiples portant à la fois sur la nature des ions métalliques (géométrie de coordination) et des

ligands (sous-unités de complexation) ont été explorées à l'aide de ligands linéaires et ont permis de mettre en évidence par spectrométrie de masse la formation des hélicates correspondant à la combinaison correcte ion/site. Ces travaux se continuent par des essais de réalisation de processus de type « réaction polymérase en chaîne » (PCR) artificielle (A. MARQUIS, M.-N. LALLOZ).

Des recherches ont été dirigées spécifiquement vers l'exploration de systèmes adaptatifs réagissant à des stimuli externes physiques (température, champs électriques, pression, etc.) ou chimiques (protonation, complexation, etc.). Ainsi, des modifications d'acidité du milieu et de température conduisent à une évolution complexe des constituants d'une bibliothèque d'imines, qui en quelque sorte s'adapte aux variations imposées (N. GIUSEPPONE).



De même un processus de sélection par le pH induit des échanges entre monomères dans des bibliothèques dynamiques constituées par des dérivés du fluorène (N. GIUSEPPONE). De multiples variantes et des systèmes adaptatifs séquentiels peuvent être imaginés sur ces bases.

Les possibilités offertes par la chimie supramoléculaire assistée par ordinateur ont été présentées (15).

Une analyse du stockage et du traitement de l'information moléculaire a été faite (16).

#### PUBLICATIONS

1. M. MAYOR, M. BÜSCHEL, K. M. FROMM, J.-M. LEHN, J. DAUB, *Electron Transfer Through Bridging Molecular Structures* (Ann. N. Y. Acad. Sci. 960, 16-28, 2002).

2. T. S. BALABAN, R. GODDARD, M. LINKE-SCHAETZEL, J.-M. LEHN, *2-Aminopyrimidine Directed Self-Assembly of Zinc Porphyrins Containing Bulky 3,5-tert-butylphenyl Groups* (J. Am. Chem. Soc. 125, 4233-4239, 2003).

3. M. BARBOIU, G. VAUGHAN, N. KYRITSAKAS, J.-M. LEHN, *Dynamic Chemical Devices : Generation of Reversible Extension/Contraction Molecular Motion by Ion-Triggered Single/Double Helix Interconversion* (Chem. Eur. J., 9, 763-769, 2003).
4. A. PETITJEAN, J.-M. LEHN, R. G. KHOURY, A. DE CIAN, N. KYRITSAKAS, *Synthesis, Characterisation and Properties of a Crescent-shaped Tetranuclear Bisdirhodium Complex* (C. R. Acad. Sci. Chimie, 5, 337-340, 2002).
5. M. RUBEN, E. BREUNING, M. BARBOIU, J.-P. GISSELBRECHT, J.-M. LEHN, *Functional Supramolecular Devices :  $[M_4L_4]^{8+}$   $[2 \times 2]$ -Grid-Type Complexes as Multilevel Molecular Electronic Species* (Chem. Eur. J., 9, 292-299, 2003).
6. M. RUBEN, J.-M. LEHN, G. VAUGHAN, *Synthesis of Ionizable  $[2 \times 2]$  Grid-type Metallo-arrays and Reversible Protonic Modulation of the Optical Properties of the  $[Co^II_4L_4]^{8+}$  Species* (Chem. Commun., 1338-1339, 2003).
7. E. BREUNING, G. S. HANAN, F. J. ROMERO-SALGUERO, A. M. GARCIA, P. N. W. BAXTER, J.-M. LEHN, E. WEGELIUS, K. RISSANEN, H. NIERENGARTEN, A. VAN DORSSLAER, *Self-Assembly, Characterisation, and Crystal Structure of Multinuclear Metal Complexes of the  $[2 \times 3]$  and  $[3 \times 3]$  Grid-Type* (Chem. Eur. J., 8, 3458-3466, 2002).
8. A. MARQUIS, J.-P. KINTZINGER, R. GRAFF, P. N. W. BAXTER, J.-M. LEHN, *Mechanistic Features, Cooperativity, and Robustness in the Self-Assembly of Multicomponent Silver(I) Grid-Type Metalloarchitectures* (Angew. Chem. Int. Ed., 41, 2760-2764, 2002).
9. P. N. W. BAXTER, *Twistophane Macrocycles with Integrated 6, 6'-Connected-2, 2'-Bipyridine Units : A New Lead Class of Fluorescence Sensors for Metal Ions* (Chem. Eur. J. 8, 5250-5264, 2002).
10. J.-L. SCHMITT, A.-M. STADLER, N. KYRITSAKAS, J.-M. LEHN, *Helicity-Encoded Molecular Strands : Efficient Access by the Hydrazone Route and Structural Features* (Helv. Chim. Acta, 86, 1598-1624, 2003).
11. L. A. CUCCIA, E. RUIZ, J.-M. LEHN, J.-C. HOMO, M. SCHMUTZ, *Helical Self-Organization and Hierarchical Self-Assembly of an Oligoheterocyclic Pyridine-Pyridazine Strand into Extended Supramolecular Fibers* (Chem. Eur. J., 8, 3448-3457, 2002).
12. J.-M. LEHN, *Supramolecular Polymer Chemistry — Scope and Perspectives* (Polym. Int., 51, 825-839, 2002).
13. O. RAMSTRÖM, T. BUNYAPAIBOONSRI, S. LOHMANN, J.-M. LEHN, *Chemical Biology of Dynamic Combinatorial Libraries* (Biochim. Biophys. Acta, 1572, 178-186, 2002).
14. S. P. VINCENT, J.-M. LEHN, J. LAZARTE, C. NICOLAU, *Transport of the Highly Charged myo-Inositol Hexakisphosphate Molecule across the Red Blood*

*Cell Membrane : A Phase Transfer and Biological Study* (Bioorg. Med. Chem., 10, 2825-2834, 2002).

15. A. VARNEK, G. WIPFF, B. DIETRICH, J.-M. LEHN, E.V. BOLDYREVA, *Chimie Supramoléculaire Assistée par Ordinateur* (Technique de l'Ingénieur, 7, AF 6048-1/8, 2002).

16. T. SIENKO, J.-M. LEHN, *Molecular Recognition : Storage and Processing of Molecular Information* (in Molecular Computing, eds. T. Sienko, A. Adamatzki, N. Rambidi, MIT Press, chap. 2, 2003).

#### THÈSE

*Thèse de doctorat de l'Université Louis Pasteur*

— Anne PETITJEAN, *Commutation et auto-organisation moléculaires*, (28 septembre 2002).

