

Texte de la 231^e conférence de l'Université de tous les savoirs donnée le 18 août 2000.

La chimie supramoléculaire par Jean-Marie Lehn

Du big bang à l'homme, des particules élémentaires au vivant, l'univers tel que nous le percevons est sous-tendu dans son ensemble par les lois qui régissent la matière. Particules sub-atomiques s'agrégeant en atomes, atomes formant des molécules, molécules se rassemblant en constructions supramoléculaires, puis en cellules, et enfin en organismes vivant : telle est la longue chaîne de l'élémentaire au complexe que nous découvrons peu à peu.

La Chimie, science de la matière et de sa transformation, en trace la voie. Sa vocation première est de comprendre, d'analyser sans *réduire* la formidable complexité du monde qui nous entoure. De plus, grâce à elle, cet immense jeu de construction qu'est le monde microscopique nous est chaque jour plus familier : sa structure intime nous apparaît, ses transformations nous deviennent accessibles. Nous nous approprions un rôle nouveau : de spectateurs, nous nous transformons en acteurs, en créateurs.

Il serait hors de propos de décrire la trame de la chimie dans l'histoire de l'humanité. Cependant, brossons une esquisse rapide, et certes très incomplète, de l'évolution de la chimie et des ses paradigmes. Très tôt, l'homme a cherché à comprendre la matière afin de mieux la maîtriser. Il y eut en particulier les hypothèses et conjectures des anciens Grecs qui traversèrent les âges pour parvenir jusqu'à nous. Elles ont d'ailleurs été, comme ce fût le cas dans de nombreux autres domaines, à l'origine de la connaissance du moyen âge. Ces modèles étaient plus théoriques et philosophiques que basés sur des réalités expérimentales. Empédocle, cinq siècles avant notre ère, comprenait la matière en termes d'éléments : le feu, l'air, l'eau et la terre donnant en se combinant des propriétés : le chaud, l'humide, le froid et le sec. Cette conception ne fut remise en cause que très tardivement et laissa finalement la place à une nouvelle démarche fondée sur l'analyse. L'ambition des chimistes de la renaissance, et c'est encore la nôtre, était la compréhension par la décomposition d'un tout en une somme de composants plus simples, par des opérations comme la distillation, la dissolution, la cristallisation, etc.

C'est ainsi qu'à force d'expérimentation, d'analyses de plus en plus fines, l'on vint à comprendre que la matière était en fait composée de briques, d'éléments irréductibles, et l'on retourna vers l'idée d'atomes avancée par Démocrite. Peu à peu, tout un bestiaire d'éléments apparut au grand jour, sans qu'on puisse finalement le comprendre et y mettre de l'ordre. On constatait alors que tel élément se combinait facilement avec tel autre ou encore que deux autres avaient des propriétés similaires, ou bien qu'ils étaient radicalement différents. On chercha à les classer, à les regrouper : les métaux, les gaz, les acides, etc. Il fallait aussi trouver les relations entre les produits résultant d'une transformation chimique et les composés dont on était partis. Une loi, qui marque véritablement le point de départ de la chimie moderne, s'imposa et fut énoncée par Lavoisier en ces termes bien connus : « Rien ne se crée, rien ne se perd, tout se transforme. »

