

## Chimie des interactions moléculaires

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

Le cours de l'année 2003/2004 a porté sur « Autoorganisation supramoléculaire — Systèmes inorganiques ». Une partie de l'enseignement a été effectuée à l'Université de Bordeaux I (5 h), à l'Université d'Alexandrie (3 h) et à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg (3 h).

\*\*\*

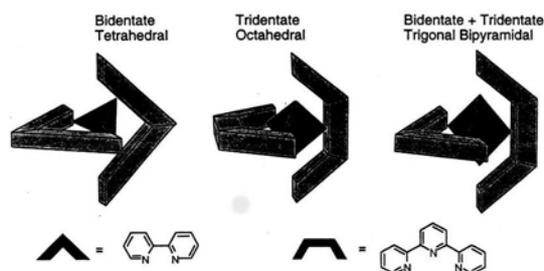
### *Introduction*

La coordination entre ligands organiques et ions métalliques représente une classe majeure d'interactions permettant de réaliser l'autoorganisation spontanée mais contrôlée d'architectures métallo-supramoléculaires fonctionnelles. Le choix de la structure des molécules organiques complexantes (caractérisées en particulier par la nature, le nombre et la disposition des sites de coordination) et des ions métalliques mis en œuvre détermine la superstructure de l'objet chimique final ainsi que les propriétés thermodynamiques et cinétiques du processus d'auto-assemblage. De très nombreux travaux ont été menés dans ce domaine, étant donné la richesse des caractéristiques des ions métalliques utilisés comme éléments assembleurs/connecteurs des édifices métallo-supramoléculaires :

- géométries de coordination,
- stabilité thermodynamique et cinétique des liaisons de coordination,
- propriétés électrochimiques, photochimiques et réactionnelles des sites de coordination.

Des architectures très variées ont été obtenues dans de nombreux laboratoires : hélices, cylindres, cycles, cages, grilles, chaînes, etc. Ainsi, la combinaison de sites métalliques à géométrie de coordination tétraédrique, octaédrique ou bipyramide trigonale avec des sous-unités de complexation à deux ou trois sites d'interaction

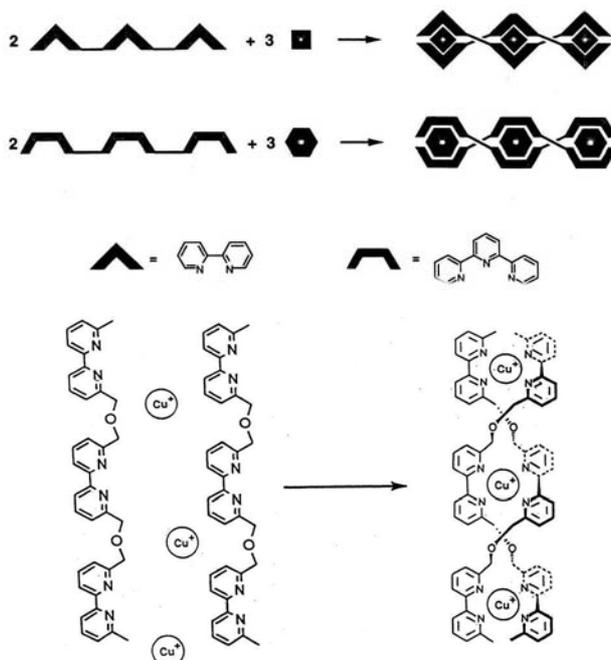
(par exemple : bipyridine, bipy, ou terpyridine, terpy) conduit à un arrangement perpendiculaire qui a été largement exploité pour édifier de nombreuses architectures.

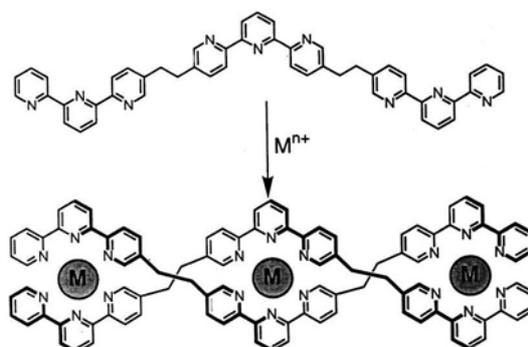


Le cours de cette année a porté sur la génération de structures métallo-supramoléculaires hélicoïdales : les HÉLICATES, mettant en œuvre principalement des ligands de type oligopyridine.

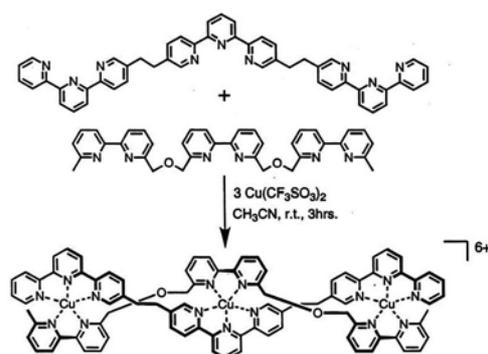
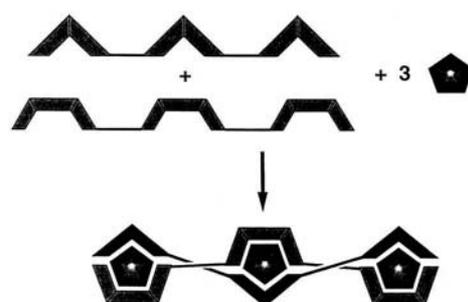
#### Hélicates à double brin

La complexation de brins moléculaires contenant plusieurs sous-unités bipy et terpy avec des ions métalliques à coordination tétraédrique, octaédrique et bipyramide-trigonale (tels que Cu(I), Fe(II) et Cu(II), représentés schématiquement ci-dessous par un carré, un hexagone et un pentagone respectivement) conduit à la formation spontanée de superstructures en double hélice, des hélicates à double brin.

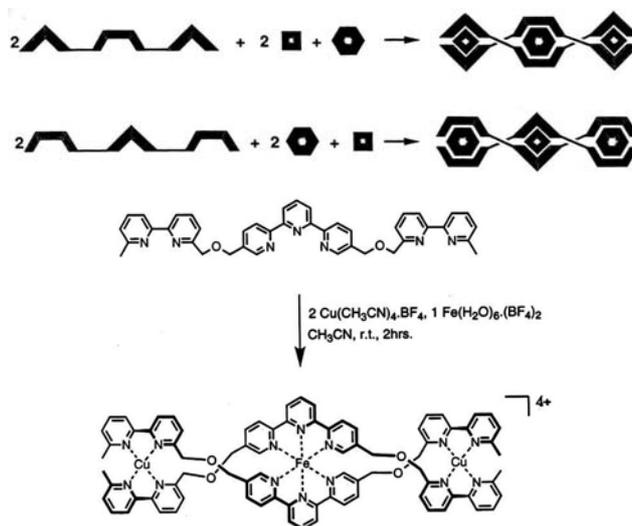




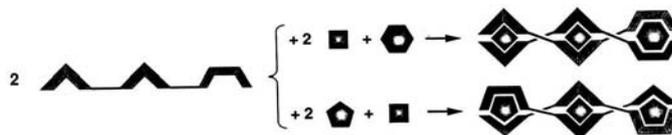
L'utilisation d'ions Cu(II) pentacoordinés permet la formation d'hélicates à brins mixtes.



La combinaison de sites bipy et terpy rend possible la mise en œuvre de codes d'assemblage, dont l'information moléculaire est contenue dans la séquence de groupes bipy et terpy et est lue par les ions métalliques suivant des algorithmes définis par leur géométrie de coordination.

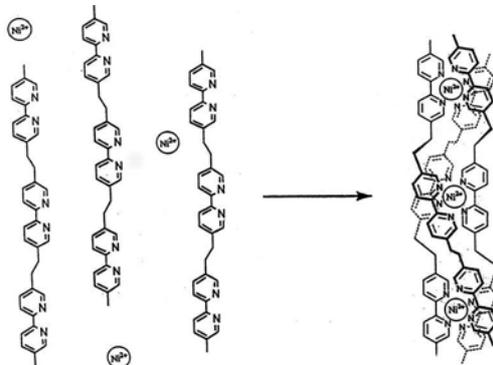


En particulier, la lecture de la séquence bipy-bipy-terpy (séquence de sites 2-2-3) par des ensembles différents d'ions métalliques (algorithmes différents) conduit à des doubles hélicates contenant soit des brins parallèles soit des brins antiparallèles. Ce processus est particulièrement intéressant car il indique qu'une même information moléculaire peut fournir deux objets différents suivant la manière dont elle est lue, faisant correspondre deux produits différents à un code unique.

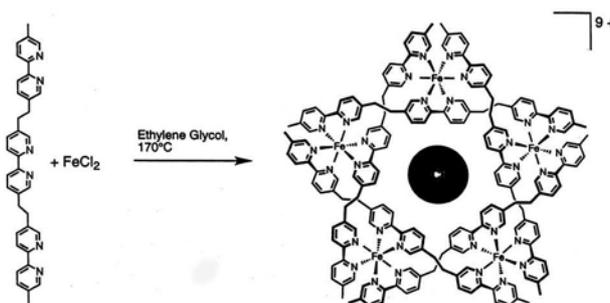


#### Hélicates à triple brins et circulaires

La complexation de brins à sites bidentates bipy par des ions à coordination octaédrique fournit des hélicates triples.

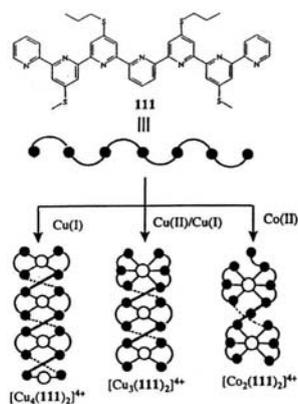


Ceux-ci sont aussi les précurseurs cinétiques d'hélicates circulaires qui sont formés comme produits thermodynamiques par réorganisation.



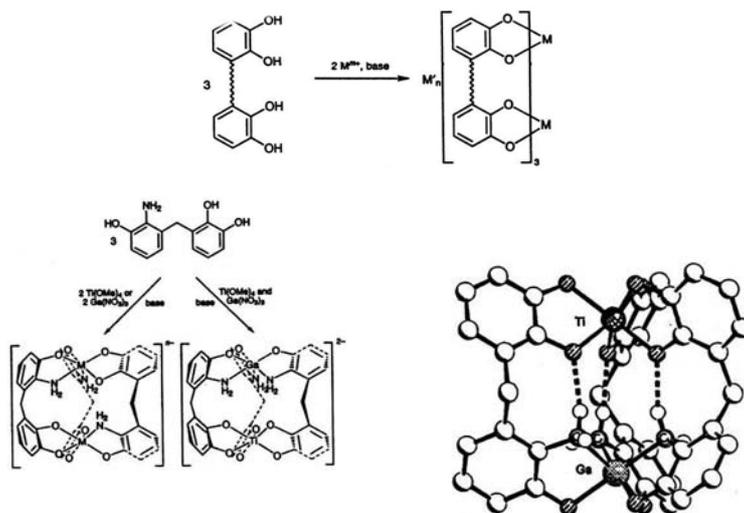
#### Hélicates oligopyridines

Des brins moléculaires formés de groupes pyridine directement connectés peuvent mettre en œuvre différentes sous-unités de coordination (à 1, 2 ou 3 sites N) suivant les ions métalliques utilisés. Ainsi le brin septipyridine fournit trois doubles hélicates différents avec des ions Cu(I), Cu(I), Cu(II) et Co(II).



