L'annuaire du Collège de France
Cours et travaux

109 | 2010
Annuaire du Collège de France 2008-2009

Chimie des interactions moléculaires

Jean-Marie Lehn

Édition électronique
URL : https://journals.openedition.org/annuaire-cdf/300
DOI : 10.4000/annuaire-cdf.300
ISBN : 978-2-7226-0138-3
ISSN : 2109-9227

Éditeur
Collège de France

Édition imprimée
Date de publication : 1 mars 2010
Pagination : 193-211
ISBN : 978-2-7226-0083-6
ISSN : 0069-5580

Référence électronique
Jean-Marie Lehn, « Chimie des interactions moléculaires », *L'annuaire du Collège de France* [En ligne], 109 | 2010, mis en ligne le 24 juin 2010, consulté le 22 août 2022. URL : http://journals.openedition.org/annuaire-cdf/300 ; DOI : https://doi.org/10.4000/annuaire-cdf.300

Tous droits réservés

Chimie des interactions moléculaires

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

Le cours de l'année 2008-2009 a porté sur « **Autoorganisation et dynamique moléculaires** ». Des cours ont été donnés à l'Université de Strasbourg (3 h), à l'Université Charles de Prague (3 h) et à la City University de Hong Kong (3 h).

Cours au Collège de France

Introduction

Le cours a porté sur l'évolution de la chimie supramoléculaire vers la chimie dynamique constitutionnelle (CDC) et la chimie adaptative.

Du fait de la labilité des interactions non-covalentes entre les composants moléculaires d'une entité supramoléculaire, la chimie supramoléculaire est par nature une chimie dynamique dans la constitution de ses espèces. En effet, celles-ci sont capables d'échanger des composants, d'en incorporer de nouveaux ou d'en expulser certains, en réponse à des effecteurs chimiques ou à des facteurs physiques.

La prise en compte de cette capacité et son extension à la chimie moléculaire par l'introduction dans les molécules de liaisons covalentes formées par des réactions réversibles ont conduit à la définition d'une chimie dynamique dans la constitution de ses objets, à la fois aux deux niveaux, moléculaire et supramoléculaire. Une telle chimie s'écarte donc résolument de la chimie moléculaire statique dont les objets sont stables dans leur constitution.

Du fait de la possibilité de recombinaison offerte par ce caractère dynamique, la CDC s'est, au niveau covalent, traduite d'abord en une chimie combinatoire dynamique (CCD).

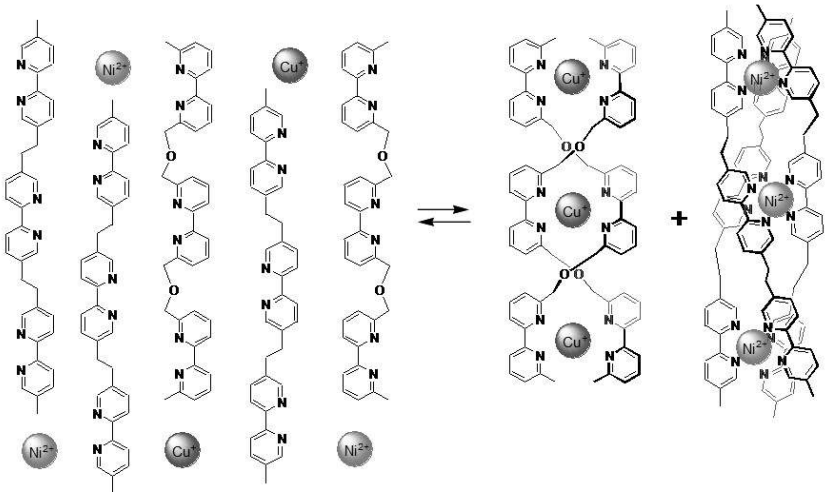
Alors que la chimie combinatoire est fondée sur de vastes bibliothèques de molécules préfabriquées, la CCD met en œuvre la connexion réversible entre des

ensembles d'unités de base pour donner accès à des bibliothèques combinatoires virtuelles (BCVs) dont les constituants forment l'ensemble de toutes les combinaisons possibles, potentiellement réalisables. Le(s) constituant(s) effectivement exprimé(s) parmi tous ceux qui sont accessibles, est (sont) celui (ceux) présentant la (les) plus forte(s) interaction(s) avec la cible, c'est-à-dire la meilleure reconnaissance moléculaire entre récepteur(s) et substrat(s). Le processus global est donc informé, combinatoire et dynamique. Il permet d'éviter la synthèse effective des constituants d'une bibliothèque combinatoire en laissant la cible réaliser elle-même l'assemblage du partenaire optimal. Il comprend à la fois des aspects moléculaires et supramoléculaires. L'approche CCD/BCV peut être mise en œuvre dans de nombreux domaines et ouvre de nombreuses perspectives dans différentes directions, telles que la découverte de substances biologiques actives, de nouveaux matériaux, de catalyseurs efficaces, etc. Elle participe aussi au développement progressif d'une chimie adaptive sous un autre aspect, d'importance particulière, la génération de diversité et la dynamique de constitution ouvrent la voie à une chimie de l'autoorganisation qui, par delà le programme organisateur, permet d'opérer une sélection des composants conduisant à l'espèce la mieux organisée.

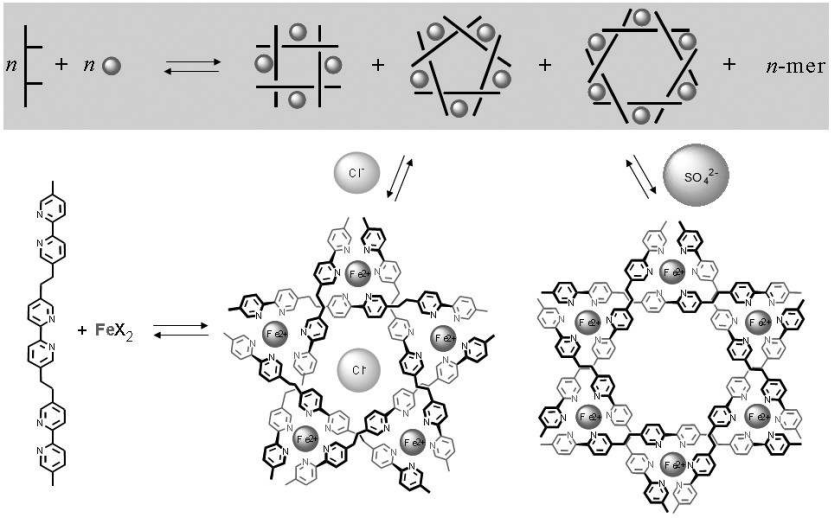
L'introduction de cette notion de sélection constitutionnelle représente une étape majeure vers une chimie adaptative et évolutive.