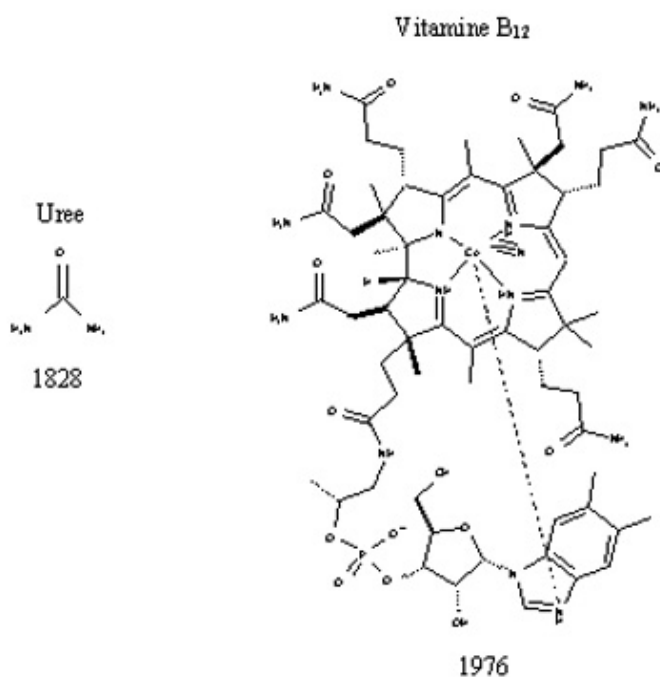
Mendeleïev ouvrit alors à la chimie des horizons insoupçonnés en présentant son fameux tableau périodique. Ce jeune savant russe avait eu la vision de l'ordre qui se cachait derrière l'apparent désordre : il réussit à rassembler en une même table, cohérente, organisée, l'ensemble des éléments connus à l'époque. Les éléments disposés sur la même colonne avaient en effet des propriétés identiques, les métaux se retrouvaient avec les métaux, les halogènes étaient regroupés... Certes, des trous (encore nombreux) parsemaient sa classification mais Mendeleïev affirmait que ceux-ci n'attendaient que les éléments correspondant fussent découverts pour être remplis. Malgré le scepticisme de ses pairs, l'histoire apporta bien vite sa réponse : Mendeleïev avait raison et la chimie possédait enfin sa pierre de Rosette.

Restait alors, le tableau périodique en main, à savoir l'utiliser. On avait compris que les éléments se combinaient, et qu'une sorte de *connectique* existait. L'oxygène, constatait-on par exemple, se liait aisément avec le carbone. Des modèles furent avancés, cherchant alors le passage de la formule brute, où sont simplement recensés les éléments d'un composé, à la formule développée, dans laquelle les connexions entre éléments sont explicites.

On peut citer Kékulé, Wurtz et Loschmidt, qui proposèrent tous trois des modèles d'écriture de la formule chimique des composés. Mais ceux-ci avaient en commun le défaut d'être plans, c'est à dire qu'ils se bornaient à indiquer quel atome était lié à quel autre, sans tenir compte de la nature tridimensionnelle de l'ensemble. C'est avec Van't Hoff et Le Bel que la formule chimique se déploya, et il apparut que la géométrie des molécules dans l'espace avait une importance fondamentale. Non seulement la géométrie, mais aussi la disposition relative des atomes dans la molécule comme le démontra Pasteur avec sa découverte de la chiralité. En effet les molécules, principalement celles du vivant sont orientées, comme l'est une main gauche par rapport à une main droite, et un composé « gauche » peut avoir des effets sur un organisme radicalement différents de son composé miroir, « droit ». C'est ainsi que peu à peu, les modèles que se faisait l'homme de la matière évoluèrent jusqu'à atteindre ceux que nous employons aujourd'hui.

Mais le chimiste n'attendait pas, fort heureusement, que tout soit formalisé pour accomplir son travail d'étude et de création. L'extraction de composés naturels, et surtout la synthèse de molécules, ne cessèrent jamais de se développer.

La synthèse de l'urée réalisée par Woehler en 1828, bien avant Mendeleïev ou Pasteur, fut une étape importante (**fig.1**). Pour la première fois une molécule organique, c'est à dire appartenant au monde biologique, fut obtenue *ex-vivo*, à l'aide uniquement de composés minéraux, inorganiques. Ceci réfuta alors le quasi-dogme de la « force vitale » qui supposait qu'un organisme vivant était indispensable à la formation de composés organiques. C'est ainsi que le 28 février 1828 Woehler écrivit à Berzelius « je peux faire l'urée sans avoir besoin d'un rein, ou somme de tout animal, qu'il soit homme ou chien ».