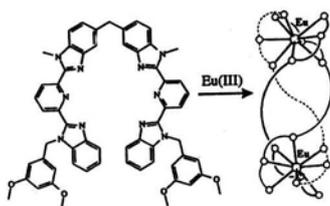
#### Hélicates à sites catéchol

Le remplacement des sous-unités de coordination à groupes pyridine par des unités catéchol permet d'obtenir des hélicates triples avec des ions métalliques de degré d'oxydation élevé tels que Ga(III) et Ti(IV). Il en est de même pour des groupes hydroxamates avec Fe(III).



### *Hélicates triples de lanthanides*

La combinaison de sites pyridine avec des sites benzimidazole, plus basiques, donne des brins formant des hélicates triples avec des ions lanthanides. Par exemple, avec les ions Eu(III) on obtient des complexes présentant d'intéressantes propriétés photophysiques, de conversion de lumière en particulier.



### *Conclusion*

Les architectures métallosupramoléculaires hélicoïdales, telles les hélicates, présentent un intérêt particulier du fait de leur analogie structurale avec les acides nucléiques. La possibilité de mettre en œuvre des codes formés de séquences de sous-unités de coordination permet d'envisager le stockage d'information moléculaire dans les ligands et sa lecture par des algorithmes de coordination. Elle étend l'analogie avec les acides nucléiques au domaine informationnel et fonctionnel.

## SÉMINAIRES

## À Paris :

— Henri KAGAN (Université de Paris-Sud, Orsay), *Quelques aspects des effets non-linéaires en catalyse asymétrique*, 9 janvier 2004.

— Denis FICHO (CNRS, CEA-Saclay), *Auto-assemblages moléculaires sur des surfaces atomiquement planes*, 23 janvier 2004.

— Hervé DES ABBAYES (Université de Bretagne occidentale, Brest), *Métaux carbonyles, catalyse et modélisation ; quelques exemples personnels*, 13 février 2004.

## À Strasbourg :

— Masato MIYAKE (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Osaka), *Cell Informatics Projects*, 23 juillet 2003.

— Vladimir SETNICKA (University of Illinois, ISIS, ULP Strasbourg), *Vibrational Circular Dichroism Spectroscopy as a Powerful Tool for Structural Analysis of Chiral Molecules*, 18 novembre 2003.

— Takashi ONO (Mitsui Chemicals, ISIS, ULP Strasbourg), *Creating an Orderly Structured Multi-Layer at the Molecular Level by Self-Assembly*, 6 janvier 2004.

— Assaad GHOUSOUB (University of Toronto, ISIS, ULP Strasbourg), *Metal Coordination and Hydrogen Bonding in Anion and Cation Recognition and Phosphate Hydrolysis*, 20 janvier 2004.

— Dominic LALIBERTÉ (Université de Montréal, ISIS, ULP Strasbourg), *Structural Flexibility in Molecular Tectonics*, 10 février 2004.

— Loïc JIERRY (ISIS, ULP Strasbourg), *Asymmetric Epoxidation Using Chiral Dioxiranes*, 27 avril 2004.

— Vivian YAM (Université de Hong Kong), *From Design to Assembly of Luminescent Metal-Based Molecular Materials*, 7 mai 2004.

— Meir LAHAV (The Weizmann Institute of Science, ISIS, ULP Strasbourg), *The Air/Water Interface as a Template for Self-Assembly*, 7 mai 2004.

## 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*

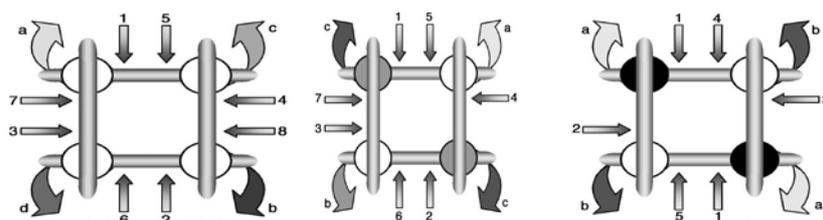
Les études sur les dispositifs fonctionnels concernent la mise au point de nanostructures possédant des propriétés physiques modulables. Elles entrent dans le cadre général des nanosciences et nanotechnologies.

### 1) Dispositifs électroniques et magnétiques

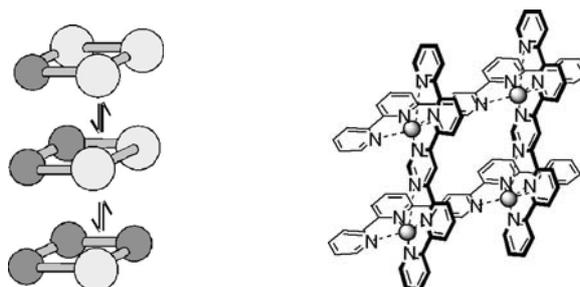
Les travaux menés dans l'antenne du laboratoire de Strasbourg à l'Institut de Nanotechnologie du Forschungszentrum de Karlsruhe (INT, FZK) sont poursuivis par Marcel MAYOR et Mario RUBEN en collaboration avec des équipes de physiciens.

Par ailleurs, les structures métallo-supramoléculaires autoassemblées en forme de grille [2x2] (voir aussi ci-dessous) présentent un ensemble de propriétés électroniques et magnétiques très intéressantes :

— les grilles  $[\text{Fe}^{\text{II}}_4]$  et mixtes  $[\text{Fe}^{\text{II}}_2\text{Ru}^{\text{II}}_2]$ ,  $[\text{Fe}^{\text{II}}_2\text{Os}^{\text{II}}_2]$  (de gauche à droite, ci-dessous) possèdent des niveaux d'oxydation (a-b) et de réduction (1-8) multiples (1) :

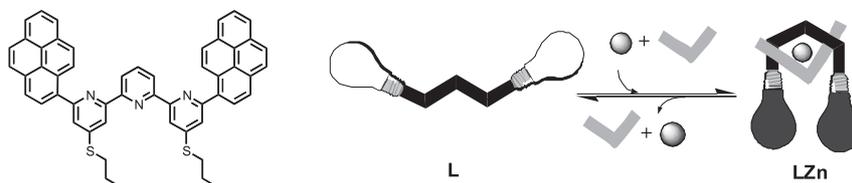


— les grilles  $[\text{Fe}^{\text{II}}_4]$  sont le siège de phénomènes de transition de spin entre différents états magnétiques interconvertibles par la température, la pression ou la lumière (2) :



### 2) Dispositifs optiques

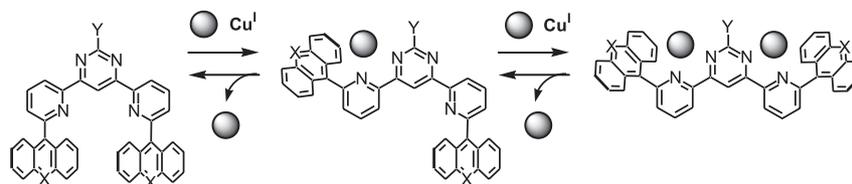
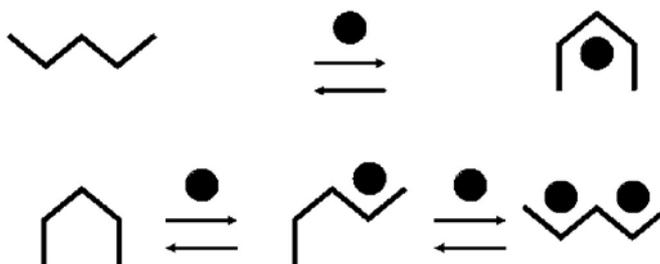
Des dispositifs moléculaires sièges de mouvements d'extension et de repliement présentent une modulation des propriétés optiques en fonction de l'état, en particulier des variations d'absorption et de fluorescence, qui leur confèrent des caractéristiques d'interrupteur opto-mécanique. Ils sont constitués par un composant mécanique sur lequel sont greffés des groupes photoactifs de type porphyrine (S. BALABAN, M. LINKE-SCHAETZEL, INT, FZK, Karlsruhe) ou pyrène (3).



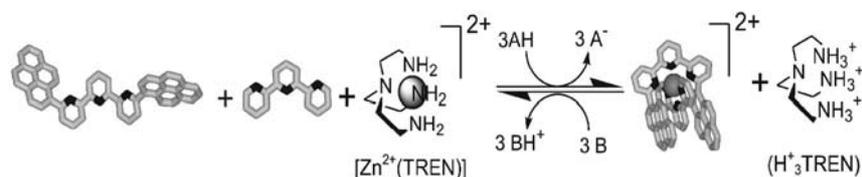
3) Dispositifs dynamiques

Les travaux sur la génération de mouvements moléculaires et la modulation résultante de propriétés physiques ont été poursuivis dans trois directions principales :

a) — des dispositifs nanomécaniques commutables entre une forme ouverte en W et une forme repliée en U par complexation de cations permettent la liaison réversible d'un substrat par intercalation (4) :



— de tels systèmes sont le siège de mouvements moléculaires réversibles induits par la fixation et la dissociation de cations en fonction de l'état de protonation (3) :

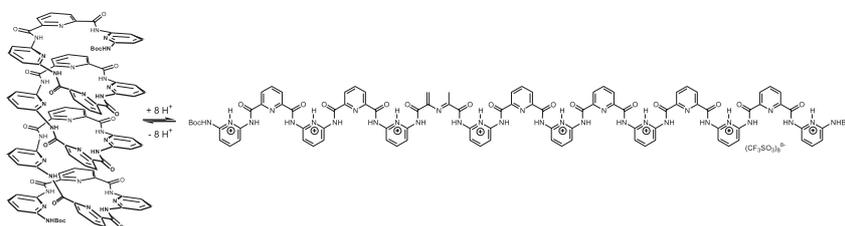


b) — des brins moléculaires hélicoïdaux polyhétérocycliques subissent une extension réversible de grande amplitude par complexation de cations (A.-M. STADLER) ;

— inversement, des séquences oligopyridine de forme linéaire s'enroulent en hélice autour de cations, formant ainsi des éléments de canaux à ions (A.-M. STADLER) ;

— l'introduction de deux sous-unités à comportement mécanique opposé produit des mouvements moléculaires de locomotion par reptation (A.-M. STADLER).