Origines

L'évolution de la chimie supramoléculaire vers la CDC a été perçue dans notre laboratoire d'abord à travers le processus d'auto-sélection lors de la formation sélective d'hélicates double et triple à partir d'un mélange en équilibre dynamique de tous les composants (2 ligands et 2 ions métalliques différents).



Une deuxième étape importante a été la formation d'hélicates circulaires dont la structure, pentagonale ou hexagonale, dépendait du type d'anion présent dans le milieu, chlorure ou sulfate respectivement, démontrant ainsi une réponse dynamique à un effecteur chimique.

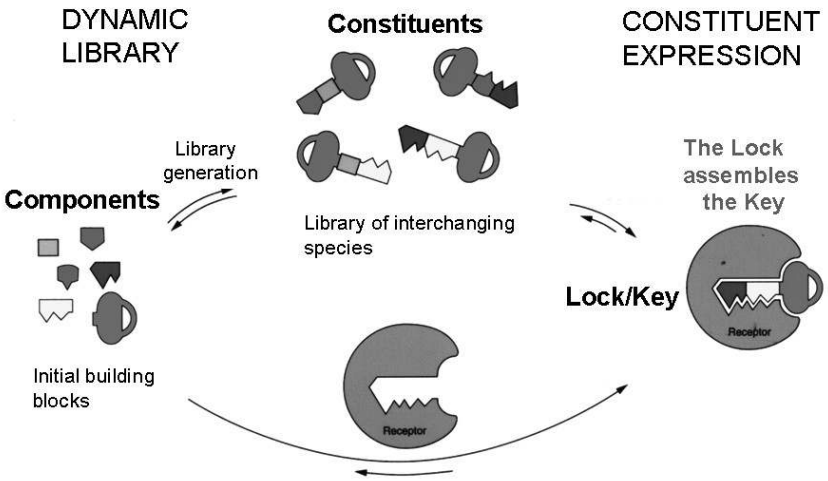


Mises en œuvre

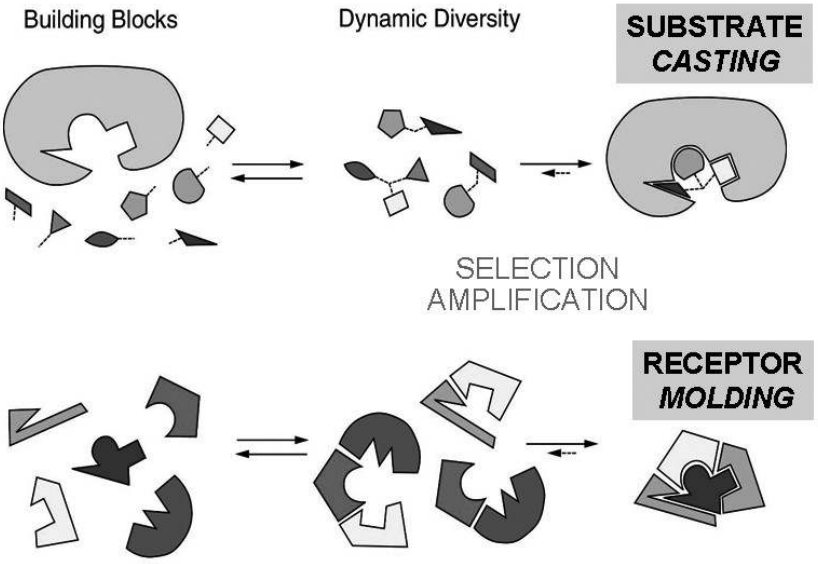
La chimie covalente dynamique a d'abord été mise en œuvre dans la génération de substrats pour des enzymes ou des récepteurs biologiques en vue d'une démonstration de principe.

Le choix d'une réaction réversible s'est porté sur la formation d'une liaison imine entre une amine et une fonction carbonyle, réaction d'intérêt pour une utilisation à la fois avec des molécules biologiques et des matériaux.

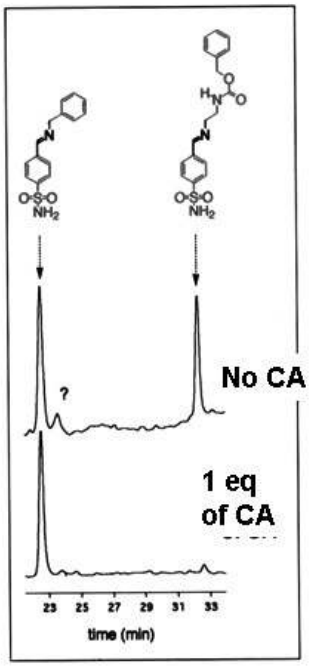
Le processus de CCD revient dans cette optique à laisser la cible assembler les fragments dont la combinaison fournit le meilleur substrat/assemblage, en d'autres termes de laisser la serrure assembler d'elle-même la meilleure clé.



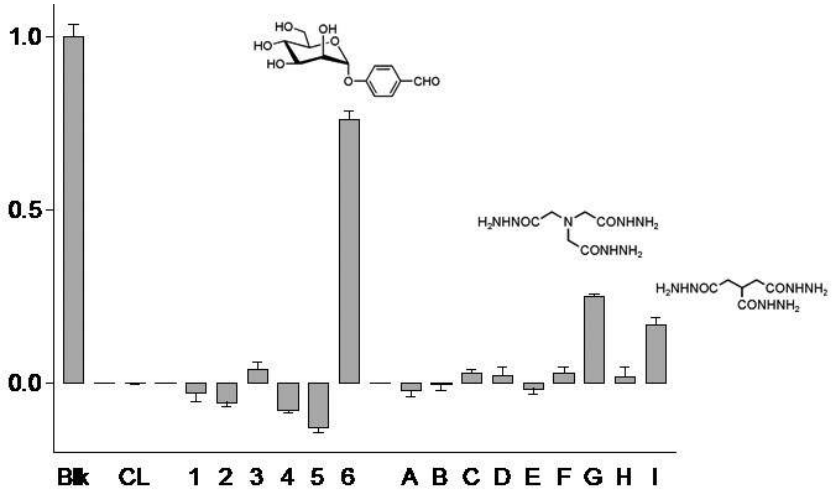
Le processus inverse consiste à laisser le substrat (clé) assembler son propre récepteur (serrure).