La synthèse organique se développa rapidement, enrichissant sans cesse la panoplie de ses outils par la découverte de nouvelles réactions et la mise au point de stratégies d'obtention de substances naturelles de plus en plus compliquées. Par toute une série de brillantes réalisations, où l'élégance des stratégies se combinait aux prouesses de rendement et de sélectivité, on aboutit aux

grandes synthèses des trente dernières années, et notamment à celle que l'on s'accorde à considérer comme en étant l'apothéose, la synthèse de la vitamine B12 (**fig. 1**). Quelques cent cinquante ans après Woehler, cette molécule extrêmement complexe put ainsi être obtenue. Sa synthèse, réalisée par les équipes de Robert B. Woodward (Harvard University) et d'Albert Eschenmoser (ETH Zürich), nécessita une centaine d'étapes, et une centaine de personnes y prirent part.

Un tel exploit synthétique constitue un sommet de la chimie organique. Il permet d'affirmer que la synthèse de pratiquement n'importe quelle molécule devrait être possible, pour peu qu'on y mette les moyens. Avec une telle réalisation, la chimie moléculaire devenait adulte et acquerrait ses lettres de noblesse. Mais il ne faut pourtant pas voir en cet aboutissement, loin s'en faut, la fin du chemin.

Cette chimie-là, focalisée sur la molécule, ne repose en quelque sorte que sur les liaisons fortes, appelées « covalentes », qui connectent entre eux les atomes formant des molécules. Il existe pourtant d'autres types de liaisons, plus faibles. Elles sont de différentes natures : ce sont les forces électrostatiques, les liaisons hydrogène, les forces de Van der Waals, etc. Parce qu'en général négligeables au regard des liaisons covalentes, on les « oublie » lorsqu'on se concentre sur la molécule elle-même. Mais lorsque l'on considère le composé dans son environnement, en cherchant à savoir quelles sont les influences exercées sur lui par d'autres molécules, ces « interactions faibles » deviennent primordiales.

En effet, deux espèces interagissant, sans pourtant se « lier » au sens classique du terme, peuvent s'associer plus ou moins fortement et s'influencer tant et si bien que l'une d'elle peut même aider l'autre à accomplir une transformation chimique. C'est le phénomène bien connu de la catalyse.

Ainsi, au-delà de la chimie moléculaire, existe-t-il un domaine que l'on peut nommer *supramoléculaire*, dans lequel règne la chimie des interactions moléculaires, des associations de deux ou plusieurs espèces chimiques, des « complexes » et de la liaison intermoléculaire.

Le champ de la chimie des interactions moléculaires est extrêmement vaste. Cette science est en quelque sorte une métachimie s'étendant au-delà de l'espèce, vers le système et régissant ces constructions parfois fragiles que sont les édifices intermoléculaires.

C'est dans le domaine biologique que le rôle de ces interactions moléculaires est le plus frappant. Elles interviennent partout et à chaque instant entre les molécules biologiques et les processus qui régissent la vie : les enzymes accueillent des espèces bien précises et, en leur sein, pour effectuer leur transformation ; les hormones viennent se fixer à leurs récepteurs ; des unités protéiniques s'assemblent pour former l'hémoglobine ; les globules blancs reconnaissent et détruisent les corps étrangers ; le virus du sida trouve sa cible pour l'investir ; le code génétique se transmet par l'écriture et la lecture de l'alphabet des bases protéiniques... Les exemples sont innombrables !

Toutes ces machines merveilleuses ne sont pourtant que de « simples » molécules !