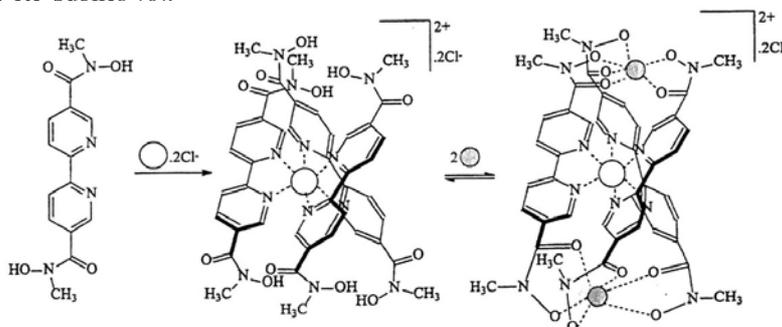
c) — des brins hélicoïdaux pyridine-oligoamides réalisent des mouvements de grande amplitude d'extension/contraction induits par des processus réversibles de protonation et de déprotonation (5).



Dans l'ensemble des cas étudiés, l'énergie nécessaire aux mouvements nanomécaniques est fournie par la neutralisation acide/base.

## II. — Autoorganisation de systèmes inorganiques

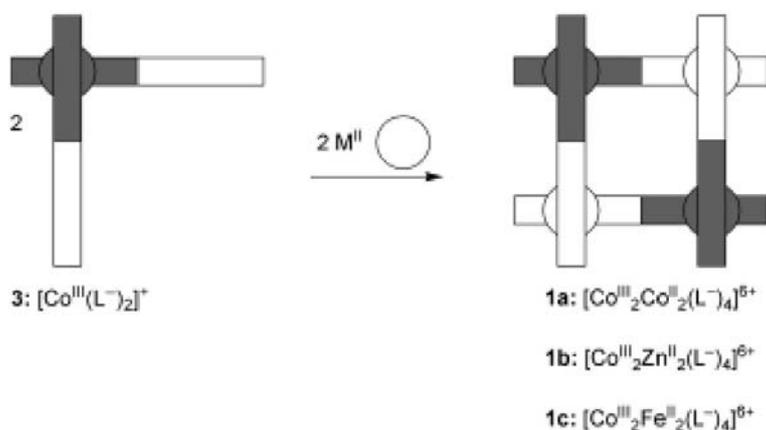
1) Les travaux sur la formation d'architectures di- et trimétalliques par complexation séquentielle d'ions métalliques différents par des ligands multisites ont été publiés (6).



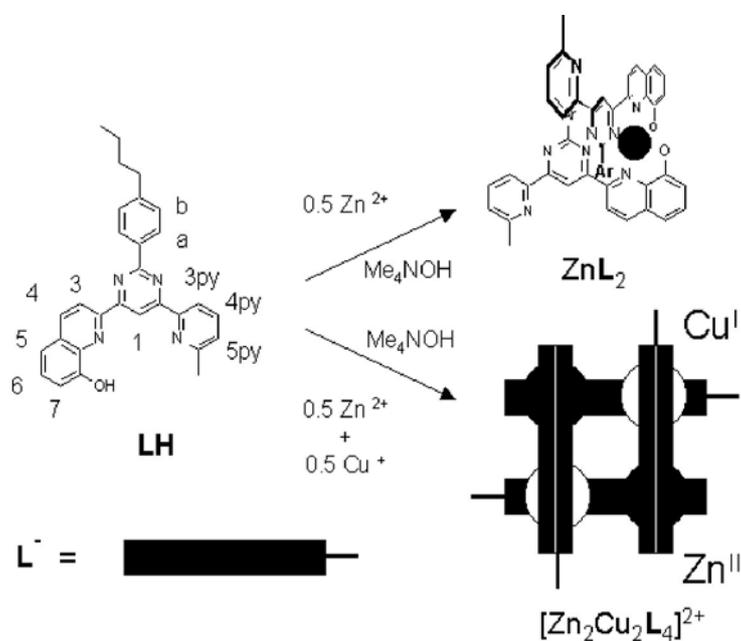
### 2) Superstructures en « grille » [2 2]

Les propriétés optiques, électroniques et magnétiques de diverses grilles métallosupramoléculaires [2 2] ont été étudiées (voir ci-dessus) (1, 2). Les travaux sur des grilles [2 2] de  $\text{Fe}^{\text{II}}$ ,  $\text{Co}^{\text{II}}$  et  $\text{Zn}^{\text{II}}$  contenant des sites de coordination amide ont été publiés (7). Des grilles [2 2] contenant des ions différents disposés en diagonale ont été obtenues par :

— une stratégie synthétique à trois niveaux (contrôle de la régiosélectivité, modulation de l'état d'oxydation et autoassemblage toposélectif) a permis d'obtenir des grilles à ions différents et à valence mixte (8) ;



— l'autoassemblage programmé, en une seule étape, de grilles contenant des ions de géométrie de coordination différente a été réalisé grâce à la mise au point d'un ligand à sous-unités spécifiques (9).



Les grilles ionisables à sites hydrazone permettent une modulation des propriétés électrochimiques par protonation/déprotonation, mettant ainsi à l'œuvre des processus couplés protoniques/électroniques et permettant en particulier de passer d'une espèce paramagnétique  $\text{Co}^{\text{II}}$  à une espèce diamagnétique  $\text{Co}^{\text{III}}$  (10).

La synthèse de ligands formant des grilles à grande cavité centrale a été poursuivie (P. TIELMAN).

Des grilles [2 × 2] incorporant le groupe triazine ont été obtenues. Elles présentent de nouvelles propriétés physico-chimiques (J. RAMOS RAMIREZ).

L'étude de la formation, par autoassemblage séquentiel en deux étapes, d'architectures fonctionnelles à 1 et 2 dimensions à base de grilles [2 × 2] a été achevée (M. RUBEN).

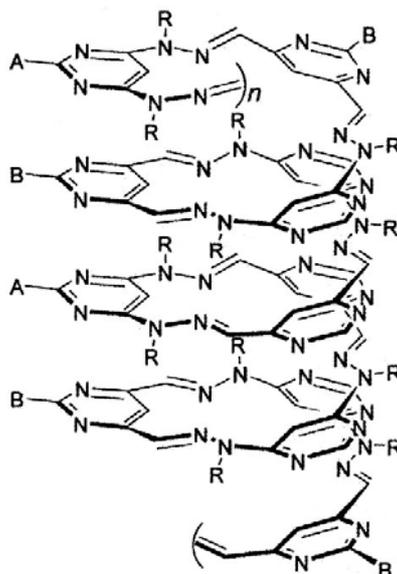
### 3) Superstructures à haute nucléarité

Les travaux sur l'autoassemblage de complexes en forme de grille [4 × 4], de double croix [4 # 4] et de rectangle, contenant respectivement 16, 12 et 12 ions  $\text{Pb}^{\text{II}}$ , ont été publiés (11).

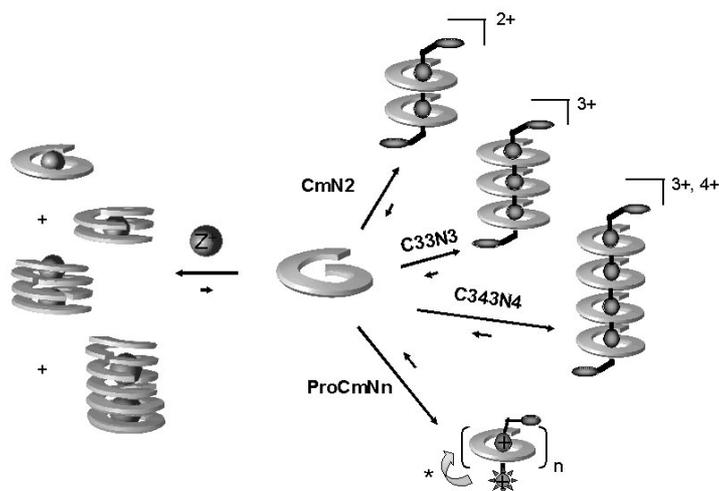
## III. — Autoorganisation de systèmes organiques

### 1) Autoorganisation de chaînes polyhétérocycliques

— La polycondensation d'une dihydrazino-pyrimidine avec une pyrimidine-dialdéhyde donne un accès efficace et rapide à des polymères hélicoïdaux. L'hélicité résulte d'un phénomène auto-repliement dû aux propriétés conformationnelles du codon d'hélicité formé par la séquence pyrimidine-hydrazone (12).



— L'addition de substrats polyammonium à un brin hélicoïdal pyrimidine-naphthyridine induit l'autoorganisation en une colonne hélicoïdale par empilement de brins entourant le substrat logé dans la cavité centrale. La pile est formée d'un nombre de composants, et a donc une hauteur, déterminés par le nombre de sites cationiques du substrat. Ce processus rappelle l'autoorganisation du virus de la mosaïque du Tabac (13).



### 2) Autoorganisation de brins moléculaires polyamides hétérocycliques

Les études de codons de structuration portant sur l'interconversion linéarité/hélicité par l'échange entre groupes pyridine et pyrimidine ont été publiées (14).

La protonation réversible de chaînes oligopyridine dicarboxamide induit des mouvements de déroulement/enroulement (voir ci-dessous) (5).

Un brin chiral a été obtenu par couplage de deux brins hélicoïdaux à l'aide d'une unité dérivée de l'acide tartrique (E. KOLOMIETS).

### 3) Matériaux supramoléculaires

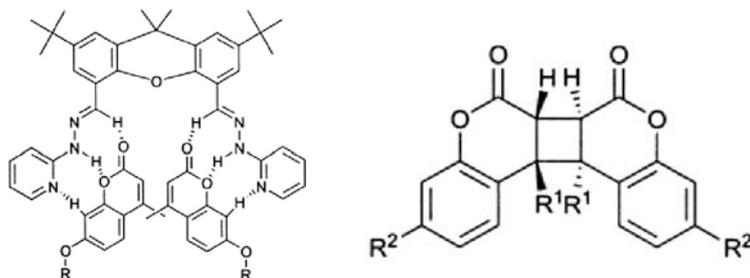
L'autoassemblage de porphyrines portant des groupes 2-aminopyridine donne lieu à la formation de superstructures tétramériques (15).

L'étude de polymères à « double dynamique » moléculaire/supramoléculaire a été poursuivie et la détermination des propriétés rhéologiques de polymères supramoléculaires dans différentes conditions est en cours (E. KOLOMIETS). Des gels supramoléculaires ont été obtenus à partir de dérivés de la guanosine (S. NAMPALLY). Des travaux portant sur des polymères supramoléculaires mettant en œuvre le motif quadruplet  $G_4$  ont été entrepris (A. GHOUSSOUB). La synthèse de composants destinés à la réalisation d'une bande « velcro » supramoléculaire a été poursuivie (J.-L. SCHMITT). L'autoassemblage hiérarchique d'une molécule

en forme d'arc par emboîtement autocomplémentaire conduit à des ensembles supramoléculaires hautement organisés (M. IKEDA). Ces travaux sont poursuivis dans le but de réaliser un assemblage supramoléculaire rappelant la polymérisation de l'actine (A. GHOUSSOUB).