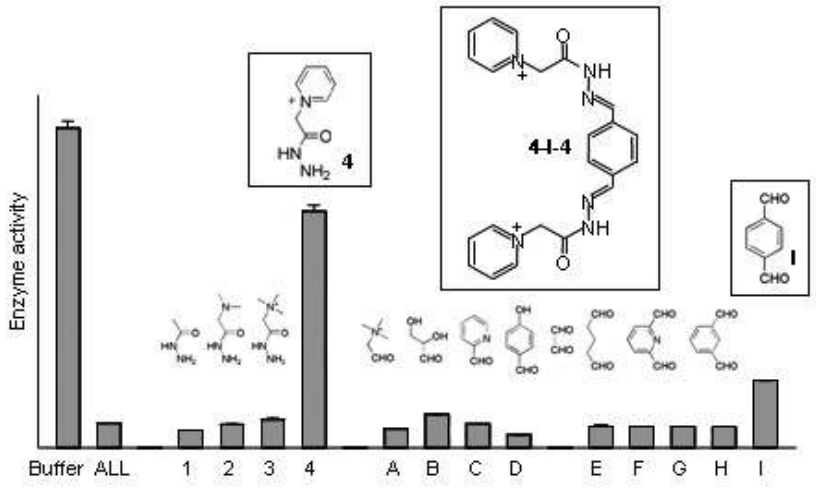
La démonstration de principe a d'abord été réalisée par l'amplification de l'inhibiteur le plus efficace de l'enzyme anhydrase carbonique à partir d'une bibliothèque dynamique de douze constituants.



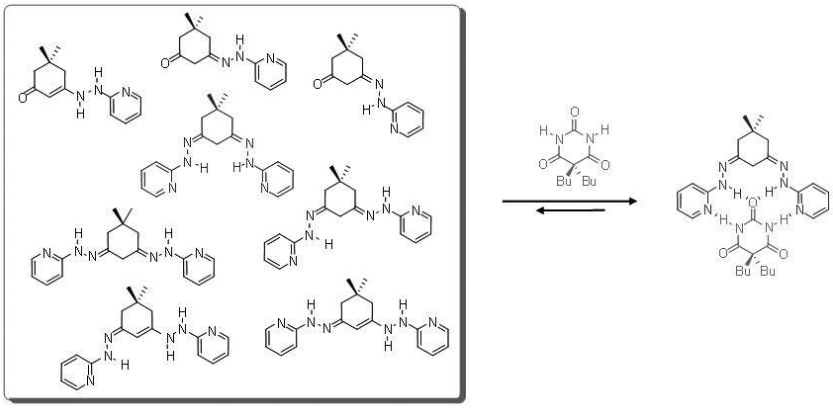
Elle a été suivie de la formation du meilleur substrat pour la concanavaline A par sélection au sein d'un ensemble de 690 constituants à l'aide d'une méthodologie de déconvolution dynamique qui a permis d'identifier un tris-mannoside.



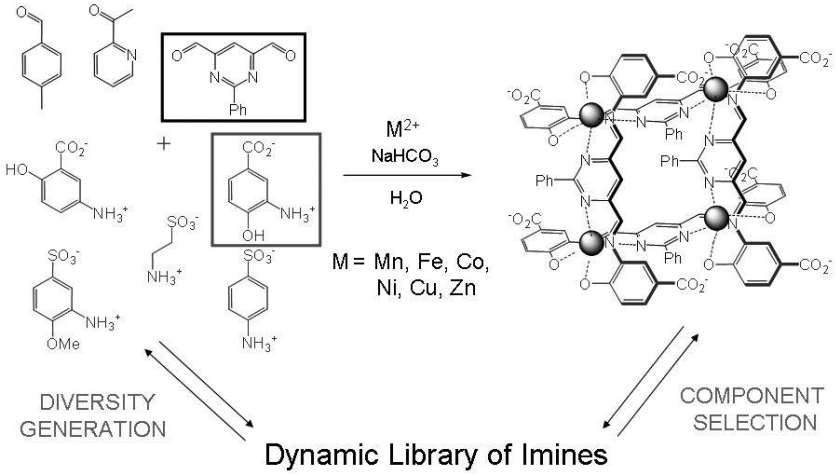
Une troisième mise en œuvre a été celle de la recherche d'un inhibiteur puissant de l'acétylcholine estérase, conduisant à une structure de type bis-pyridinium.



Un processus d'ajustement induit (induced fit) a été réalisé dans la génération d'un récepteur pour le groupe barbiturate à partir d'une bibliothèque triplement dynamique, à la fois en composition, configuration et conformation.



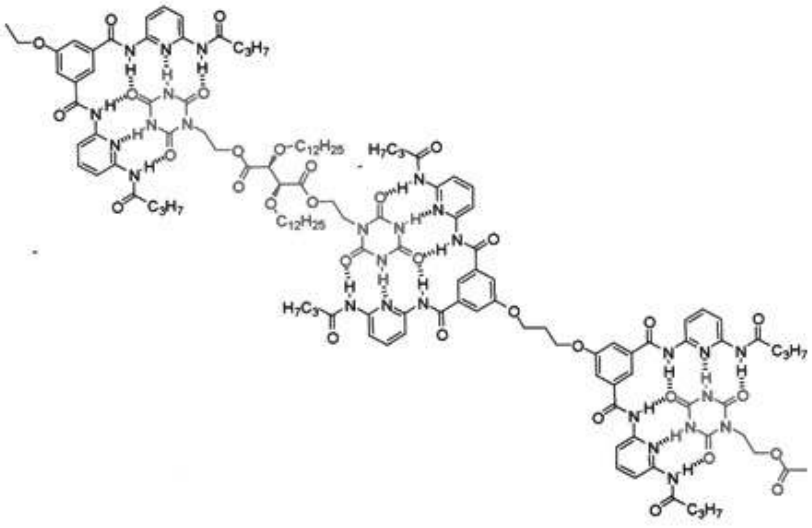
L'autoassemblage d'une espèce métallosupramoléculaire de type grille [2x2] a conduit à la sélection exclusive des composants requis sous la pression de la formation de l'architecture finale.



Matériaux dynamiques

Les polymères supramoléculaires se forment par établissement de liaisons non-covalentes entre les molécules de monomères. Ils représentent un exemple typique de matériaux dynamiques de nature non-covalente.

La figure ci-dessous présente un exemple de polymère supramoléculaire formé par l'association des monomères par formation de six liaisons hydrogène entre deux groupes de reconnaissance complémentaire. Une telle chaine polymérique supramoléculaire a pu être visualisée par microscopie à effet tunnel.