#### HABILITATION À DIRIGER DES RECHERCHES

— Marcel MAYOR, *Electroactive organic molecules — Molecular batteries and molecular wires*, (27 novembre 2002).

#### CONFÉRENCES PRÉSENTÉES SUR INVITATION

Professeur Jean-Marie LEHN

— International NRW Graduate School of Chemistry, Universität Münster, 20 juin 2002, *Supramolecular Chemistry : From Molecular Recognition Toward Self-Organization*.

— Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Mainz, 21 juin 2002, *Von Materie zum Leben : Chemie ? !*

— Congrès « Bio & Business 2002 », Heidelberg, 27 juin 2002, *Supramolekulare Chemie : Beiträge zur Biotechnologie*.

— 52nd Meeting of Nobel Prize Winners in Lindau, 2 juillet 2002, *Self-Organization of Functional Supramolecular Systems*.

— Gordon Research Conference on Combinatorial Chemistry, Queen's College Oxford, 8 juillet 2002, *From Supramolecular Self-Organization to Dynamic Combinatorial Chemistry*.

— International Congress on Membranes and Membrane Processes, Toulouse, 12 juillet 2002, *Membranes and Supramolecular Chemistry*.

— XIX Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography, Geneva, 15 août 2002, *Self-Organized Supramolecular Architectures*.

— Euroconference on Inorganic Chemistry : « The Inorganic Side of Molecular Architecture », San Feliu de Guixols, 5 septembre 2002, *Self-Organization of Inorganic Supramolecular Architectures*.

— Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, 13 septembre 2002, *De la Matière à la Vie : La Chimie ? !*.

— Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, 16 septembre 2002, *Supramolecular Chemistry : From Molecular Recognition toward Self-Organization*.

— EuroConference on Supramolecular Chemistry : « Molecular Rods, Wires and Switches », San Feliu de Guixols, 17 septembre 2002, *Self-Organization of Functional Supramolecular Nanostructures*.

— European Associated Laboratory 2002, Polymers in Confined Geometries, Mainz, 25 septembre 2002, *Supramolecular Polymer Chemistry*.

— EL.B.A.-Max Planck-Forum on Nanoscale Science and Technology, Mainz, 26 septembre 2002, *Functional Supramolecular Nanostructures through Self-Organization*.

— Heidelberg 2002, The 2002 Younger European Chemists'Conference, Heidelberg, 2 octobre 2002, *Constitutional Dynamic Chemistry — Design and Selection*.

— GDCh-Vortrag, BASF AG, Ludwigshafen, 2 octobre 2002, *Supramolecular Materials*.

— Kolloquium für Humboldt-Gastwissenschaftler, Strasbourg, 4-5 octobre 2002, *Supramolecular Chemistry : Self-Organization by Design and by Selection*.

— Colloque Biologie et Défense, Strasbourg, 6 octobre 2002, *Chimie Supramoléculaire : Quelques Contributions aux Sciences de la Vie*.

— DECHEMA, Chemical Nanotechnology Talks — Nano for Life Sciences, Mannheim, 11 octobre 2002, *Supramolecular Nanotechnology : Some Applications in Life Sciences*.

— Journée de la Science, Lausanne, 6 novembre 2002, *De la Matière à la Vie : La Chimie ? !*.

— Conference « European Research 2002 », Bruxelles, 13 novembre 2002, *Supramolecular Chemistry for Nanoscience and Nanotechnology*.

— 8<sup>th</sup> ESEP Symposium 20021 Harnessing Complex Problems, Bruxelles, 13 novembre 2002, *Constitutional Dynamic Chemistry*.

— 12<sup>e</sup> Journée Chimie Grand Sud-Ouest, Société Française de Chimie, Montpellier, 22 novembre 2002, *De la Chimie Supramoléculaire à la Chimie Dynamique Constitutionnelle. Dessin et Sélection*.

— Nanofair 2002, New ideas for industry, Strasbourg, 25 novembre 2002, *Nanotechnology by Self-Organization — The Supramolecular Route*.

— Nanotech 2002, The 6<sup>th</sup> Annual European Conference on Micro & Nanoscale Technologies for the Biosciences, Montreux, 26 novembre 2002, *Nanotechnology by Self-Organization, The Supramolecular Route*.

— First JSPS Forum in France, Strasbourg, 29 novembre 2002, *Steps Toward Complex Matter : Self-Organization by Design and by Selection*.

— Quinzièmes entretiens du Centre Jacques Cartier, Lyon, 11 décembre 2002, *Chimie Dynamique Constitutionnelle : Synthèse par Dessenin et par Sélection*.

— Les Rendez-Vous de l'ESIEE (École Supérieure d'Ingénieurs en Électrotechnique et Électronique, Amiens, 18 décembre 2002, *De la Matière à la Vie : La Chimie ? !*.

— Faculté des Sciences, Université de Genève, 23 janvier 2003, *De la Matière à la Vie : La Chimie ? !*.

— International Symposium on Nucleic Acids : From Bases to Genomics, Paris, 8 février 2003, *Dynamic Combinatorial Chemistry — Chemistry by Selection*.

— AMOPA, Section du Bas-Rhin, Strasbourg, 13 février 2003, *De la Matière à la Vie : La Chimie ? !*.

— The First Mitsui Chemicals International Symposium on Catalysis Science (MICS2003), Chiba Prefecture, 17-18 mars 2003, *From Supramolecular Self-Organization to Dynamic Combinatorial Chemistry*.

— CSJ 125<sup>th</sup> Anniversary Commemorative Lectures at 83<sup>rd</sup> CSJ Annual Meeting, Tokyo, 19 mars 2003, *Constitutional Dynamic Chemistry : Self-Organization by Design and Selection*.

— Université d'Osaka, 20 mars 2003, *Perspectives in Supramolecular Chemistry : Towards Self-Organization by Design and by Selection*.

— Shionogi Co., Osaka, 20 mars 2003, *Supramolecular Chemistry — Contributions to Life Sciences : From Luminescent Cryptates to Dynamic Combinatorial Chemistry*.

— Shanghai Jiao Tong University, 24 mars 2003, 1) *Chemistry : Bridging Bioscience and Nanoscience* ; 2) *Perspectives in Supramolecular Chemistry : Self-Organization by Design and by Selection*.

— Nanjing University, 26 mars 2003, *Perspectives in Supramolecular Chemistry : Towards Self-Organization*.