#### 4) Réactivité supramoléculaire

La synthèse d'un récepteur permettant la liaison simultanée de deux substrats de type coumarine a été réalisée. L'assemblage supramoléculaire formé permet de maintenir à proximité les deux substrats et de les orienter de façon à contrôler leur réactivité photochimique vers l'amplification sélective d'un produit de photodimérisation qui autrement aurait été un produit mineur de la réaction (16).

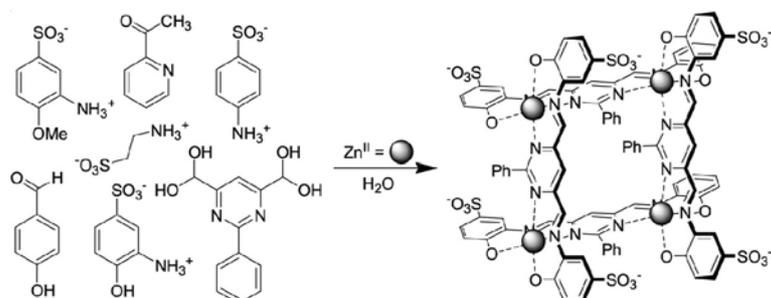


### IV. — Chimie Dynamique Constitutionnelle

La notion de chimie dynamique constitutionnelle (CDC) est un concept fédérateur qui couvre l'ensemble des activités du laboratoire sur les systèmes dynamiques dans leur constitution, c'est-à-dire capables de modifier leur constitution de manière réversible par échange et réorganisation de leurs composants. Il généralise la chimie combinatoire dynamique, regroupant à la fois les processus supramoléculaires, dynamiques par nature et de type physique, et les processus moléculaires, dynamiques par dessein et de type chimique, reposant sur des liaisons covalentes réversibles.

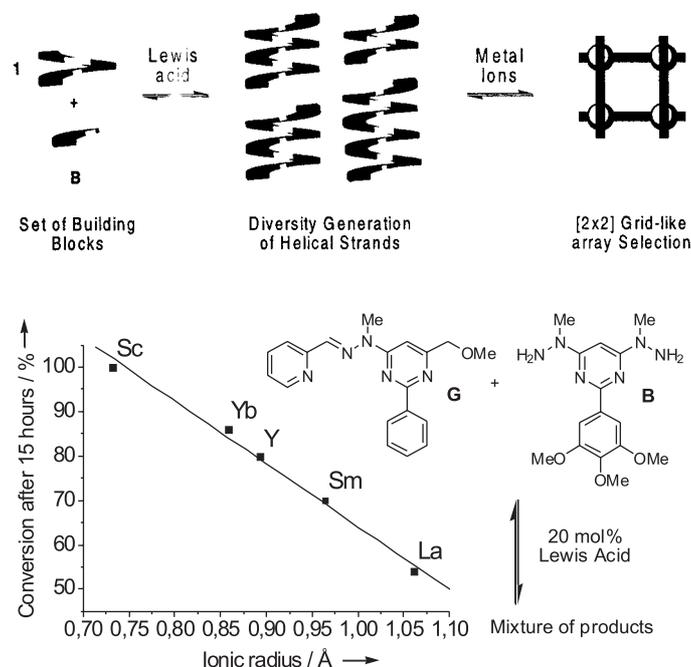
#### 1) Autoorganisation par sélection

L'autoorganisation par sélection désigne le comportement d'un système capable de choisir parmi une variété de composants divers, ceux dont il a besoin pour s'autoorganiser en une architecture donnée. Un tel processus a été réalisé dans la formation d'une grille [2 2] métallo-supramoléculaire par sélection, au sein d'une bibliothèque dynamique de constituants, des composants requis pour constituer le ligand nécessaire à l'assemblage final. Il présente une amplification d'un facteur > 100 et d'une sélectivité de 99 % en faveur du constituant nécessaire à sa réalisation (17).

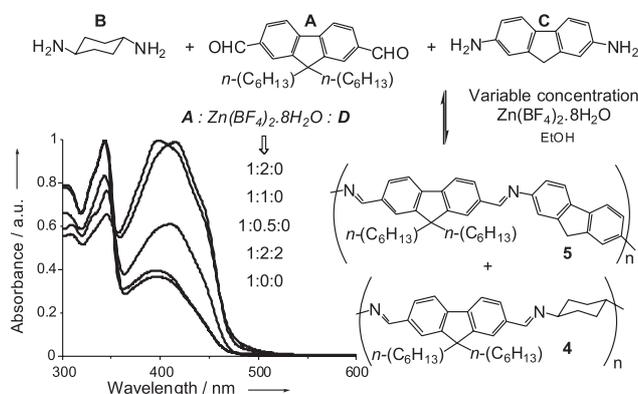


La mise en œuvre de la CDC requiert la recherche de réactions réversibles, et en particulier de catalyseurs capables de rendre réversibles des liaisons covalentes dans les conditions requises (température, milieu, pH, etc.), tout en conservant à la fois un taux de formation élevé et une cinétique suffisamment rapide. Les catalyseurs de transamination sont spécialement intéressants du fait du rôle joué par les liaisons C = N dans de nombreux processus.

Une *catalyse* très efficace de la réaction de transamination par des acides de Lewis et en particulier par le scandium (III) a été découverte et étudiée en détail. L'utilisation de Sc(III) a notamment permis de générer une bibliothèque constitutionnelle dynamique de brins moléculaires hélicoïdaux. L'addition d'ions Zn(II) au mélange en équilibre conduit à une évolution dirigée du système vers la sélection du ligand requis pour la formation de la grille [2 2] Zn<sup>II</sup><sub>4</sub> (18).



Une exploration plus large de la possibilité de catalyser diverses réactions par Sc(III) est en cours (N. GIUSEPPONE, J.-L. SCHMITT). La sélection dynamique a aussi été mise en œuvre dans un processus très intéressant d'*auto-détection*. Une bibliothèque dynamique de polyiminofluorènes est amenée, par addition d'ions Zn(II), à faire évoluer ses constituants par sélection des composants jusqu'à obtenir un polymère qui ensuite réagira à la présence de Zn(II) par un signal optique de modification de l'absorption et de la fluorescence. Les ions Zn(II) imposent donc la génération de l'espèce qui révélera leur présence, en un processus d'*auto-détection* (N. GIUSEPPONE).

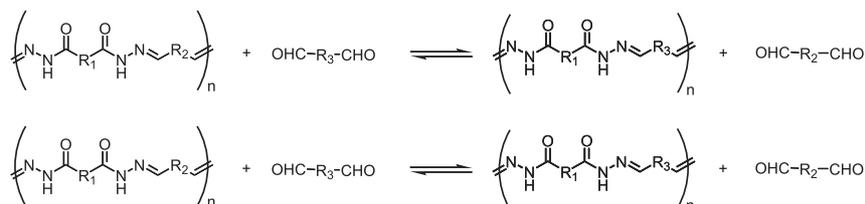


Une étude de systèmes susceptibles de présenter une *coévolution* a été entreprise. Il s'agit de mettre au point des processus de double adaptation entre diverses espèces en équilibre dynamique, la formation de l'une conduisant à induire la formation de l'autre et réciproquement, par sélection des composants adéquats (D. LALIBERTÉ).

Les travaux sur la réalisation d'une réaction de PCR artificielle sur les hélicates sont poursuivis (A. MARQUIS, M.-N. LALLOZ).

## 2) Dynamères : Polymères covalents réversibles

Les polyacylhydrazones sont des polymères présentant à la fois les propriétés de liaison hydrogène des polyamides combinées à la réversibilité de la fonction imine. Elles représentent donc des *polyamides dynamiques* qui peuvent échanger et réarranger leurs composants, générant ainsi une diversité constitutionnelle (19).



La formation de polyimines et de polyhydrazones a été étendue à de nombreux autres monomères. Divers matériaux polymères dynamiques ont ainsi été obtenus. Ils présentent des propriétés mécaniques très variées, tout en étant dégradables (T. ONO).

Les travaux portant sur l'application de ces principes à la mise au point de *biopolymères dynamiques* ont été poursuivis dans le but d'obtenir des polynucléosides dynamiques (S. NAMPALLY, A. GHOUSSOUB) et des polysaccharides dynamiques (Y. RUFF).

#### V. — Chimie combinatoire dynamique

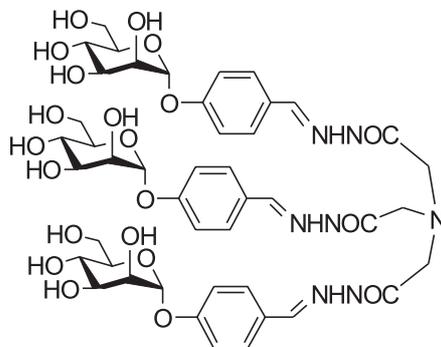
La CCD fait partie de la CDC dans sa généralité ; elle concerne les processus faisant appel à des liaisons covalentes réversibles. Les travaux dans le domaine de la CCD ont été poursuivis dans plusieurs directions :

— la recherche et la mise en œuvre de réactions de Diels-Alder réversibles, pour lesquelles des réactifs intéressants ont été trouvés (P. BOUL, Ph. REUTENAUER) ;

— l'exploration d'autres réactions réversibles, notamment de type Michael (P. BOUL, Ph. REUTENAUER) ;

— l'application au relargage contrôlé d'arômes et de parfums (B. LEVRAND).

Les résultats sur la génération d'inhibiteurs de la HPr-kinase (20) et de dérivés dynamiques du mannose se liant à la concanaviline A (21) ont été publiés.



Les travaux sur la fonctionalisation dynamique de ligands formant des architectures métallo-supramoléculaires de type grille ont été poursuivis. Des systèmes à fonctions multiples ont été obtenus (P. TIELMAN).

Les résultats sur la découverte d'un nouvel effecteur allostérique de l'hémoglobine, l'inositol triphosphosphate, ont été complétés par des études spectroscopiques (K. FYLAKTAKIDOU, M. ARDHAMMAR).

Une présentation générale de la chimie supramoléculaire comme composante de la matière complexe a été faite (22, 23).