Ce domaine des matériaux dynamiques a été étendu aussi aux polymères covalents.

L'application de la CDC à la science des matériaux et en particulier aux polymères sera explorée dans le cadre des cours de l'an prochain.

Séminaires

À Paris :

— Janine Cossy (ESPCI), *Chimiosélectivité : Synthèse de composés hétérocycliques biologiquement actifs,* 26 mars 2009.

— Gérard Jaouen (ENSCP), *Nouveau paradigme dans les métallo-drogues. Activation de polyphénols par organométallique,* 9 avril 2009.

À Strasbourg :

— Srinivasu Pothukanuri (ISIS, Strasbourg), *Design, Synthesis and Conformational Studies of Peptidomimetics Containing Furanoid Sugar Amino-Acids, Iminosugar-Diacids and cis-3-Hydroxy-D-proline,* 15 juillet 2008.

— Lisa Lao (Université de Singapour, ISIS, Strasbourg), *Drug Release from Biodegradable Matrices and Application in Vascular Stents,* 25 novembre 2008.

— Miloslav Polasek (Université Charles, Prague, ISIS Strasbourg), *The Pyridine N-Oxide Analogue of DOTA as a Building Block for MRI Contrast Agents,* 17 mars 2009.

— Kayusuki *Fukuda* (Mitsui Chemicals, ISIS Strasbourg), *Water-Disintegrative Biodegradable Biopolymers,* 24 mars 2009.

— Anna Hirsch (ETH Zürich, ISIS, Strasbourg), *A Novel Approach towards Antimalarials: Design and Synthesis of Inhibitors of the Kinase IspE,* 28 avril 2009.

Mini-symposium, 12 juin 2009

— Alan Rowan (Radbout University Nijmegen), *Catalysis and Motion*.

— Hicham Fenniri (University of Alberta), *Functional Self-Assembled Nanomaterials. From the Lehn Base, Where It All Started*.

— Frank McDonald (University of Atlanta), *Fumonisins: A Template for Methodology Development and for Drug Discovery*.

— Violetta Patroniak (Adam Mickiewicz University, Poznan), *The Supramolecular Architecture of New Complexes of d and f-Metal Ions,* 15 juin 2009.

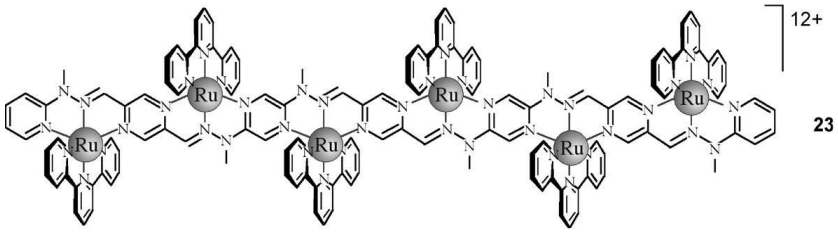
Résumé des activités de recherche

Laboratoire de chimie supramoléculaire
(ISIS, Université de Strasbourg et UMR 7006 du CNRS)

I — *Dispositifs fonctionnels moléculaires et supramoléculaires*

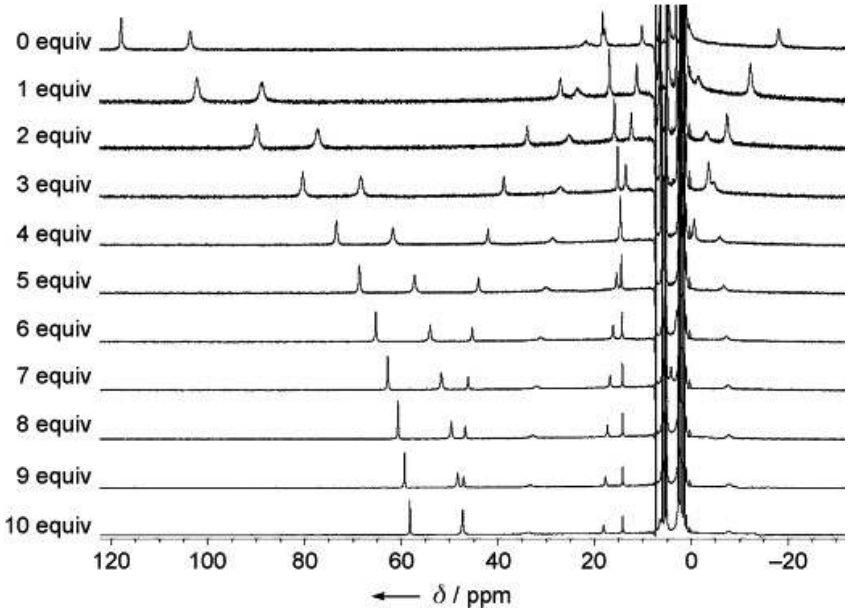
1) *Dispositifs optiques et électroniques*

Une étude détaillée des propriétés optiques et électrochimiques de structures polymétalliques du ruthénium(II) a révélé un comportement de « fil moléculaire » et une luminescence très remarquable dans l'infrarouge (1).



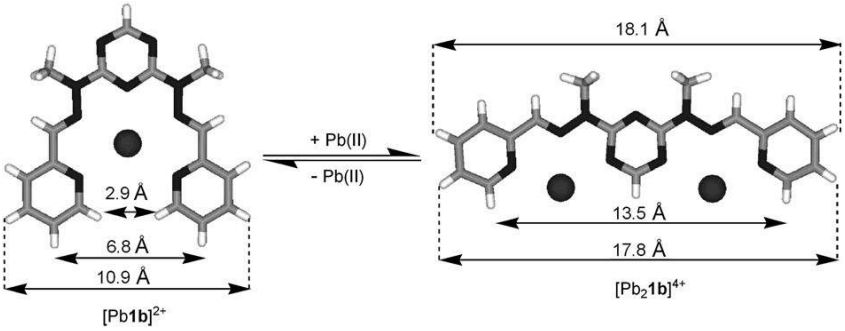
2) *Dispositifs magnétiques*

Une grille paramagnétique contenant quatre sites fer(II) haut-spin s'est révélée répondre très fortement à l'établissement de liaisons hydrogène. Elle représente une sonde magnétique très sensible de ces interactions, dont les effets se traduisent par des déplacements très importants des signaux des protons dans le spectre de RMN de la grille. Le cas de l'addition progressive de catéchol est illustré ci-dessous (2).