— Association Science et Technologie de Shanghai (Shanghai Association for Science and Technology), 27 mars 2003, *From Matter to Life : Chemistry ? !*.

— BioVision Nobel Day — Beyond DNA, Lyon, 8 avril 2003, *The Double Helices of Non-Life*.

— « Science + Fiction », Zentrum für Kunst und Medientechnologie (ZKM), Karlsruhe, 25 avril 2003, *Von Materie zum Leben : Chemie ? Chemie !*.

— CERC-3, Nanoscience Göteborg, 13 avril 2003, *Nanoscience and Nanotechnology by Self-Organization*.

— 1<sup>re</sup> Journée de la Recherche, Université de Bourgogne, Dijon, 29 avril 2003, *De la Matière à la Vie : La Chimie ? !*.

— Albert Einstein Memorial Lecture, Israel Academy of Sciences and Humanities, Jerusalem, 8 mai 2003, *Supramolecular Chemistry and Beyond : Towards Self-Organization*.

— NanoScience & Technology, Groningen, 18 mai 2003, *Nanoscience and Nanotechnologie by Self-Organization*.

Docteur Nicolas GIUSEPPONE

— Congrès Chimie Combinatoire, Rennes, 2-6 septembre 2002, *Chimie Combinatoire Dynamique*.

B) LABORATOIRE DE CHIMIE DES INTERACTIONS MOLÉCULAIRES  
(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

#### a) Reconnaissance de conformations d'ADN en quadruplexe :

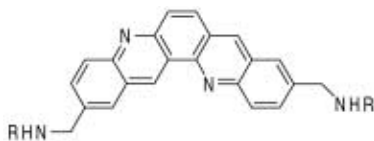
Les structures d'ADN en G-quadruplexe qui se forment à partir de séquences riches en guanines suscitent un intérêt croissant car elles pourraient exister *in vivo* à des sites régulateurs stratégiques tels que promoteurs des oncogènes et extrémités télomériques.



G-quadruplexe intramoléculaire, bimoléculaire et tetramoléculaire

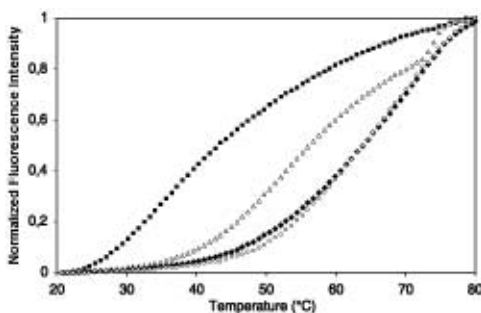
Par ailleurs, il est établi que la structuration des télomères en quadruplexe provoque une inhibition de la télomérase *in vitro*. Cette enzyme, réactivée dans 85 % des cancers humains est considérée comme un marqueur sélectif du cancer. La recherche de petites molécules susceptibles de perturber la structure des télomères, et en particulier d'induire la formation de quadruplexes, est donc un axe privilégié vers la découverte de nouveaux principes actifs anticancéreux.

Nous avons développé une famille de dibenzophenanthrolines (*metaquinacridines* — MMQ) qui figurent actuellement parmi les meilleurs ligands d'ADN quadruplexe.



Formule générale des quinacridines MMQ

L'interaction de ces composés avec l'oligonucléotide F21T [3'-A(GGGT-TA)<sub>3</sub>GGG-5'] qui mime les répétitions télomériques humaines est étudiée par des mesures de dénaturation thermique (collaboration Dr. J.-L. MERGNY, MNHN, Paris). Nous avons augmenté très fortement l'affinité de la série MMQ pour l'ADN G4 en effectuant des modifications systématiques des chaînes polyaminées. Une augmentation substantielle de l'activité stabilisante a été obtenue avec un dérivé tetracationique (MMQ3, voir table) par contre cet effet plafonne pour le composé hexacationique (MMQ10). Ces résultats confirment le rôle déterminant des deux chaînes latérales et l'influence de la charge cationique globale dans l'interaction. (C. HOUNSOU, M.-P. TEULADE-FICHOU).

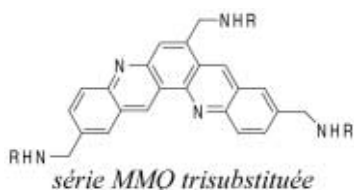


**Figure :** Courbes de fusion de F21T mesurées par FRET. DNA seul (carrés), + MMQ1,  $R = (CH_2)_2CH_3$ ;  $\Delta Tm = +12,5^\circ$  (triangles); + MMQ3,  $R = (CH_2)_2N(CH_3)_2$ ; +  $19,7^\circ$  (diamants); + MMQ10  $R = (CH_2)_3N(CH_3)(CH_2)_3NH_2$ ; +  $21^\circ$  (cercles).  $[DNA] = 0.2\mu M$ ,  $[MMQ] = [1\mu M]$ .

Afin d'augmenter la sélectivité quadruplex *vs* duplex le greffage de motifs encombrants qui effectuent une reconnaissance des sillons est en cours (greffage de polyamides et d'aminoglycosides). (C. HOUNSOU). Dans le même ordre d'idée, des composés trisubstitués dont l'encombrement devraient empêcher l'insertion dans les duplexes ont été obtenus grâce à une optimisation de la synthèse par une catalyse au palladium. Enfin des dérivés portant des marqueurs fluorescents



MANT et Bodipy ont été synthétisés. Ces composés sont destinés à détecter la formation de quadruplexe sur gel et en milieu intracellulaire. (N. SAETTEL, C. JACQUELIN, M.-P. TEULADE-FICHO).)



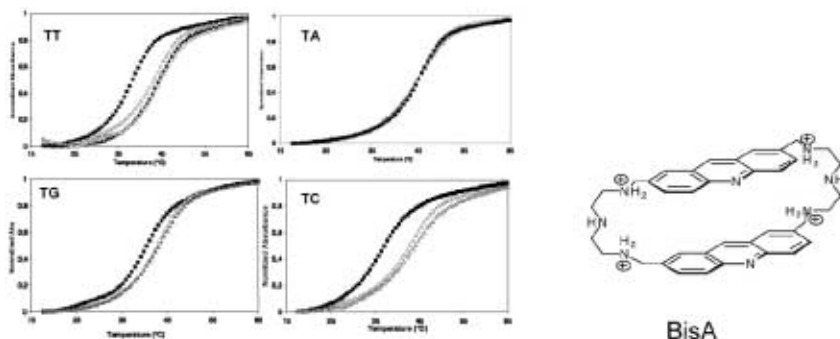
Des calculs *ab initio* ont été entrepris pour déterminer l'influence de la position des azotes intracycliques dans l'interaction de stacking entre le motif quinoxaline et un quartet de guanine (N. SAETTEL).