## PUBLICATIONS

1. D.M. BASSANI, J.-M. LEHN, S. SERRONI, F. PUNTORIERO, S. CAMPAGNA, *Homo-and Heterometallic [2 2] Grid Arrays Containing Ru<sup>II</sup>, Os<sup>II</sup>, and Fe<sup>II</sup> Subunits and their Mononuclear Ru<sup>II</sup> and Os<sup>II</sup> Precursors : Synthesis, Absorption Spectra, Redox Behavior, and Luminescence Properties* (Chem. Eur. J., 9, 5936-5946, 2003).
2. M. RUBEN, E. BREUNING, J.-M. LEHN, V. KSENOFONTOV, F. RENZ, P. GÜTLICH, G.B.M. VAUGHAN, *Supramolecular Spintronic Devices : Spin Transitions and Magnetostructural Correlations in [Fe<sup>II</sup><sub>4</sub>L<sub>4</sub>]<sup>8+</sup> [2 2]-Grid-Type Complexes* (Chem. Eur. J., 9, 4422-4429, 2003).
3. M. BARBOIU, L. PRODI, M. MONTALTI, N. ZACCHERONI, N. KYRITSAKAS, J.-M. LEHN, *Dynamic Chemical Devices : Modulation of Photophysical Properties by Reversible, Ion-Triggered, and Proton-Fuelled Nanomechanical Shape-Flipping Molecular Motions* (Chem. Eur. J., 10, 2953-2959, 2004).
4. A. PETITJEAN, R.G. KHOURY, N. KYRITSAKAS, J.-M. LEHN, *Dynamic Devices. Shape Switching and Substrate Binding in Ion-Controlled Nanomechanical Molecular Tweezers* (J. Am. Chem. Soc., 126, 6637-6647, 2004).
5. E. KOLOMIETS, V. BERL, I. ODRIOZOLA, A.-M. STADLER, N. KYRITSAKAS, J.-M. LEHN, *Contraction/extension molecular motion by protonation/deprotonation induced structural switching of pyridine derived oligoamides* (Chem. Commun., 2868-2869, 2003).
6. V.G. MACHADO, A.S. MANGRICH, J.-M. LEHN, *Inorganic Self-Assembly Through Sequential Complexation in the Formation of Bimetallic and Trimetallic Architectures from Multisite Ligands Based on 5,5'-Disubstituted 2,2'-Bipyridines* (J. Braz. Chem. Soc., 14, 777-789, 2003).
7. V. PATRONIAK, P.N.W. BAXTER, J.-M. LEHN, M. KUBICKI, M. NISSINEN, K. RISSANEN, *Self-Assembly and Characterisation of Grid-Type Iron(II), Cobalt(II) and Zinc(II) Complexes* (Eur. J. Inorg. Chem., 4001-4009, 2003).
8. L.H. UPPADINE, J.-M. LEHN, *Three-Level Synthetic Strategy Towards Mixed-Valence and Heterometallic [2 2] Gridlike Arrays* (Angew. Chem. Int. Ed., 43, 240-243, 2004).
9. A. PETITJEAN, N. KYRITSAKAS, J.-M. LEHN, *Programmed single step self-assembly of a [2 2] grid architecture built on metallic centers of different coordination geometries* (Chem. Commun., 1168-1169, 2004).
10. L.H. UPPADINE, J.-P. GISSELBRECHT, J.-M. LEHN, *Protonic modulation of redox properties in ionisable [2 2] grid-like metalloarrays* (Chem. Commun., 718-719, 2004).
11. M. BARBOIU, G. VAUGHAN, R. GRAFF, J.-M. LEHN, *Self-Assembly, Structure, and Dynamic Interconversion of Metallosupramolecular Architectures Generated by Pb(II) Binding-Induced Unfolding of a Helical Ligand* (J. Am. Chem. Soc., 125, 10257-10265, 2003).

12. J.-L. SCHMITT, J.-M. LEHN, *Self-Assembly of Non-Biological Polymeric Strands Undergoing Enforced Helical Self-Organization* (Helv. Chim. Acta, 86, 3417-3426, 2003).
13. A. PETITJEAN, H. NIERENGARTEN, A. VAN DORSSELAER, J.-M. LEHN, *Self-Organization of Oligomeric Helical Stacks Controlled by Substrate Binding in a Tobacco Mosaic Virus-like Self-Assembly Process* (Angew. Chem. Int. Ed., sous presse, 2004).
14. I. ODRIOZOLA, N. KYRITSAKAS, J.-M. LEHN, *Structural codons : linearity/helicity interconversion by pyridine/pyrimidine exchange in molecular strands* (Chem. Commun., 62-63, 2004).
15. T.S. BALABAN, R. GODDARD, M. LINKE-SCHAETZEL, J.-M. LEHN, *2-Aminopyrimidine Directed Self-Assembly of Zinc Porphyrins Containing Bulky 3,5-Di-tert-butylphenyl Groups* (J. Am. Chem. Soc., 125, 4233-4239, 2003).
16. W.G. SKENE, E. COUZIGNÉ, J.-M. LEHN, *Supramolecular Control of the Template-Induced Selective Photodimerization of 4-Methyl-7-O-hexylcoumarin* (Chem. Eur. J., 9, 5560-5566, 2003).
17. J.R. NITSCHKE, J.-M. LEHN, *Self-organization by selection : Generation of a metallosupramolecular grid architecture by selection of components in a dynamic library of ligands* (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100, 11970-11974, 2003).
18. N. GIUSEPPONE, J.-L. SCHMITT, J.-M. LEHN, *Generation of Dynamic Constitutional Diversity and Driven Evolution in Helical Molecular Strands under Lewis Acid Catalyzed Component Exchange* (Angew. Chem. Int. Ed., sous presse, 2004).
19. W.G. SKENE, J.-M. LEHN, *Dynamers : Polyacylhydrazone reversible covalent polymers, component exchange, and constitutional diversity* (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101, 8270-8275, 2004).
20. T. BUNYAPAIBOONSRI, H. RAMSTRÖM, O. RAMSTRÖM, J. HAIECH, J.-M. LEHN, *Generation of Bis-Cationic Heterocyclic Inhibitors of Bacillus subtilis HPr Kinase/Phosphatase from a Ditopic Dynamic Combinatorial Library* (J. Med. Chem, 46, 5803-5811, 2003).
21. O. RAMSTRÖM, S. LOHMANN, T. BUNYAPAIBOONSRI, J.-M. LEHN, *Dynamic Combinatorial Carbohydrate Libraries : Probing the Binding Site of the Concanavalin A Lectin* (Chem. Eur. J., 10, 1711-1715, 2004).
22. J.-M. LEHN, *Supramolecular Chemistry : From Molecular Information Toward Self-Organization and Complex Matter* (Albert Einstein Memorial Lecture, The Israel Academy of Sciences and Humanities, 2003).
23. J.-M. LEHN, *Supramolecular chemistry : from molecular information towards self-organization and complex matter* (Rep. Prog. Phys., 67, 249-265, 2004).

## THÈSE

— Sophie LOHMANN, *Mise au point de bibliothèques combinatoires dynamiques pour l'application à des cibles biologiques* (Université Louis Pasteur, 12 juillet 2003).

— Taridaporn BUNYAPAIBOONSRI, *Chimie combinatoire dynamique : Exploration par des récepteurs biologiques* (Université Louis Pasteur, 12 juillet 2003).

## CONFÉRENCES PRÉSENTÉES SUR INVITATION

Professeur Jean-Marie LEHN

— Masterminds, Graz 2003 — Kulturhauptstadt Europas, Graz, 16 juin 2003, *Von der Materie zum Leben : Chemie ? Chemie !*

— Institut Français de Budapest, 18 juin 2003, La Science Simplement : « *De la Matière à la Vie : La Chimie* ».

— Inaugural Lecture, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, 18 juin 2003, *Steps Towards Complex Matter : Self-Organization by Design and by Selection*.

— 100 Jahre WACKER-Forschung Internationales Wissenschaftssymposium, München, 23 juin 2003, *Supramolekulare Chemie — Quo Vadis ?*

— Istituto per la Sintesi Organica e la Fotoreattività (CNR-ISOF), Bologna, 24 juin 2003, *Self-Organization by Design and Selection*.

— XXI Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana (SCI 2003), Torino, 26 juin 2003, *DYNAMERS : Dynamic Molecular and Supramolecular Polymers*.

— Centenary of the Royal Spanish Societies of Chemistry and of Physics, Madrid, 7-8 juillet 2003, *Perspectives in Chemistry : Information, Self-Organization, Adaptation in Chemical Systems*.

— European Summer University, Fundamentals of Nanoscience, Strasbourg, 12 juillet 2003, *Supramolecular Self-Organization and Nanosciences*.

— 9th European Symposium on Organic Reactivity (ESOR 9), Oslo, 17 juillet 2003, *Constitutional Dynamic Chemistry : Self-Organization by Design and by Selection*.

— Humboldt-Stiftung Symposium, Köln, 28 juillet 2003, *Perspectives in Chemistry : Self-Organization by Design and by Selection*.

— Europäisches Forum Alpbach, Technologiegespräche 2003, Alpbach, 23 août 2003, *Architecture for Science — the New Architecture of Science*.

— Meeting for Friendship Amongst People, Rimini, 28 août 2003, *De la Matière à la Vie*.

— Cezanne Inauguration, Symposium « Cross-linking scientifique excellence », Nîmes, 11 septembre 2003, *Luminescent Cryptates Properties and Applications in Optical Sensing*.

— 7th European Conference on Molecular Electronics, ECME 7, Avignon, 13 septembre 2003, *Self-Organization of Functional Supramolecular Devices*.

— Colloque IMVIE, Strasbourg, 15 septembre 2003, *Dispositifs Photoniques Moléculaires et Supramoléculaires*.

— XVII Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry and Russian-French Symposium « Supramolecular Systems in Chemistry and Biology », Kazan State University, 22 septembre 2003, 1) *Perspectives in Supramolecular Chemistry : Information, Self-Organization* ; 2) *Supramolecular Systems : Self-Organization and Dynamics*.

— 1st Conference on Functional Nanostructures (CFN03), Karlsruhe, 29 septembre 2003, *Functional Nanostructures by Self-Organization*.

— Kyushu University, Fukuoka, 17 octobre 2003, *Steps Towards Complex Matter : Self-Organization by Design and by Selection*.

— OHTAKI Symposium, 26th Symposium on Solution Chemistry, Ritsumeikan University, Kusatsu, 18 octobre 2003, *Self-Organization of Functional Inorganic Nanodevices*.

— 15th International Symposium on Chirality (ISCD-15), Shizuoka, 20 octobre 2003, *Self-Organization of Chiral Molecular and Supramolecular Architectures*.

— Mitsui Chemicals, Chiba, 21 octobre 2003, *Self-Organization of Functional Nanostructures*.

— Eurasia-8th Conference on Chemical Sciences/10th Asian Chemical Congress, Hanoi, 23 octobre 2003, *Steps Towards Complex Matter : Programmed and Adaptive Supramolecular Systems*.

— Alliance Française, Hanoi, 23 octobre 2003, *De la Matière à la Vie : La Chimie ?*

— Distinguished Lecturer Series, University of Hong Kong, 28 octobre 2003, 1) *From Matter to Life : Chemistry ? !* ; 2) *Supramolecular Chemistry : From Molecular Recognition Towards Self-Organisation*.

— Bionanotechnology Lecture Series, Florida International University, Miami, Videoconference, 24 novembre 2003, *Functional Nanostructures by Self Organization*.

— Journée Scientifique Jean Le Men, Faculté de Pharmacie, Reims, 28 novembre 2003, *Quelques Contributions de la Chimie Supramoléculaire aux Sciences de la Vie*.

— Frontiers of Chemical Sciences : Research and Education in the Middle East, Malta, 8 décembre 2003, *From Molecular to Supramolecular Chemistry — Chemistry Beyond the Molecule*.