3) *Dispositifs nanomécaniques*

Les mouvements moléculaires d'extension/contraction de brins moléculaires centrés sur un groupe triazine peuvent être induits par complexation/décomplexation de cations plomb (II) (3).



II — *Autoorganisation de systèmes inorganiques*

Superstructures en grille [2 × 2]

Les études sur la fonctionnalisation latérale axiale des assemblages en forme de grille [2x2] ont été poursuivies (X. Cao, A. Stefankiewicz).

La fonctionalisation par des groupes glucose et mannose conduit à des entités octavalentes interagissant fortement avec la lectine concanavaline A (M. Chmielewski).

L'assemblage de ce type d'édifice [2 × 2] présente d'intéressantes propriétés de sélection et de toposélectivité envers divers cations métalliques (A.M. Stadler).

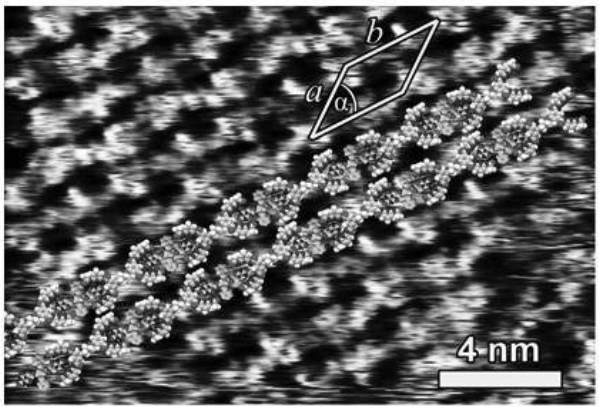
En particulier, l'autoassemblage à partir des sous-unités des ligands a été exploré (M. Chmielewski).

La formation de diverses architectures métallosupramoléculaires a été étudiée (J. Harrowfield).

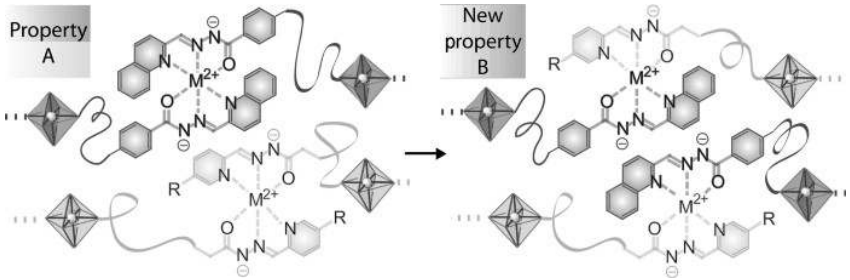
III — *Autoorganisation de systèmes organiques*

Matériaux/Polymères supramoléculaires

Une étude par microscopie de balayage à effet tunnel (STM) a été réalisée sur une chaine de polymère supramoléculaire à l'interface liquide-solide. Elle a permis de visualiser le brin polymérique et de mettre en évidence la modification des composants moléculaires (4).



Les polymères métallosupramoléculaires incorporant des sites de coordination de cations métalliques sont des *métallodynamères* présentant un double processus dynamique. Ils peuvent modifier leur constitution à la fois au niveau du site de coordination et à celui du cation (5).



Les études de polymères supramoléculaires ont été poursuivies, en particulier dans la direction de l'incorporation de processus dynamiques multiples orthogonaux (G. Schäffer) :

— double dynamique de liaison hydrogène et de coordination métallique ;

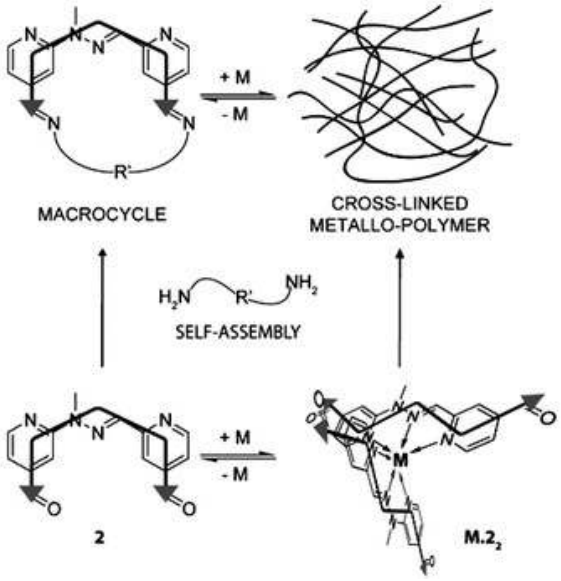
— triple dynamique combinant la dynamique supramoléculaire (liaisons hydrogènes, coordination de métaux) et la dynamique moléculaire covalente (liaisons imines).

IV — *Chimie Dynamique Constitutionnelle (CDC)*

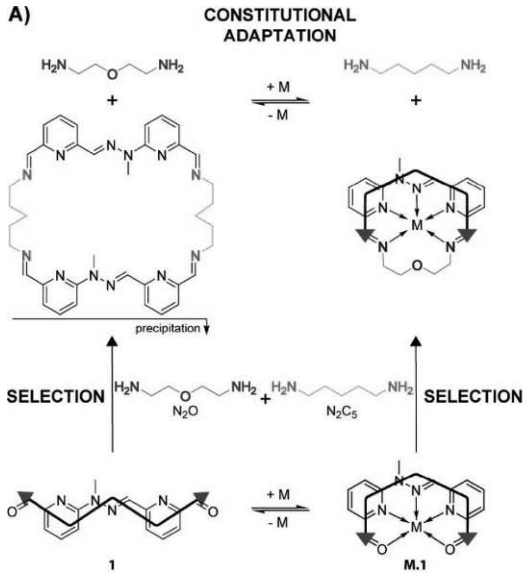
1) *Sélection/Adaptation en CDC*

La modification de forme d'un commutateur morphologique entre un état en W et un état en U, couplé à un système dynamique covalent, conduit à une