L'interaction des quadruplexes avec le dimère macrocyclique BOQ a été étudiée par différentes techniques biophysiques (SPR, dialyse fluorescence et gel d'électrophorèse). Le composé BOQ présente une affinité beaucoup plus élevée pour les quadruplexes que pour les duplexes [ $K_s$  (quadruplex) =  $10^7 \text{ M}^{-1}$  et  $K_s$  (duplex) =  $10^6 \text{ M}^{-1}$ ]. Le stacking de la forme ouverte du macrocycle pourrait expliquer cette exceptionnelle sélectivité (collaboration D.W. WILSON et C. BAILLY, Centre O. Lambret, Lille) (17).

Le composé MMQ3 a été utilisé pour mettre en évidence la formation de structure quadruplexe à partir d'une séquence d'ADN particulière (Flap) se formant lors de la réplication du virus de HIV (18).

#### b) Interaction des cyclobisintercalants avec les sites d'ADN non appariés

Les macrocycles cyclobisintercalants ont une sélectivité de fixation pour les sites non appariés de l'ADN. Cette propriété a été appliquée à la reconnaissance de bases non appariées TX par le macrocycle BisA. Des mesures de dénaturation thermique montrent une stabilisation sélective de l'oligonucléotide contenant un site mismatch.



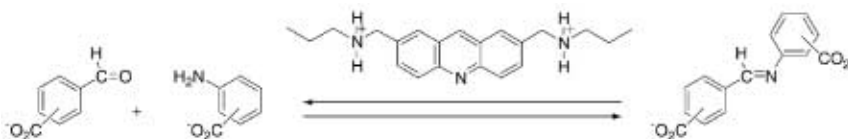
Effet de BisA sur la fusion des oligonucléotides mismatch TT, TC, TG et contrôle TA (carré noir oligonucléotides seuls, triangles blancs et gris + BisA (1-3eqs))

Le macrocycle pourrait opérer par un mécanisme de « base-flipping » analogue à la déformation de l'ADN induite par les N-méthyl transférases. (A. DAVID, M.-P. TEULADE-FICHOU en collaboration avec E. WEINHOLD, Institut für Organische Chemie, Aachen, Allemagne).

Deux chapitres de livre portant sur l'interaction des macrocycles cyclobisintercalants avec l'ADN (19) et la reconnaissance des conformations triplexe et quadruple par les quinacridines ont été publiés (20).

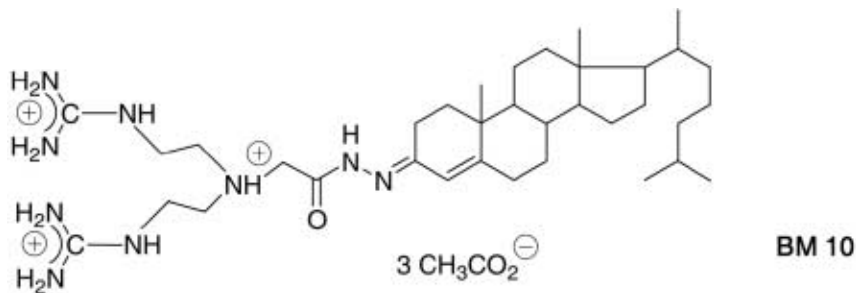
## 2) Réactivité et Catalyse supramoléculaires

Les effets de la complexation sélective des acides azobenzène dicarboxyliques par le macrocycle bis-acridine, et par le composé modèle mono-acridine acyclique, sur l'isomérisation *cis*, *trans* sont en cours d'analyse. Parallèlement, la possibilité d'induire la formation sélective d'imines à partir d'un pool dynamique d'amino-acides et acide-aldéhydes aromatiques, en présence de ces mêmes composés, est examinée. Le même genre d'études est concevable avec toute famille de molécules structurellement voisines des acides azobenzène dicarboxyliques (M. DHAENENS, J.-P. VIGNERON).

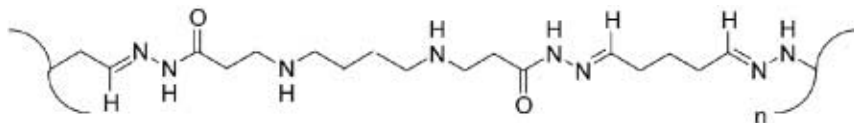


## II. — Récepteurs polycationiques et transfert de gènes

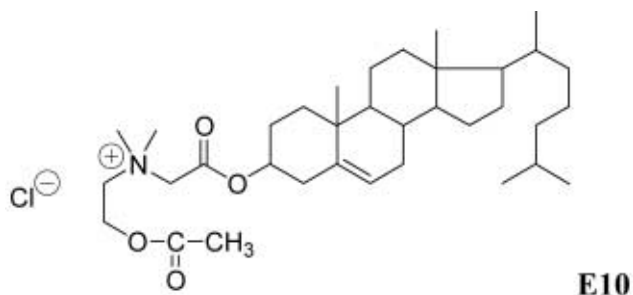
Les molécules acido-sensibles, réunissant un dérivé stéroïde hydrophobe à une sous-unité polycationique hydrophile par une jonction de type hydrazone, ont été préparées dans le but d'améliorer les performances du réactif BGTC, agent de transfection efficace étudié depuis plusieurs années. La molécule BM10 s'avère être capable de transfecter très efficacement tout une série de lignées cellulaires de mammifères *in vitro* ainsi que les cellules des voies respiratoires de la souris (B. MARTIN, J.-P. VIGNERON).



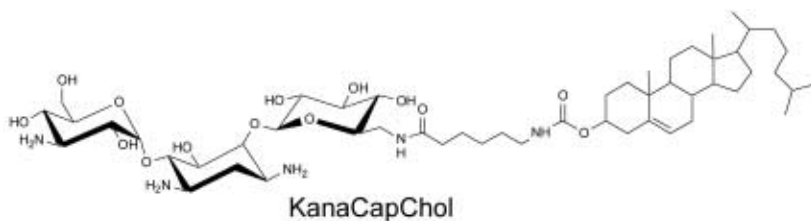
Des polymères acido-sensibles réversibles ont aussi été préparés et leurs propriétés transfectantes sont en cours d'évaluation (R. MÉRIC, B. MARTIN, J.-P. VIGNERON).