— Workshop France-USA « Électronique à l'Échelle Moléculaire » « Molecular Scale Electronics », Paris, 19 décembre 2003, *Functional Nanostructures by Self-Organization*.

— 3<sup>e</sup> Festival des Sciences et des Technologies sous la Présidence de Jean-Marie Lehn, Marseille, 20 décembre 2003, *De la Matière à la Vie : La Chimie ?*

— 91<sup>st</sup> Session of Indian Science Congress, Chandigarh, Videotaped Lecture, 3-7 janvier 2004, *Science and Society — Some Reflections*.

— ESF-COST Chemistry TC-MC Chairs Workshop « Chemistry at the Heart of Europe », Parlement Européen, Strasbourg, 15 janvier 2004, *Chemistry for Self-Organization*.

— Séminaire IPCMS, Strasbourg, 16 janvier 2004, *Auto-Organisation de Nanostructures Fonctionnelles*.

— Université du Temps Libre, Strasbourg, 30 janvier 2004, *L'Univers a-t-il un Sens ? Le Point de Vue du Chimiste*.

— Séminaire de la pluridisciplinarité, École Doctorale Science Technologie Santé, Limoges, 11 mars 2004, *Chimie Supramoléculaire et Nanoscience*.

— Spring Meeting 2004, Frontiers in Chemistry, Zürich, 26 mars 2004, *Self-Organisation by Design and by Selection*.

— Symposium on Nanostructured Polymeric Materials, 1<sup>st</sup> Anniversary of the BASF-Research Laboratory at ISIS-ULP, Strasbourg, 29 mars 2004, *Supramolecular Materials*.

— BioVision Alexandria 2004, Alexandrie, 3-6 avril 2004, *Supramolecular Chemistry : Some Contributions to Life Sciences*.

— Institut d'Égypte, Le Caire, 7 avril 2004, *From Matter to Life : Chemistry ?*

— Xth International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, 19 avril 2004, *Programmed Self-Organization of Molecular and Supramolecular Strands*.

— Société Française de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Strasbourg, 28 avril 2004, *Quelques Contributions de la Chimie Supramoléculaire aux Sciences de la Vie*.

— Schering AG, Berlin, 12 mai 2004, *From Self-Organization to Constitutional Dynamic Chemistry*.

— Blickwechsel, Perspektiven der Wissenschaft, Berlin, 12 mai 2004, *Von der Materie zum Leben*.

— Evolution in der Chemie, Leibniz-Kolleg Potsdam, 13 mai 2004, *Evolution in der gezielten Molekülsynthese*.

— E-MRS 2004 Spring Meeting, Strasbourg, 25 mai 2004, *Functional Nanostructures by Self-Organization*.

— Journée Alain Gorgues, Université d'Angers, 1<sup>er</sup> juin 2004, *Génération de Nanostructures Fonctionnelles par Autoorganisation*.

— 36<sup>e</sup> Congrès National d'Analyse Numérique (CANUM), Obernai, 3 juin 2004, *Vers des Systèmes Supramoléculaires Programmés*.

— 7th International Conference on Nanostructure Materials, NANO 2004, Wiesbaden, 21 juin 2004, *Nanostructured Materials by Self-Organisation*.

— The Campbell Lecture, University of Newcastle, Newcastle upon Tyne, 24 juin 2004, *Supramolecular Chemistry — Concepts and Perspectives*.

— University of St Andrews, 25 juin 2004, *Self-Organization by Design and by Selection*.

— Physics and Biology — A Material Science Approach, Paris, 28 juin 2004, *Supramolecular Materials and Self-Organization*.

Docteur Nicolas GIUSEPPONE, CR2 CNRS

— ACS National Meeting, Anaheim, CA, USA, 28 mars-2 avril 2004, *Tunable Combinatorial Fluorene Based Dynamers*.

— École Thématique, Nantes, 1<sup>er</sup>-6 juin 2004, *Chimie Combinatoire Dynamique : Principes et Applications*.

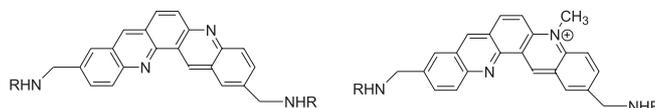
B) LABORATOIRE DE CHIMIE DES INTERACTIONS MOLÉCULAIRES  
(UPR 285 du CNRS, codirigée par J.-M. LEHN et J.-P. VIGNERON)  
COLLÈGE DE FRANCE

I. — *Interactions et processus de reconnaissance biomoléculaires*

A) *Reconnaissance d'ADN quadruplexe*

Les structures d'ADN en G-quadruplexe susceptibles de se former dans les promoteurs des oncogènes et aux extrémités télomériques suscitent un grand intérêt sur le plan pharmacologique et thérapeutique. Les composés capables de stabiliser et d'induire la formation de quadruplexes pourraient conduire à la découverte de nouveaux principes anticancéreux et en particulier d'agents inhibiteurs de télomérase.

Des travaux antérieurs ont permis de sélectionner la série des dibenzophenanthrolines (*metaquinacridines*-MMQ) pour leur propriété de reconnaissance de l'ADN G4 en corrélation avec leur forte activité d'inhibition de la télomérase. La synthèse d'analogues a été poursuivie et une vingtaine de composés sont maintenant disponibles. L'étude des relations structure-activité a confirmé le rôle déterminant du nombre et de la position des deux chaînes polyaminées pour la liaison de la conformation quadruplexe. L'activité élevée des composés quaternarisés sur l'azote intracyclique ouvre de nouvelles perspectives de développement (C. HOUNSOU, M.-P. TEULADE-FICHO).)



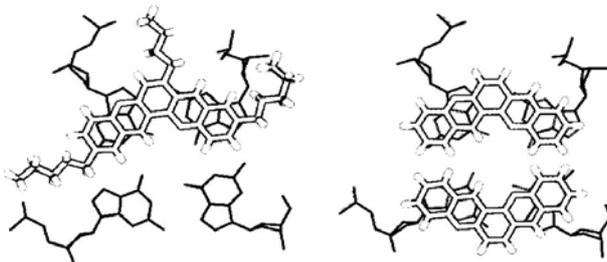
*MMQ disubstituées et quaternarisées (R = polyamine)*

L'interaction des MMQs avec des oligonucléotides mimant les répétitions télomériques humaines A(GGGTTA)<sub>3</sub>GGG et celles d'*Oxytricha* (G<sub>4</sub>T<sub>4</sub>)<sub>3</sub>GGG a été étudiée par différentes méthodes spectroscopiques (UV-vis, fluorescence). Pour la plupart des composés deux sites d'affinité très élevée ( $K_a \approx 10^7 M^{-1}$ ) ont été mis en évidence. Cette stoechiométrie a été confirmée par spectrométrie de masse (collaboration F. ROSU, Université de Liège) et une étude RMN est en cours pour déterminer la structure du complexe formé. (collaboration M. JOURDAN, Ledss, UJF, Grenoble).

Les états photoexcités des MMQs induisent une oxydation des guanines. Cette activité a été transposée à l'ADN en conformation quadruplexe et pourrait s'appliquer à la photosensibilisation spécifique des régions télomériques.

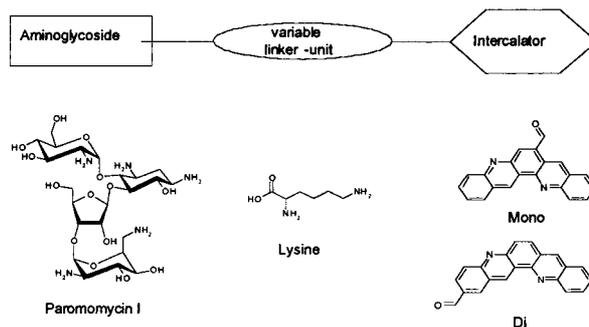
L'ensemble de ce travail constitue le mémoire de thèse de C. HOUNSOU.

Afin d'augmenter la sélectivité des MMQs pour les conformations quadruplexe, le greffage de motifs polyamides susceptibles d'effectuer une reconnaissance des sillons est en cours. (M. KAISER). De même des composés trisubstitués capables d'induire un ancrage triple dans les sillons du quadruplexe ont été obtenus. Leurs propriétés sont en cours d'évaluation (N. SAETTEL, M.-P. TEULADE-FICHOU, en collaboration avec J.-L. MERGNY, MNHN, Paris). Enfin des dimères macrocycliques ayant deux unités dibenzophenanthrolines montrent une fixation sélective dans l'ADN télomérique humain (24). L'activité de cette famille de composés est attribuée à une augmentation de la force d'empilement sur le motif G-quartet ; leur effet est actuellement testé sur d'autres séquences riches en G. (collaboration C. BAILLY, N. DIAS, Institut O. Lambret, Lille).



*Recouvrement d'un G-quartet par un dérivé MMQ trisubstitué (droite) et dimérique (gauche)*

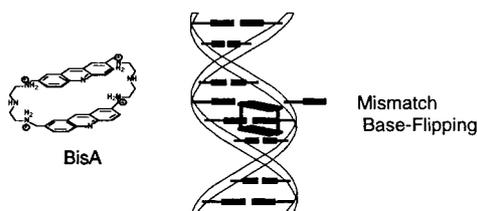
La synthèse de conjugués intercalant/aminoglycoside a été réalisée ; ils sont destinés au ciblage de différentes conformations d'ARN possédant des motifs structuraux tels que boucles et renflements (M. KAISER).



Exemple de conjugué intercalant-aminoglycoside synthétisé

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

Les macrocycles cyclobisintercalants de type BisA ont une sélectivité de fixation pour les sites non appariés de l'ADN. Des mesures de dénaturation thermique montrent une stabilisation sélective de duplexes d'ADN contenant un site mismatch TX en présence du macrocyle BisA. Le composé pourrait agir par un mécanisme de déplacement d'une base en position extrahélicale (« base-flipping ») analogue à la déformation de l'ADN induite par les N-méthyl transférases (25).



Représentation schématique du complexe formé par le composé BisA et un site mésapparié

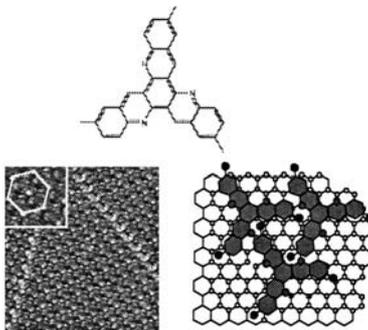
Le criblage d'une série d'analogues (bisnaphthalène, bisphénanthroline...) a été effectué afin d'évaluer les éléments structuraux déterminant l'insertion dans le site mésapparié. En parallèle, le greffage de groupements réactifs sur le squelette macrocyclic est en cours de réalisation, l'objectif étant d'induire un blocage du site par formation d'adduit covalent et d'interférer avec les enzymes de réparation (C. HUET, M.-P. TEULADE-FICHO, en collaboration avec E. WEINHOLD, Institut für Organische Chemie, Aachen).