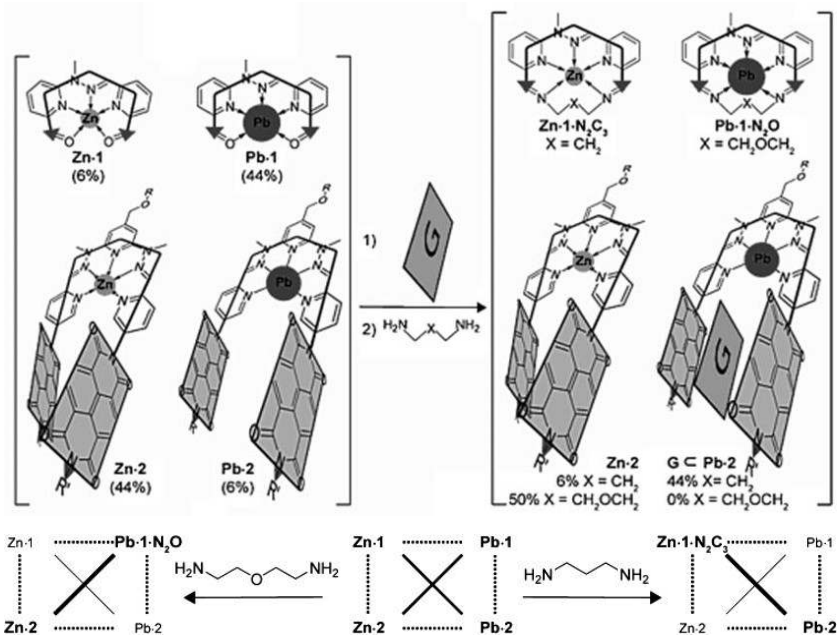
interconversion entre des polymères et des macrocycles, en un processus d'adaptation au changement de forme (6).



Un tel système dynamique covalent est capable de répondre à une commutation morphologique en adaptant la constitution de ses objets par sélection des composants adéquats en fonction des deux états du système.



Lorsque la commutation morphologique est induite par des effecteurs différents, les cations métalliques zinc (II) et plomb (II), au sein d'un mélange de deux commutateurs, un ensemble de quatre entités est formé, liées en un réseau carré. L'addition d'un composant moléculaire pouvant réagir avec deux membres de ce réseau conduit à l'amplification ou au contraire à la diminution des membres du réseau reliés de manière agoniste ou antagoniste respectivement. Le système mis au point a, de plus, été conçu de sorte à ce que l'un des membres donne lieu à la formation d'un complexe d'intercalation, accompagné d'un changement de couleur, fournissant ainsi un signal optique. Les figures ci-dessous représentent le système étudié ainsi que le réseau pondéré qui lui correspond (8).



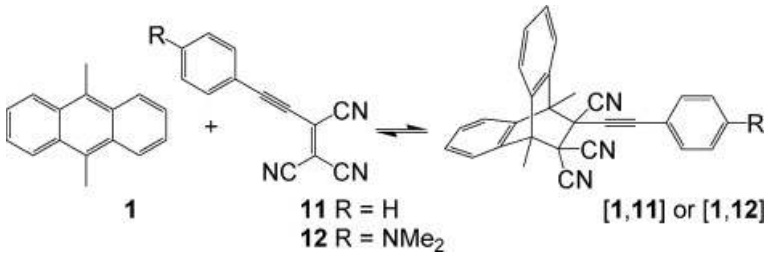
Ces systèmes commutables peuvent être fonctionnalisés de sorte à donner accès à des catalyseurs moléculaires potentiels, reposant sur le positionnement correct des composants. Une exploration de ce type de processus est en cours (A. Hirsch).

Un processus de sélection reposant sur la formation préférentielle d'une structure donnée a été mis au point. Il démontre que la propension d'un constituant à adopter une forme géométrique préférentielle induit la sélection des composants qui conduisent à sa formation, c.à.d. à une sélection sous la pression interne d'une structuration.

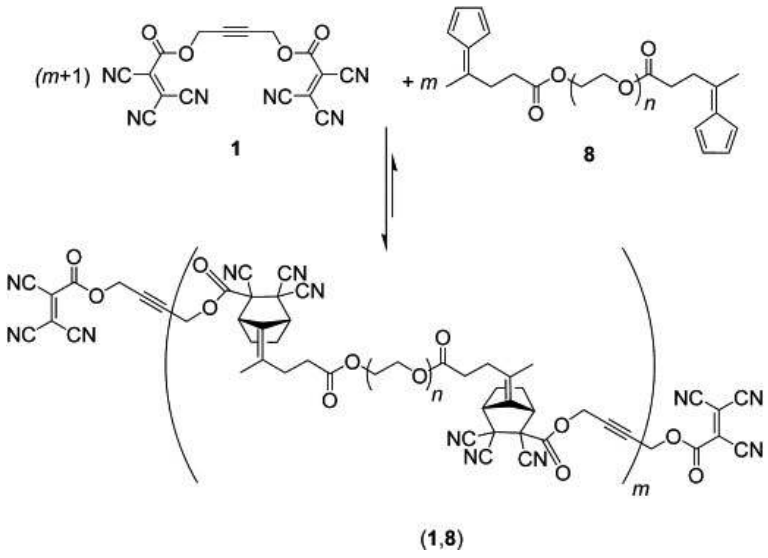
Dans le cas présent il s'agit de la formation d'un brin moléculaire adoptant une structure en hélice, de préférence au brin qui n'y conduit pas (L. Lao, J.-L. Schmitt).

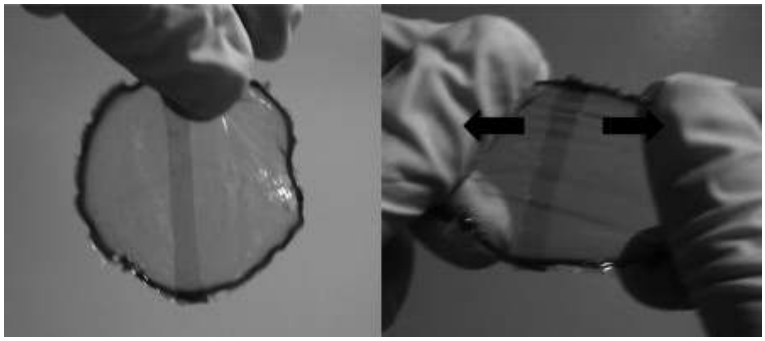
2) *Dynamères covalents. Polymères covalents réversibles*

La réaction de Diels-Alder mise au point antérieurement a été utilisée pour la formation d'adduits réversibles avec le diméthylanthracène accompagnée d'une modulation thermique de la fluorescence du système (9).



Elle a aussi été mise en œuvre pour la génération de polymères dynamiques réversibles à température ordinaire et capables de se reconstituer spontanément après rupture avec auto-cicatrisation (10).