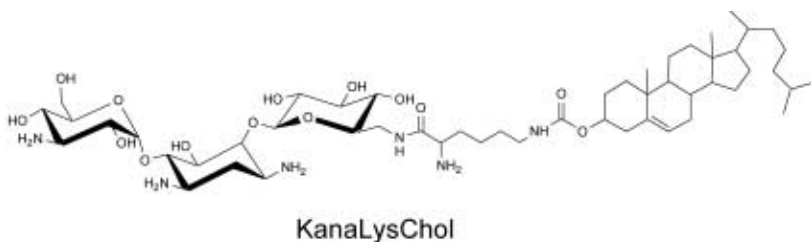


Une série de composés amphiphiles possédant une fonction ester dans leur tête polaire ont aussi été préparés et testés. Parmi eux le composé E10 est particulièrement efficace pour transfecter *in vitro* différentes lignées cellulaires et, *in vivo*, les cellules des voies respiratoires de la souris. Son efficacité pourrait s'expliquer par l'intervention d'un mécanisme mettant en jeu l'hydrolyse de la fonction acétate suivie d'une cyclisation intramoléculaire conduisant à la destruction du lipide, avec pour conséquence éventuelle la séparation de l'ADN de son complexe lipidique. Il faut noter que la tête polaire de E10 a la structure de l'acétylcholine, propriété qui pourrait être utilisée pour le ciblage de certaines cellules (R. MÉRIC, J.-P. VIGNERON).



La préparation et l'étude de nouveaux dérivés d'aminoglycosides a été poursuivie dans l'espoir de mettre en évidence des relations structure/activité. La longueur de l'espaceur reliant la partie hydrophobe à la partie polaire de l'amphiphile semble très importante. Les composés tels que KanaCapChol et KanaLysChol présentent des activités égales ou supérieures, selon la nature des lignées cellulaires, à BGTC, notre produit de référence. La préparation des dérivés de la kanamycine que nous avons étudiés a été mise en forme. Les activités antibiotiques et de translecture des codons stop de ces nouveaux dérivés sont actuellement étudiées par différents laboratoires spécialisés (M. SAINLOS, J.-P. VIGNERON).





Les expériences de transfection des voies aériennes de fœtus de brebis *in utero*, réalisées par un groupe de l'hôpital Robert Debré (Paris), à l'aide de liposomes BGTC/DOPE, seront décrites prochainement.

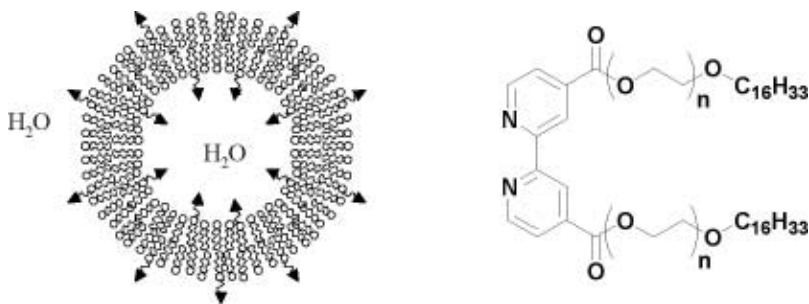
Le composé BGTC a été mis en œuvre pour traiter des tumeurs expérimentales par thérapie génique (21).

### III. — Autoorganisation d'assemblées polymoléculaires

#### 1) Autoassemblage par complexation d'ions métalliques à l'interface des membranes lipidiques

L'interaction métal-ligand à l'interface de vésicules peut donner lieu à la formation compétitive de complexes de deux types : *intra* vésiculaires (avec deux ligands d'une même vésicule) ou *inter* vésiculaires (mettant en jeu deux ligands de deux vésicules distinctes).

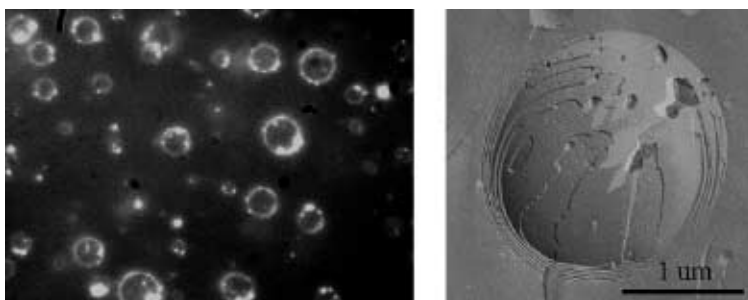
a) *Les ligands Bipy* (A. RICHARD, V. MARCHI-ARTZNER en collaboration avec M.-N. LALLOZ, ISIS, Strasbourg) : l'effet de l'addition d'ions métalliques (Ni, Fe, Cu) sur de petites vésicules unilamellaires fonctionnalisées en surface par  $C_{16}E_n$ . Bipy a été étudié par diffusion de la lumière (en collaboration avec H. HERVET), spectroscopie UV-visible et microscopies.



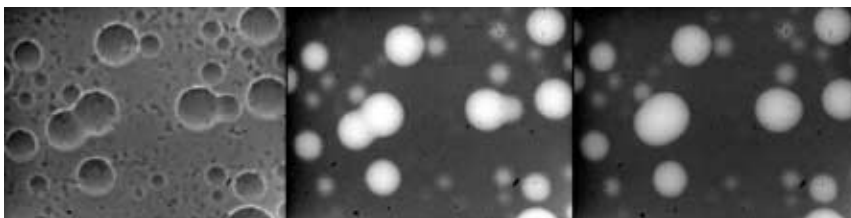
$C_{16}E_n$ Bipy (n = 4, 6, 10, 14)

Dans le cas des espaceurs courts (n = 4 ou 6), on observe exclusivement la formation de complexes au sein d'une même vésicule (*intra* vésiculaire), dans

le cas des espaceurs plus longs ( $n = 10$  ou  $14$ ), l'ajout d'ions induit la fusion des vésicules jusqu'à l'obtention de vésicules géantes observables par microscopie optique en champ noir (collaboration avec F. ARTZNER). Certaines sont multilamellaires comme le montre la microscopie électronique en cryofracture (T. GULIK, J.-C. DEDIEU).