C) *Marquage covalent de l'ADN par des groupes fonctionnels dits « reporters »*

Un projet de marquage covalent de l'ADN par des groupes fonctionnels a été entrepris. Ce projet est basé sur une méthode de marquage enzymatique qui permet de greffer une fonction chimique à un site précis. Dans ce contexte, la synthèse de fluorophores standards (bodipy) et de nouveaux fluorophores ayant des propriétés d'absorption à deux photons a été entreprise. Ils sont destinés au traçage optique de plasmides *in vivo*. (C. JACQUELIN, M.-P. TEULADE-FICHO, en collaboration avec E. WEINHOLD, Institut für Organische Chemie Aachen).

D) *Autoassemblage de composés de symétrie C3 sur des surfaces de graphite*

En utilisant la méthodologie mise au point pour les quinacridines, la synthèse du composé triméthyl-triazanaphthylène a été réalisée. (N. SAETTEL, C. JACQUELIN). La capacité de ce composé à former des couches autoassemblées sur des surfaces de graphite a été mise en évidence par des mesures de microscopie à effet tunnel (STM) (N. SAETTEL ; M.-P. TEULADE-FICHO, en collaboration avec D. FICHO, CEA, Saclay). Des systèmes analogues portant des substituants variables sont en cours d'étude.



*Observation STM et représentation schématique de l'autoassemblage sur graphite*

E) *Réactivité supramoléculaire*

L'étude de l'interaction entre acides azobenzène dicarboxyliques et composés acridinium a été poursuivie mais aucun effet notable sur l'isomérisation cis-trans n'a été observé (M. DHAENENS, J.-P. VIGNERON).

II. — *Récepteurs polycationiques et transfert de gènes*

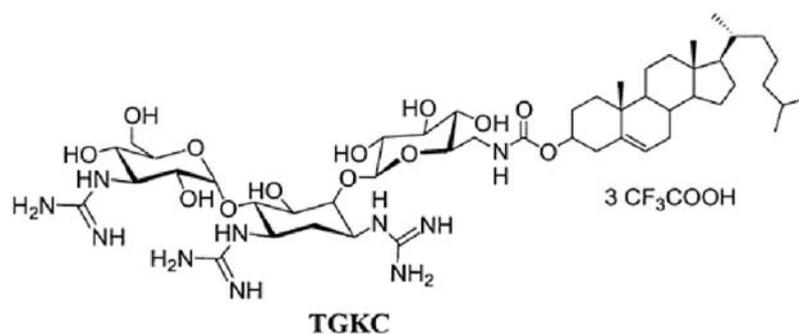
1) *Vecteurs dérivés d'antibiotiques aminoglycosides*

Les lipides cationiques dérivés d'antibiotiques aminoglycosides se sont révélés être de très bons agents de transfert de gènes. De plus, le développement récent des études sur les ARN interférants (ARNi), comme facteurs de régulation de

l'expression de gènes et comme nouvelle voie de mise au point de médicaments, renforce fortement l'intérêt des aminoglycosides. En effet, ils sont connus pour se lier aux ARN et leurs dérivés pourraient donc influencer les processus de régulation dus aux ARNi. D'autre part, les dérivés lipidiques pourraient servir d'agents de transfert d'ARNi.

La synthèse de divers dérivés d'aminoglycosides a été poursuivie (M. SAINLOS, J.-P. VIGNERON).

La synthèse de dérivés de la kanamycine A, tels que KanaChol, TGKC et KanaSucDODA a été publiée (26).



## 2) Mises en œuvre du vecteur BGTC

L'utilisation du vecteur BGTC pour le transfert de plasmides codant pour les inhibiteurs de métalloprotéinases TIMP-2 et TIMP-3 a permis de mettre en évidence une inhibition de la croissance de tumeurs hépatiques (27).

Une stratégie de thérapie génique utilisant le vecteur BGTC dans un système suicide basé sur l'activation d'une prodrogue a permis de ralentir fortement la progression de tumeurs pancréatiques *in vivo* (28).

Étant donné l'utilisation potentielle des vecteurs synthétiques pour le traitement de la mucoviscidose par thérapie génique, des expériences ont été effectuées sur le transfert de gènes dans les voies aériennes de fœtus de brebis *in utero*. Elles ont révélé que les liposomes BGTC/DOPE donnaient lieu à une transfection dans l'épithélium (29).

Un article de revue sur le transfert de gènes à l'aide de lipides cationiques a été publié (30).

## III. — Autoorganisation d'assemblées polymoléculaires

La synthèse de ligands lipophiles destinés à l'étude de l'interaction entre vésicules induite par complexation d'ions métalliques a été poursuivie (M.-N. LALLOZ, ISIS, Strasbourg).

La synthèse de nouveaux composés lipidiques portant soit un groupe aldéhyde, soit un groupe amine a été entreprise. Il s'agit d'introduire des unités oligooxy-

éthylène afin de rendre les groupes réactifs plus accessibles et capables de réagir avec formation d'une fonction imine. Le but est de fabriquer des vésicules fonctionnalisées pouvant former des liaisons réversibles et permettant donc d'étudier le comportement d'assemblées polyvésiculaires dynamiques (J. BRIENNE).

#### IV. — *Groupe INRA 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 dans trois directions principales : (1) activités de recherche, (2) applications technologiques de la recherche, (3) animation de la recherche, conséquences pédagogiques.

##### 1) *Recherche scientifique*

Il s'agissait de poursuivre, en le recadrant, le travail d'exploration physico-chimique des phénomènes culinaires et, plus généralement, gastronomiques.

Ce travail s'effectue aujourd'hui dans deux directions : modélisation des « définitions » données par les recettes ; explorations des « précisions » (dictons, tours de main, pratiques, méthodes, trucs, astuces...).

- Description globale des systèmes dispersés complexes : introduit en décembre 2002, le formalisme de description globale des systèmes dispersés a été présenté dans de nombreuses conférences et publications. Il a notamment été démontré que ce formalisme pouvait décrire n'importe quel plat. Dans le cadre du Réseau franco-allemand « Complex systems in 2.5 dimensions », on cherche aujourd'hui des lois entre la description de la microstructure et les propriétés macroscopiques des systèmes.

Le formalisme de description des systèmes dispersés a également été utilisé pour effectuer une classification des sauces classiques françaises. Il est apparu que toutes les sauces répertoriées dans le corpus « officiel » de l'Éducation nationale étaient de 23 types seulement (H. THIS).

- Comment naissent les précisions ? Il avait été supposé que les précisions naissent en nombre d'autant plus grand que les recettes sont peu « robustes ». Une définition quantitative de la « robustesse » a été proposée et l'hypothèse a été testée quantitativement (H. THIS).

- Les mousses d'albumen : de nombreuses protéines de l'albumen d'œuf de poule ont des propriétés moussantes, qui ont été étudiées isolément. On cherche à tirer parti de ces études pour comprendre la constitution des mousses obtenues par battage des blancs d'œufs dans les conditions culinaires (S. VERRIER).

- Les études de sauces de type velouté, commencées en 2002, se sont poursuivies par des déterminations de viscosité, afin d'établir un modèle de l'opération nommée « dépouillement » (R. MÉRIC).

- En 1791, Lavoisier effectuait un travail resté ignoré sur la confection des bouillons de viande de bœuf. Les conclusions ont été testées expérimentalement et l'on a cherché le mécanisme responsable des effets observés. L'étude de la cinétique d'hydrolyse thermique du collagène et des fragments formés est en cours (R. MÉRIC).

- Dans le cadre du programme européen *Inicon* du 5<sup>e</sup> PCRD, les interactions moléculaires des triglycérides et des parois végétales et/ou agrégats cellulaires de *Solanum tuberosum* sont étudiées ; une modélisation physico-chimique des flux entrant et sortant, en fonction de la température, a été effectuée. Ces modélisations seront utilisées dans le cadre d'une description générale des interactions végétaux/triglycérides (R. EDWARDS-STUART).

- Détermination des composés extraits lors d'un traitement thermique de cylindres de *Daucus carotta* (étude cinétique) ; détermination des échanges entre la partie végétale et le solvant en cours de traitement (A. MORGEN).

- Étude de l'influence du procédé de cuisson des haricots verts sur les pigments et la couleur finale du produit ; détermination du rôle de la phéophytinisation dans la variation de la couleur ; influence des opérations culinaires (C. GRÉMILLET).

- Étude des mélanoidines formées (notamment par des réactions de Maillard) au cours de la cuisson des sauces de type velouté (V. PISTRE).

- Identification des modifications chimiques et microstructurales de végétaux et de muscle de *Villares gallinae*, lors d'un traitement thermique en solvant aqueux. Recherche de la contribution des modifications structurales de la paroi pectocellulosique des végétaux et détermination des relations entre la contraction du tissu collagénique et les modifications structurales des tissus animaux. Analyse des solutions formées et des réactions chimiques, lors d'un traitement thermique (chimie en solvant eau), qui conduisent à la formation de molécules odorantes et sapides (thèse CIFRE du groupe *Diana Ingrédients*, A. CAZOR).

- Études des modifications microstructurales des aliments en cours de cuisson. Cas des cuissons à la vapeur, par induction, basse température, automatique (système Easycook, *Sauter*, ou ICR, *De Dietrich*). Analyse des états de surface (M. D'ESPEUILLES).

## 2) Applications technologiques

La gastronomie moléculaire a des applications technologiques de plusieurs types. D'une part, elle conduit à une rénovation des méthodes, outils, ustensiles, et ingrédients utilisés en cuisine. À ce titre, elle est au cœur du programme européen *Inicon* (<http://www.inicon.net>) du 5<sup>e</sup> PCRD, qui vise notamment la mise au point de prototypes nouveaux. Avec les équipes de l'Institut für Mikrotechnik de Mayence, le Groupe de gastronomie moléculaire a ainsi introduit le « pianocktail », un appareil à produire des sauces, fondés sur le formalisme de description des systèmes dispersés.

D'autre part, elle conduit à la mise au point de plats nouveaux, qui sont promus par le cuisinier français PIERRE GAGNAIRE (Restaurant Pierre Gagnaire, Paris) : chaque mois, le site de P. GAGNAIRE s'enrichit de la description d'un principe technologique nouveau, que le cuisinier utilise pour produire des œuvres d'art culinaire (<http://www.pierre-gagnaire.com>, rubrique « science et cuisine »).

### 3) Animation de la recherche, conséquences pédagogiques

Les *Séminaires de gastronomie moléculaire* continuent sans interruption, depuis maintenant quatre ans, à l'École supérieure de cuisine française. Ces réunions mensuelles sont complétées par des réunions annuelles : les *Journées françaises de gastronomie moléculaire* (en 2003, le thème était : « Comment la cuisine permet d'enseigner les sciences », à l'Université de Cergy-Pontoise).

En outre, le Groupe de gastronomie moléculaire a organisé les *6th International Workshops on Molecular Gastronomy N. Kurti*, au Ettore Majorana Centre for Scientific Culture (Erice, Sicile), sur le thème « Interaction of food and liquids ».