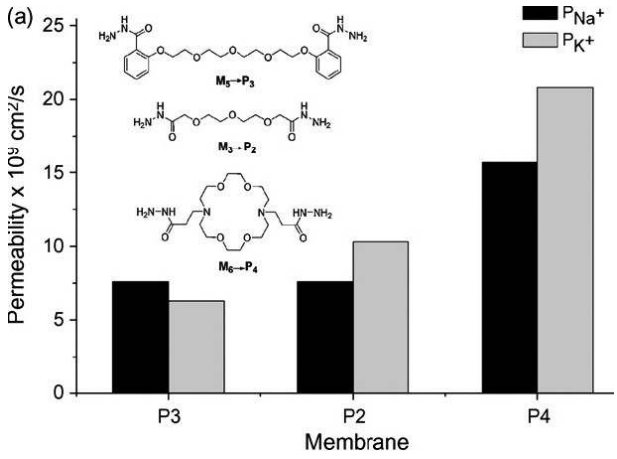


D'autres utilisations de cette réaction sont explorées (A. Hirsch).

La mise en œuvre de processus dynamiques dans le transfert de phase et le transfert de constituants dynamiques par sélection de composants hydrophiles ou hydrophobes est à l'étude (K. Fukuda).

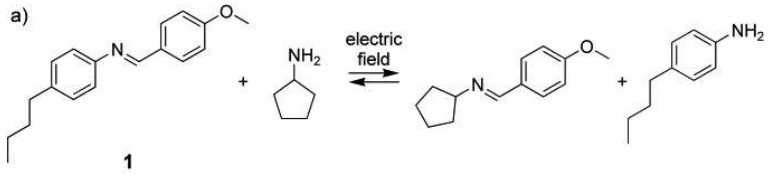
Une exploration de l'application de la CDC aux molécules biologiques est en cours, en particulier dans l'optique d'obtenir des ensembles de peptoïdes dynamiques (A. Hirsch).

Un travail sur des membranes formées de polymères dynamiques a été publié. Il montre que les propriétés de transport peuvent être régulées par échange constitutionnel (11).



3) *Libération contrôlée de substances actives*

Les études sur la libération contrôlée de substances volatiles bioactives par action d'un champ électrique sur des cristaux liquides dynamiques ont été publiées (12).

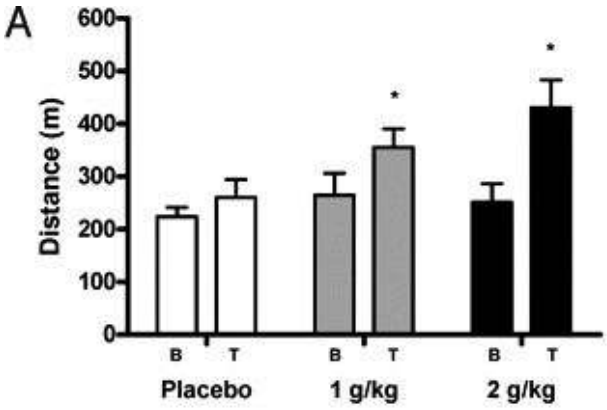


La libération de substances bioactives à partir de dynamères covalents est à l'étude (L. Lao).

V — *Chimie Bioorganique et Médicinale*

Le lipide cationique BGTC, mis au point antérieurement dans le laboratoire du Collège de France à des fins de transfert de gène, forme des systèmes membranaires à l'interface air/eau. Leur interaction avec l'ADN a été étudiée (13, 14).

L'administration d'ITPP, effecteur de l'hémoglobine, à des souris en insuffisance cardiaque sévère conduit à une augmentation très marquée de leur capacité d'exercice, qui revient à un niveau comparable à des souris non malades (15).



Les travaux sur les effets thérapeutiques de la manipulation de la pression intracellulaire de l'oxygène par l'ITPP dans l'insuffisance cardiaque et le cancer ont été brièvement décrits (16).

Un texte grand public sur les caractéristiques esthétiques des objets de la chimie supramoléculaire a été publié (17).

Un autre texte général a porté sur l'auto-organisation vers la matière complexe (18).

Publications

1. F. Puntoriero, S. Campagna, A.-M. Stadler, J.-M. Lehn, *Luminescence properties and redox behavior of Ru(II) molecular racks*, Coordination Chem. Rev., **252**, 2480-2492, 2008.

2. A.R. Stefankiewicz, J.-M. Lehn, *Highly sensitive magnetic effects induced by hydrogen-bonding interactions in a high-spin metallosupramolecular Fe_4^{II} [2 × 2] grid-type complex*, Chem. Eur. J., **15**, 2500-2503, 2009.

3. J Ramirez, A.-M. Stadler, L. Brelot, J.-M. Lehn, *Coodinative, conformational and motional behavior of triazine-based ligand strands on binding of Pb(II) cations*, Tetrahedron, **64**, 8402-8410, 2008.

4. A. Ciesielski, G Schaeffer, A. Petitjean, J.-M. Lehn, P. Samori, *STM insight into hydrogen-bonded bicomponent 1D supramolecular polymers with controlled geometries at the liquid-solid interface*, Angew. Chem. Int. Ed., **48**, 2039-2043, 2009.

5. C.-F. Chow, S.Fujii, J.-M. Lehn, *Metallodynamers : Neutral double-dynamic meallosupramolecular polymers*, Chem. Asian J., **3**, 1324-1335, 2008.

6. S. Ulrich, E Buhler, J.-M. Lehn, *Reversible constitutional switching between macrocycles and polymers induced by shape change in a dynamic covalent system*, New J. Chem., **33**, 271.292, 2009.

7. S. Ulrich, J.-M. Lehn, *Adaptation to shape switching by component selection in a constitutional dynamic system*, J. Am. Chem. Soc., **131**, 5546-5559, 2009.

8. S. Ulrich, J.-M. Lehn, *Adaptation and optical signal generation in a constitutional dynamic network*, Chem. Eur. J., **15**, 5640-5645, 2009.

9. P. Reutenauer, E. Buhler, P.J. Boul, S.J. Candau, J.-M. Lehn, *Room temperature dynamic polymers based on Diels-Adler chemistry*, Chem. Eur. J., **15**, 1893-1900, 2009.

10. P. Reutenauer, P.J. Boul, J.-M. Lehn, *Dynamic Diels-Adler reactions of 9,10-dimethylanthracene: Reversible adduct formation, dynamic exchange processes and thermal fluorescence modulation*, Eur. J. Org. Chem., 1691-1697, 2009.

11. G. Nasr, M. Barboiu, T. Ono, S. Fujii, J.-M. Lehn, *Dynamic polymers membranes displaying tunable transport properties on constitutional exchange*, J. of Membrane Science, **321**, 8-14, 2008.