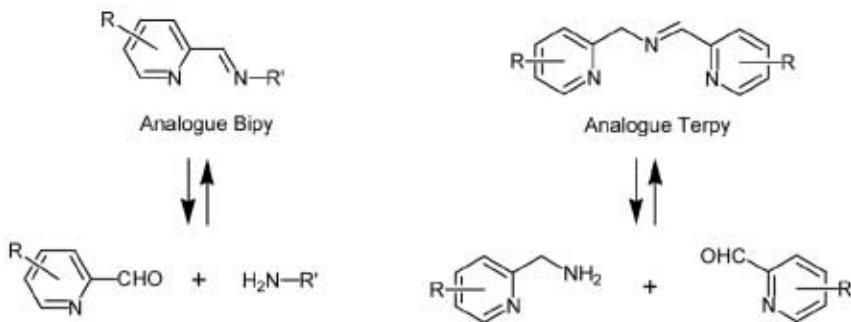
En microscopie à contraste de phase et en fluorescence on observe que la fusion des membranes des vésicules se fait avec mélange des compartiments aqueux (collaboration avec M. A. GUEDEAU-BOUDEVILLE).



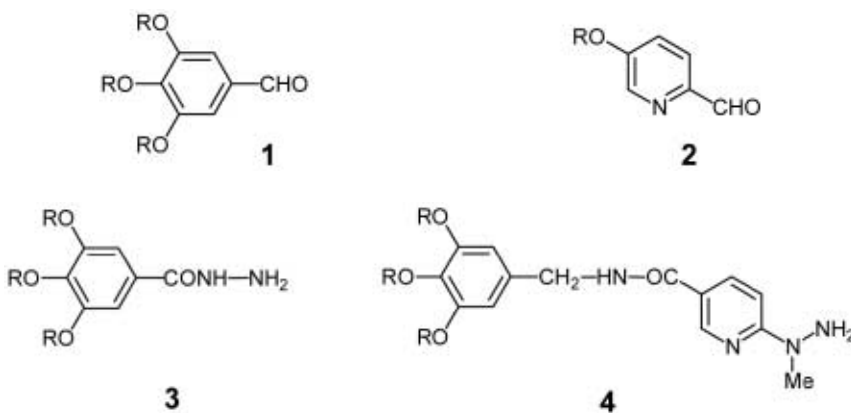
*b) Les ligands  $\beta$ -dicéto*ne  $C_nE_mD$  : (J. BRIENNE, V. MARCHI-ARTZNER) : l'étude de la reconnaissance des lanthanides à l'interface des vésicules fonctionnalisées par un ligand amphiphile  $\beta$ -dicétone  $C_{16}E_4D$  (J. BRIENNE) a été étendue aux vésicules géantes. La fusion de vésicules géantes induite par l'addition d'europium est actuellement étudiée par la technique des micropipettes (collaboration avec R. DIMOVA, C. HALUSKA, MPI Golm, Allemagne).

## 2) *Autoassemblage dynamique par formation réversible d'imine à l'interface des membranes lipidiques*

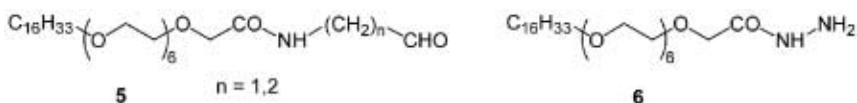
La réaction réversible aldéhyde + amine  $\rightarrow$  imine permet de coupler la formation d'imine à la reconnaissance entre ion et ligand en assemblant in situ des analogues de groupes Bipy et Terpy.



Les composés **1-4** répondant à ces critères ont été préparés (J. BRIENNE). Les composés **1** et **2** s'incorporent dans des vésicules mais la formation d'imine n'a pas été observée sans doute due à leur trop grande lipophilicité (V. MARCHI-ARTZNER).

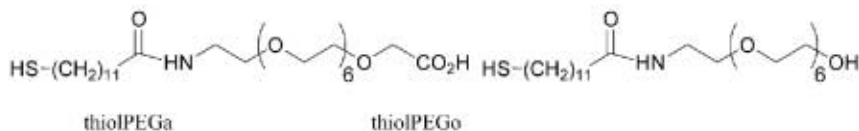


Afin de rendre les groupes réactionnels plus accessibles, les composés **5** et **6** ont été synthétisés (J. BRIENNE) et leur étude en milieu membranaire est en cours.



### 3) Développement de nanoparticules fonctionnalisées

En vue de stabiliser et de fonctionnaliser des nanoparticules métalliques ou semi conductrices, la synthèse d'amphiphiles thiolate a été réalisée (C. VALÉRY, V. MARCHI-ARTZNER).



Une étude préliminaire a été menée sur des nanoparticules d'or fonctionnalisées par le thiolPEGa qui les stabilise fortement. Ces nanoparticules négativement chargées s'absorbent sur des vésicules de charges opposées tout en préservant leur intégrité (C. LOUDET, V. MARCHI-ARTZNER).

Le travail concernant l'adhésion de vésicules géantes fonctionnalisées par un lipopeptide RGD sur des cellules endothéliales par la technique des micropipettes a été publié (22). Par ailleurs la microségrégation des ligands RGD a été mise en évidence par microscopie en fluorescence dans le cas de vésicules géantes RGD adhérant sur une surface integrin  $\alpha_v\beta_3$  (23).

#### IV. — Groupe de gastronomie moléculaire (Groupe Hervé This)

En 2002-2003, le groupe de gastronomie moléculaire constitué autour de Hervé This (physico-chimiste INRA, attaché à la direction scientifique « Nutrition humaine et sécurité des aliments ») a poursuivi le développement et la promotion de la Gastronomie moléculaire.

La stratégie de recherche a été réorientée parce qu'il a été identifié que le corpus étudié (recettes écrites et transmissions orales) était composé de « définitions » et de « précisions » (dictons, tours de main, pratiques...). La Gastronomie moléculaire, en conséquence, effectue deux types d'études : modélisations des définitions ; explorations des précisions. Ces activités sont des études de physico-chimie (notamment systèmes supramoléculaires), fondées sur de l'histoire des pratiques culinaires.

Ces recherches s'accompagnent d'études de technologie : rénovations des méthodes, pratiques ou ustensiles culinaires, invention de recettes nouvelles.

Elles s'accompagnent enfin d'activités de communication (enseignement, séminaires, communication grand public).

Les projets de recherche en cours sont les suivants :

1) Étude d'une classification générale des systèmes physico-chimiques dispersés (H. THIS). Ayant proposé un formalisme de description globale des systèmes physico-chimiques, on cherche aujourd'hui à faire le lien entre la description physico-chimique locale (interface) et la description globale. On s'intéresse notamment à des questions de stabilité, de prévision des propriétés (optiques, mécaniques, chimiques). Ce travail se développe dans le cadre d'un projet européen CRAFT : Innicon. Il se double d'une collaboration avec l'Institut

fuer Mikromekank Mainz (IMM), pour la mise au point et les tests d'un appareil qui réalise des systèmes physico-chimiques inédits sur la base du formalisme développé et à l'aide de microréacteurs.