H. THIS a également organisé de nombreuses manifestations, notamment pendant la fête de la science, en relation avec le ministre de la Recherche (Cérémonie de lancement de la Semaine de la science, Réunion nationale des animateurs d'Ateliers de gastronomie moléculaire, Concours des lycées hôteliers, Concours des cantines scolaires de la ville de Paris, Repas-conférence « Science et cuisine »).

Il enseigne la Gastronomie moléculaire dans plusieurs universités (Université Paris Sud, Orsay et Chatenay-Malabry, Université Versailles Saint Quentin, Université François Rabelais de Tours, INA-PG), et il est aussi intervenu dans des lycées, collèges et écoles, en France ou à l'étranger.

Ces travaux d'enseignement ou d'animation scientifique ont débordé le cadre strict de la Gastronomie moléculaire, avec la création du *Groupe de chimie des aliments et du goût*, à la Société Française de Chimie.

Simultanément, H. THIS a organisé les enseignements de *l'Institut des hautes études du goût, de la gastronomie et des arts de la table*, à Reims ; il en a été nommé président du Comité pédagogique.

Dans l'enseignement culinaire (CAP, BEP, Bac Pro, BTS Hôtellerie restauration), la gastronomie moléculaire a poursuivi son développement, notamment à la faveur d'une révision des référentiels fondée sur les résultats de la recherche.

Cette révision des enseignements s'est naturellement accompagnée de nombreuses interventions (33) à l'attention des inspecteurs ou des enseignants, en France et dans plusieurs autres pays, tels le Canada, la Suisse, la Belgique ou l'Espagne (10<sup>e</sup> Congrès de l'AFLITH, Journées de réflexion sur l'enseignement des techniques culinaires, Formations de la Chambre de commerce, Formations académiques au goût, Assemblée générale de la Confédération nationale des charcutiers-traiteurs et traiteurs...).

De nouveaux *Ateliers de gastronomie moléculaire* ont été créés dans des établissements d'enseignement culinaire, en France et à l'étranger (Suisse, Italie, Canada), qui forment aujourd'hui un réseau de recherche appliquée.

*Conférences* : H. THIS a présidé ou animé de nombreuses réunions scientifiques : 4th International Conference on Inulin and Oligofructose, Journée scientifique INRA en l'honneur de Gérard Pascal : « Quelle recherche en alimentation pour quelle demande sociale ? », Réunion plénière du Club Crin Arômes alimentaires : « À la recherche des règles de la composition aromatique : apport des techniques et des arts »... Il a effectué 30 présentations grand public (Journées du Centre INRA de Clermont-Ferrand, Université Permanente de la Ville de Paris, Rencontres du Musée Nissim de Camondo, de l'ITHQ de Montréal, Institut français d'Athènes, Gamberro Rosso à Rome, Espace des sciences de l'ESPCI, Conférence Erasme de l'Université de Haute Alsace, CLAS du Collège de France, Université Catholique de Louvain...), 15 séminaires scientifiques (Université Laval, Université Harokopio d'Athènes...).

Il a également participé comme conférencier invité à 23 réunions scientifiques : Congrès Pré et Probiotiques de l'INF et de l'UIC, International Symposium on Amyloid and Amyloïdosis, Rencontres de la Société Suisse de Chimie, Diétécom 2003, Conférence Merck de l'Université de Darmstadt, VII<sup>e</sup> Sigma Aldrich Organic Synthesis Meeting, Conférence des responsables de la recherche Atofina, Journée scientifique de l'Université McGill, III<sup>e</sup> Journées de l'école doctorale Innovation thérapeutique de la Faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry, GECOM-CONCOORD 2003, Congrès international sur l'enseignement des sciences, etc.

*Publications* :

— Articles dans des revues grand public françaises ou étrangères (31) ou professionnelles, françaises ou étrangères (30),

— Rapports et expertises (5),

— Édition de deux livres (*À table*, Éditions de l'Aube et le Numéro spécial de la revue Découverte « *L'alimentation en question : physico-chimie et alimentation* »).

— H. THIS, *What's Cooking on Webb ?*, in *Angewandte Chemie*, International Edition in English, 2003, 42, N° 1, p. 20.

— H. THIS, Les ateliers expérimentaux du goût, *Nutrition pratique*.

— H. THIS, Les rendez-vous du goût, *Pédiatrie Pratique*, N° 143, décembre 2002 ; N° 144, janvier 2003 ; N° 145, février 2003.

— H. THIS, *À chaque enfant son goût* (Les rendez-vous du goût), *Pédiatrie Pratique*, N° 146, mars 2003.

— H. THIS, Les Ateliers expérimentaux du goût, nouveauté pédagogique, in *Grand N*, N° 70, 2002, 63-79.

- H. THIS, *Cuisine et émulsions*, in *Revue générale des routes (RGRA)*, septembre 2002, n° 809, p. 59-65.
- H. THIS, *Who's who in food chemistry*, in *L'Actualité chimique*, février 2003, p. 59.
- H. THIS, La création d'un annuaire de la chimie des aliments et du goût, in *L'Actualité Chimique*, février 2003, p. 62-63.
- H. THIS, 2003, *La gastronomie moléculaire*, Sciences des aliments, Vol. 23, N° 2, 187-198.
- H. THIS, *Ciencia i gastronomia : avenços recents en gastronomia molecular*, Mètode, février 2004, N° 40, 52-58.
- H. THIS, R. MÉRIC, R. EDWARDS-STUART, A. CAZOR, *Comment la modélisation des recettes de cuisine peut conduire à l'allègement*, *Revue de Nutrition pratique*, N° 17, mars 2004, p. 78-85.
- H. THIS, G. BRAM, *Justus Liebig et les extraits de viande*, *Sciences des aliments*, 23 (2003), 577-587.
- H. THIS, *Matière grasse en cuisine : problème central de gastronomie moléculaire* (189-230), in *Lipides et corps gras alimentaires* (Jean Graille éd.), Éditions Lavoisier Tec et Doc, Paris, 2003.
- Préfaces et chapitres dans plusieurs livres grand public (*À l'école du goût*, éditions Lafont ; *Quand la science dit, c'est bizarre...*, éditions du Pommier ; *La cuisson à basse température et le sous-vide*, éditions Montagud, Bacalao, Tabula/Montagud Editores).

## PUBLICATIONS

24. M.-P. TEULADE-FICHO, C. HOUNSO, L. GUITTAT, J.-L. MERGNY, P. ALBERTI, C. CARRASCO, C. BAILLY, J.-M. LEHN, W.D. WILSON, *Molecular Recognition of Quadruplex DNA by Quinacridines derivatives* (*Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 22, 5-8, 1483-1485, 2003).
25. A. DAVID, N. BLEIMLING, J.-M. LEHN, E. WEINHOLD, M.-P. TEULADE-FICHO, *DNA Mismatch-specific Base Flipping by a Bisacridine compound* (*ChemBioChem*, 12/4, 1326-1331, 2003).
26. M. SAINLOS, P. BELMONT, J.-P. VIGNERON, P. LEHN, J.-M. LEHN, *Aminoglycoside-Derived Cationic Lipids for Gene Transfection : Synthesis of Kanamycin A Derivatives* (*Eur. J. Org. Chem.*, 2764-2774, 2003).
27. P.-L. TRAN, J.-P. VIGNERON, D. PERICAT, S. DUBOIS, D. CAZALS, M. HERVY, Y.A. DECLERCK, C. DEGOTT, 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).

28. A. HAJRI, S. WACK, P. LEHN, J.-P. VIGNERON, J.-M. LEHN, J. MARESCAUX, M. APRAHAMIAN, *Combined suicide gene therapy for pancreatic peritoneal carcinomatosis using BGTC liposomes* (Cancer Gene Therapy, 11, 16-27, 2004).

29. D. LUTON, N. OUDRHIRI, P. DE LAGASIE, A. AISSAOUI, M. HAUCHECORNE, S. JULIA, J.-F. OURY, Y. AIGRAIN, M. PEUCHMAUR, J.-P. VIGNERON, J.-M. LEHN, P. LEHN, *Gene transfection into fetal sheep airways in utero using guanidinium-cholesterol cationic lipids* (J. Gene Med., 6, 328-336, 2004).

30. B. MARTIN, A. AISSAOUI, M. SAINLOS, N. OUDRHIRI, M. HAUCHECORNE, J.-P. VIGNERON, J.-M. LEHN, P. LEHN, *Advances in cationic lipid-mediated gene delivery* (Gene Ther. Mol. Biol., 7, 263-279, 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 Marie-Paule TEULADE-FICHO, DR2 CNRS

— *Dibenzophenanthroline : a highly versatile motif for the selective recognition of triplex and quadruplex DNA*. 5th Cambridge Symposium, Nucleic Acids Chemistry and Biology, 31 août-3 septembre 2003.

— *Specific recognition of base-pair defects by macrocyclic ligands* : Institut für Organische Chemie der RWTH, Aachen, Allemagne, 18 octobre 2003.

— *Electron Transfer in DNA : Biological relevance and observation at single molecule level*, 7th European Conference on Molecular Electronics (ECME-7). 10-14 septembre 2003, Avignon, France.

— *Molecular recognition of DNA*, Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, Gif France, 8 janvier 2004.

— *Synthetic molecules as probes of unusual DNA conformations*, École Polytechnique, DCPH, Palaiseau, 29 janvier 2004.

#### AFFECTATIONS ET ACTIVITÉS PROFESSIONNELLES DES CHERCHEURS AYANT QUITTÉ LES LABORATOIRES EN 2003-2004

— Malin ARDHAMMAR, traductrice scientifique, Stockholm, Suède.

— Taridaporn BUNYAPAIBOONSRI, Chercheur au National Center for Genetic Engineering and Biotechnology, National Science and Technology Development Agency, Thaïlande.

— Masato IKEDA, Chercheur, Creation Core Nagoya, Japon.

— Sophie LOHMANN, post-docteur, Université d'Oxford, UK.

- Jonathan NITSCHKE, Professeur Assistant, Université de Genève, Suisse.
- Ibon ODRIOZOLA, Professeur Assistant, Université de Donostia (San Sebastian), Espagne.
- Jean-Pierre VIGNERON, départ à la retraite.

## DISTINCTIONS — PRIX — NOMINATIONS

Jean-Marie LEHN a reçu la Médaille d'Or « Giulio Natta » de la Société de Chimie Italienne et a été nommé Docteur Honoris Causa de l'Université Royale de Technologie (KTH) de Stockholm, Docteur ès Sciences Honoris Causa de l'Université de St Andrews, Fellow de l'AAAS, American Association for the Advancement of Science, Président de l'Academia Bibliotheca Alexandrinae, et Membre étranger de l'Académie Chinoise des Sciences. Il a reçu le Prix JSPS (Japan Society for the Promotion of Science).

Hervé THIS a été nommé Membre correspondant de l'Académie européenne des sciences, des arts et des lettres, Officier dans l'Ordre national du Mérite Agricole et Officier dans l'Ordre national des Arts et Lettres. Il a reçu le Grand Prix de la Science de l'Alimentation 2003 de l'Académie internationale de gastronomie.