12. A. Herrmann, N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *Electric-field triggered controlled release of bioactive volatiles from imine-based liquid crystalline phases*, Chem. Eur. J., **15**, 117-124, 2009.

13. S. Castano, B. Delord, A. Février, J.-M. Lehn, P. Lehn, B. Desbat, *Brewster angle microscopy and PMIRRAS study of DNA interactions with BGTC, a cationic lipid used for gene transfer*, Langmuir, **24**, 9598-9606, 2008.

14. S. Castano, B. Delord, A. Février, J.-M. Lehn, P. Lehn, B. Desbat, *Assymetric lipid bilayer formation stabilized by DNA at the air/water interface*, Biochimie, **91**, 765-773, 2009.

15. A. Biolo, R. Greferath, D.A. Siwik, F. Qin, E. Valsky, K.C. Fylaktakidou, S. Pothukanuri, C.D. Duarte, R.P. Schwartz, J.-M. Lehn, C. Nicolau, W. S. Colucci,

Enhanced exercise capacity in mice with severe heart failure treated with an allosteric effector of hemoglobin, myo-inositol trispyrophosphate, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **106**, 1926-1929, 2009.

16. C. Nicolau, J.-M. Lehn, *Manifestation thérapeutique de la pression intracellulaire en oxygène dans l'insuffisance cardiaque congestive et le cancer*, L'Arbre Vasculaire, n° 5, 24-25, 2009.

17. V. Berl, J.-M. Lehn, *La Beauté dans la Chimie Supramoléculaire*, Clartés Grandes Signatures, **3**, 28-47, 2008.

18. J.-M. Lehn, *Vers la matière complexe - Chimie supramoléculaire et auto-organisation*, Le Débat, **152**, 116-121, 2008.

Conférences sur invitation

— 75th Anniversary of the Chemistry International Meeting, Universidad International Menéndez Pelayo (UIMP), La Magdalena 24 juillet 2008, *Perspectives in Chemistry : From Molecular to Supramolecular to Constitutional Dynamic Chemistry*.

— Macro- and Supramolecular Architectures and Materials, MAM-08, Düsseldorf, 7-11 septembre 2008, *DYNAMATS : Dynamic Molecular and Supramolecular Materials*.

— 60e Jubilé des Sociétés Chimiques Tchèque et Slovaque, Olomouc, 1-4 septembre 2008, *From Supramolecular Chemistry to Constitutional Dynamic Chemistry*.

— Lectio Doctoralis, Università della Basilicata, Potenza, 22 septembre 2008, *From Matter to Life : Chemistry?!*

— Lectio Magistralis, Università di Bari, 23 septembre 2008, Perspectives in Chemistry: *From Supramolecular Chemistry to Constitutional Dynamic Chemistry towards Adaptive Chemistry*.

— Professor Jean-Marie Lehn Symposium III, Kyushu University, Fukuoka, 17 octobre 2008, Perspectives in Chemistry: *From Supramolecular Chemistry towards Adaptive Chemistry*.

— Molecular Science Forum Lecture, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences (ICCAS), Beijing, 22 octobre 2008, Perspectives in Chemistry: *From Supramolecular Chemistry to Constitutional Dynamic Chemistry towards Adaptive Chemistry*.

— Zhejiang University, Hangshou, 23 octobre 2008, *A Journey through Chemistry*.

— BASF Innovation Forum 2008, Ludwigshafen, 20 novembre 2008, *Dynamats: Dynamic Molecular and Supramolecular Materials*.

— Hermann Staudinger Lecture (FRIAS), Albert-Ludwigs-Universitäts Freiburg, 3 décembre 2008, Perspectives in Chemistry : *From Molecular to Supramolecular Chemistry towards Adaptive Chemistry*.

— Weihnachtskolloquium 2008, Universität Heidelberg, 12 décembre 2008, *Von Materie zum Leben: Chemie? Chemie!*

— Indian Institute of Science (IISc) Centenary Lecture, Bangalore, 11 février 2009, *Perspectives in Chemistry: From Molecular to Supramolecular Chemistry towards Adaptive Chemistry.*

— Indian Institute of Technology, Golden Jubilee Distinguished Lecture, Bombay, 19 février 2009, Perspectives in Chemistry: *From Molecular to Supramolecular Chemistry towards Adaptive Chemistry.*

— Journées Pôle Chimie Balard Languedoc-Roussillon, Objectifs et Ambitions pour la Chimie de Demain, Montpellier, 27 mars 2009, *De la Chimie Supramoléculaire vers une Chimie Adaptative.*

— 16e Journée IRPF de Chimie: "Facing New Trends in Drug Discovery", Institut de Recherche Pierre Fabre, Sorèze, *Constitutional Dynamic Chemistry for Bioorganic and Medicinal Purposes*.

— Walker Memorial Lecture 2009, The Edinburgh University Chemical Society, 8 avril 2009, *Perspectives in Chemistry: From Supramolecular Chemistry towards Adaptive Chemistry.*

— Auer von Welsbach Lectures, Östereichische Akademie der Wissenschaften, Wien, 22 avril 2009, *Von der Materie zum Leben: Chemie? Chemie!*

— Linacre Lecture, St John's College, Cambridge, 6 mai 2009, *A Journey in the World of Molecules.*

— Science Festival, Kiev, 14 mai 2009, *From Matter to Life: Chemistry? Chemistry!*

— Odessa Scientist Club, Odessa, 18 mai 2009, Perspectives in Chemistry: *From Molecular Chemistry to Supramolecular Chemistry towards Adaptive Chemistry.*

— Prospects in Chemical Sciences, Santiago de Compostela, 29 mai 2009, Perspectives in Chemistry: *From Supramolecular Chemistry to Constitutional Chemistry towards Adaptive Chemistry.*

— Frontiers in Polymers Science, Mainz, 7 juin 2009, DYNAMERS: *Dynamic Molecular and Supramolecular Polymers.*

Distinctions — Prix — Nominations

Jean-Marie Lehn a reçu des doctorats honoris causa de l'Università della Basilicata de Potenza (2008) et de Taras Shevchenco University, Kiev (2009) ainsi qu'un Special Honorary Professorship, Osaka Prefecture University, Sakai, 2008.

Il a obtenu les distinctions suivantes : Médaille de la Société Chimique Tchèque, 2008 ; Sigilli d'Oro, Università degli Studi di Bari, 2008 ; Grosses Verdienstkreuz mit Stern der Bundesrepublik Deutschland, 2009.

Il a été nommé membre associé de l'Académie royale des sciences, des lettres et des Beaux-Arts de Belgique, 2009.