2) Les mousses d'albumen, étude physico-chimique du système réel, détermination des facteurs de moussabilité en conditions culinaires (S. VERRIER, Stage CNAM).

3) Répartition des triglycérides dans les sauces de type velouté, recherche des interactions avec l'amylose (V. PAJOT, IUT d'Angers, et V. PISTRE, Université Raymond Poincaré, Nancy).

4) La marinade, étude chimique et cinétique (L. VINCENT, École normale supérieure de Cachan et H. THIS).

5) Interaction des aliments et des liquides de cuisson (H. THIS).

6) Étude de l'influence du procédé de cuisson des haricots verts sur la couleur finale (C. GRÉMILLET, Université Henri Poincaré, Nancy).

7) Études expérimentales nécessaires à l'organisation des Séminaires de gastronomie moléculaire.

Activités technologiques :

1) Participation au projet INNICON (CRAFT, 5<sup>e</sup> PCRD).

2) Participation au projet IntHome (6<sup>e</sup> PCRD).

3) Collaboration avec l'Institut fuer Mikromekank Mainz *IMM*.

Activités de diffusion :

1) *Séminaires mensuels INRA de gastronomie moléculaire* (Centre Jean Ferrandi de la Chambre de commerce de Paris).

2) *Création et animation des Ateliers de gastronomie moléculaire* créés dans les établissements d'enseignement culinaire de l'Éducation nationale.

3) *Formations professionnalisantes* dans les institutions culinaires ou dans les milieux pédagogiques.

4) *Groupe de travail en vue d'une modification des référentiels d'enseignement culinaire* créé par l'Inspection Économie-Gestion de l'Éducation nationale.

5) *Ateliers expérimentaux du goût*. Ces Ateliers, et d'autres projets (Dictons et plats patrimoniaux, Explorations expérimentales du goût) ont fait l'objet d'une convention cadre entre l'INRA et le Ministère de l'Éducation nationale.

6) *Organisation de l'exposition À table !* (INRA, Palais de la découverte).

7) *Enseignements de Gastronomie moléculaire dans plusieurs Universités et Grandes Écoles* : Institut national agronomique Paris-Grignon (module bio-industrie), Université Paris-Sud/ENS Cachan (magistère de physico-chimie moléculaire), Université François Rabelais de Tours (DESS le goût), Faculté de



pharmacie de Clermont-Ferrand (DU Formulation des produits industriels), Université Paris Sud (IUP Restauration), Université d'Angers DESS « Conception de produits formulés à partir de systèmes dispersés », Université de Versailles-Saint Quentin (IUP Multimédia).

Toutes ces activités se sont accompagnées de l'organisation de manifestations scientifiques ou pédagogiques : Banquet des sciences et lancement de la Semaine de la science, Journée « Effets non aromatiques des molécules aromatiques » du Club CRIN, *Troisième Journée Française de Gastronomie moléculaire* (thème : les textures de la cuisine), Journée Chimie et Société, Palais de la Découverte, Paris, Inauguration de l'exposition *La vie lactée*, du CCSTI de Rennes, Journée « Gastronomie et sciences » de l'IUFM de Toulouse, Prix des Ateliers expérimentaux du goût, Maison de la science, Paris.

*Publications* : — À côté d'articles dans des revues grand public (57 articles publiés dans *Pour la Science*, *Sciences à l'Ouest*, *Sciences et Infos Prépas*, *Swiat Nauki*), dans des revues professionnelles (28 articles publiés dans *La Cuisine collective*, *Thuries Gastronomie*, *Process*, *Toques d'or*), de Comptes rendus de séminaires et de rapports (10), H. THIS a publié :

*What's Cooking on Webb ?*, in *Angewandte Chemie, International Edition*, 2003, 42, p. 20.

*Les rendez-vous du goût*, in *Pédiatrie Pratique*, N° 143, décembre 2002.

*Le développement du goût*, in *Pédiatrie Pratique*, N° 144, janvier 2003.

*Les pathologies du goût*, in *Pédiatrie Pratique*, N° 145, février 2003.

*À chaque enfant son goût IV*, in *Pédiatrie Pratique*, N° 146, mars 2003.

*Cuisine et émulsions*, in *Revue générale des routes (RGRA)*, septembre 2002, n° 809, pp. 59-65.

*Who's who in food chemistry*, in *L'Actualité chimique*, février 2003, p. 59.

*La création d'un annuaire de la chimie des aliments et du goût*, in *L'Actualité Chimique*, février 2003, p. 62-63.

— *Lettres gourmandes*, Jane Otmezguine Éditions.

— *Côté cuisine/côté labo*, livret d'accompagnement de cassettes scientifiques du CNDP.

— Des chapitres dans plusieurs ouvrages (*Livre de la pâtisserie*, éditions de l'Institut national de la boulangerie et de la pâtisserie ; *À table (peut-on encore bien manger ?)*, Éditions de l'Aube ; *À l'école du goût*, Éditions Lafont.

— Des articles sur des sites Internet (Culinaire modernité, <http://www.pierre-gagnaire.com>).

## PUBLICATIONS

17. M. P. TEULADE-FICHO, L. GUITTAT, C. CARASCO, J.-L. MERGNY, P. ALBERTI, C. BAILLY, J.-M. LEHN, J.-M. ; W. D. WILSON, *Selective recognition of G-quadruplex DNA by a Macrocyclic Bisquinacridine* (J.Am.Chem.Soc. 125, 4732-4740 2003).

18. S. LYONNAIS, C. HOUNSO, M.-P. TEULADE-FICHO, J. JEUSSET, E. LE CAM, G. MIRAMBEAU, *G-Quartets assembly within a G-rich DNA flap. A possible event at the center of the HIV-1 genome* (Nucleic Acids Res. 30, 5276-5283, 2002).

19. M.-P. TEULADE-FICHO, J.-P. VIGNERON, *Interactions of Macrocyclic Compounds with Nucleic acids*, in « *Small molecule DNA and RNA binders : From Synthesis to Nucleic Acid Complexes* », (Eds Demeunynck M. ; Bailly, C. ; Wilson W.D. ; Wiley/VCH, vol. 1, chap. 11, pp. 278-311, 2003).

20. J.-L. MERGNY, P. ALBERTI, M.-P. TEULADE-FICHO, J.-P. VIGNERON, P. MAILLIET, J.-M. LEHN; *Triplex versus quadruplex ligands binding*, in « *Small molecule DNA and RNA binders : From Synthesis to Nucleic Acid Complexes* », (Eds Demeunynck M. ; Bailly, C. ; Wilson W.D. ; Wiley/VCH, vol. 1, chap. 12, pp. 315-333, 2003).

21. P.-L. TRAN, J.-P. VIGNERON, D. PERICAT, S. DUBOIS, D. CAZALS, M. HERVY, Y.A DECLERCK, C. DEGOTT ET C. AUCLAIR, *Gene therapy for hepatocellular carcinoma using non-viral vectors composed of bis guanidinium-tren-cholesterol and plasmids encoding the tissue inhibitors of metalloproteinases TIMP-2 and TIMP-3* (Cancer Gene Therapy, 10, 435-444, 2003).

22. K. PRECHTEL, A. R. BAUSCH, R. MERKEL, V. MARCHI-ARTZNER, M. KANT-LEHNER, H. KESSLER, *Dynamic Force Spectroscopy to probe Adhesion Strength of living Cells*, (Phys. Rev. Lett., 2002, 89, 028101/1-028101/4, 2002).

23. V. MARCHI-ARTZNER, B. LORZ, C. GOSSE, L. JULLIEN, R. MERKEL, H. KESSLER, E. SACKMANN, *Adhesion of RGD peptide vesicles onto Integrin surface : visualization of the RGD ligands in the adhesion plaques by fluorescence microscopy*. (Langmuir, 19, 835, 2003).

## BREVET

J.-M. LEHN, P. LEHN ET J.-P. VIGNERON, *Preparation of steroid aminoglycoside lipid derivatives for transfection of nucleic acids in different cell types*. WO 0318603 (Aventis Pharma S.A., Fr ; CNRS ; INSERM), 6.3.2003.

## 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 Valérie MARCHI-ARTZNER, CR1 CNRS

— *Reconnaissance moléculaire à l'interface des membranes* : Institut Européen de Chimie et Biologie, Bordeaux, 4 juillet 2002.

— *Reconnaissance moléculaire à l'interface des membranes* : Département de Physique statistique, ENS Paris, 8 novembre 2002.

— *Reconnaissance moléculaire à l'interface des membranes* : Centre de Recherche Paul Pascal, Bordeaux, 28 novembre 2002.

— *Reconnaissance moléculaire à l'interface des membranes* : Laboratoire de synthèse et électrosynthèse organique, UMR 6510, Rennes, 30 janvier 2003.

Docteur Marie-Paule TEULADE-FICHO, CR1 CNRS

— *Molecular recognition of DNA by synthetic ligands* : Institut für Organische Chemie der RWTH, Aachen, Allemagne, octobre 2002.

— *Molecular recognition of DNA and site-specific photooxidation* : Laboratoire « Lésions des Acides Nucléiques » CEA, Grenoble, France, décembre 2002.

Docteur Hervé THIS, Physico-chimiste INRA

— *Molecular gastronomy*, Worldwide Chemical Development Conference 2002, Johnson and Johnson, Anvers (Belgique), 12 juin 2002.

— *Des Ateliers expérimentaux du goût*, Université d'été « L'enseignement des sciences, de l'école au collège », Troyes.

— *Physics and chemistry in the kitchen*, XVIth Conference of the European Colloid and Interface 28 août 2002 Society (ECIS), Paris, 26 septembre 2002.

— *Science and cooking : how fundamental chemistry and physics contribute to the progress of culinary arts*, XVIth Franco-Japanese Symposium on fine and medicinal chemistry (JFS 2002), Nîmes, 30 septembre 2002.

— *Gastronomie moléculaire et innovation alimentaire*, Société de Chimie Suisse, Neuchâtel, Suisse, 3 décembre 2002.

— *Chimie et télévision*, Journée Chimie et société, Palais de la Découverte, Paris, 4 décembre 2002.

— *Les Ateliers de gastronomie moléculaire, ou comment l'histoire s'impose dans les recherches technologiques*, Séminaire Histoire de l'alimentation : quels enjeux pour la formation, Institut européen de l'histoire de l'alimentation (IEHA), Tours, 11 décembre 2002.

— *Neue kulinarische Genüsse durch Chemische Labortechnik in der Küche*, Jahr der Chemie, Mainz, 28 février 2003.

— *La communication de l'image alimentaire*, Journée Interrégionale de l'Agro-Alimentaire de l'Agro-Montpellier, Montpellier, 6 mars 2003.

— *Diététique et cuisine : la question du goût*, Diétécom 2003, Paris, 7 mars 2003.

— *Can you put chemistry in the pans ?*, Conférence principale des Journées techniques Givaudan, ESCF, Paris, 26 mars 2003.

— *Peut-on mettre de la chimie dans les casseroles*, Conférence de la Société Française de Chimie, Section Bretagne-Pays de Loire, Brest, 15 avril 2003.

— *La chimie peut-elle contribuer aux progrès de l'art culinaire ?*, Journée « Gastronomie et sciences » de l'IUFM de Toulouse, 16 avril 2003.

À côté de ces conférences invitées, H. THIS a effectué 11 séminaires scientifiques (CEA, Universités allemandes...), 24 conférences grand public, 10 conférences dans des établissements scolaires.

AFFECTATIONS ET ACTIVITÉS PROFESSIONNELLES  
DES CHERCHEURS AYANT QUITTÉ LES LABORATOIRES EN 2002-2003

1. Maria DIMARZO, enseignant-chercheur, Université de Salerne, Italie.
2. Tadahito NOBORI, chercheur, Mitsui Chemicals, Chiba, Japon.
3. Anne PETITJEAN, post-doc, Caltech, Pasadena, USA.
4. William SKENE, professeur assistant, Université de Montréal, Canada.

DISTINCTIONS — PRIX — NOMINATIONS

Jean-Marie LEHN a été nommé membre correspondant de l'Académie des Sciences et des Arts de Slovénie, professeur honoraire aux universités de Shanghai Jiao Tong et de Nanjing et membre honoraire de la Fondation Mondiale de l'Innovation. Il a reçu le Premio Barocco de Gallipoli.

H. THIS a reçu le Grand Prix de la littérature gastronomique, hors catégorie, pour le livre *Casseroles et éprouvettes*, Salon de Périgueux.