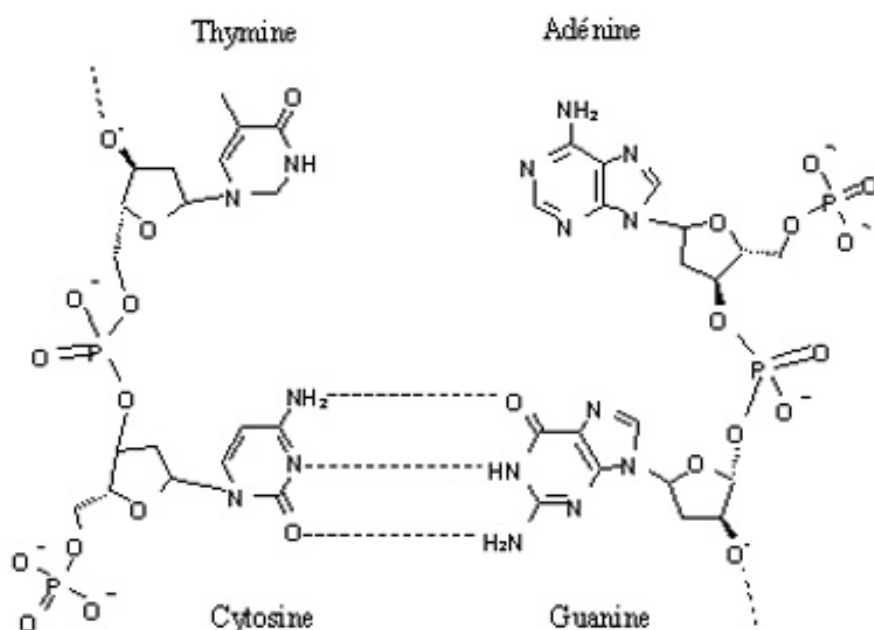
Comment est-il possible que cette matière, à la limite entre l'inerte et le vivant, puisse être en mesure de réaliser ces opérations multiples et si variées ?

Il est clair que ces interactions et ces transformations biologiques sont hautement sélectives. Elles doivent nécessairement reposer sur une caractéristique générale qui fait que les deux parties d'une association se reconnaissent et ignorent d'autres partenaires. Le premier à percevoir ce phénomène et à en saisir clairement la nature fut Emil Fischer. La spécificité de la réaction d'une enzyme avec son substrat (la molécule qu'elle « capture » pour la transformer) l'amena, dès 1894, à la conclusion que, pour se reconnaître et entrer en réaction, les molécules de substrat et de récepteur devaient s'ajuster, comme clé et serrure. C'est une image qui est encore valable de nos jours, même

si les notions de clé et de serrure se sont évidemment élargies et précisées. On donne maintenant le nom de « reconnaissance moléculaire » à ce phénomène...

Il est important de percevoir le fait qu'une réaction mettant en jeu la reconnaissance moléculaire est *informée*, c'est à dire qu'une information est impliquée. Une enzyme, on l'a dit, ne convertit qu'une seule molécule (son substrat) ; elle a donc été construite dans cet unique but et sa structure recèle forcément, de manière intrinsèque, l'information sur son substrat : elle y est gravée, *mémorisée*.

L'exemple le plus significatif de phénomène informé est bien entendu le stockage, le transfert, la lecture et la réplication des informations génétiques. Ce processus complexe en fait ne repose que sur deux interactions ! Il s'agit d'une part de la double interaction entre les bases adénine et thymine, et, d'autre part, de l'interaction triple entre les bases guanine et cytosine, qui composent les brins d'ADN (**fig. 2**). Ces deux couples de bases forment ainsi un système binaire de lecture de l'information.



On est émerveillé par l'efficacité et l'élégance de ces phénomènes et on est naturellement tenté de les imiter, ne serait-ce que pour mieux les comprendre. Manipuler la reconnaissance moléculaire n'est certes pas chose facile. Il s'agit, pour les chimistes que nous sommes, d'une nouvelle étape, et, comme nos prédécesseurs l'ont fait avec la chimie moléculaire, nous devons découvrir les règles et inventer les processus qui nous permettront de créer les architectures et de contrôler les fonctions des édifices qui forment cette nouvelle chimie qu'est la chimie supramoléculaire.

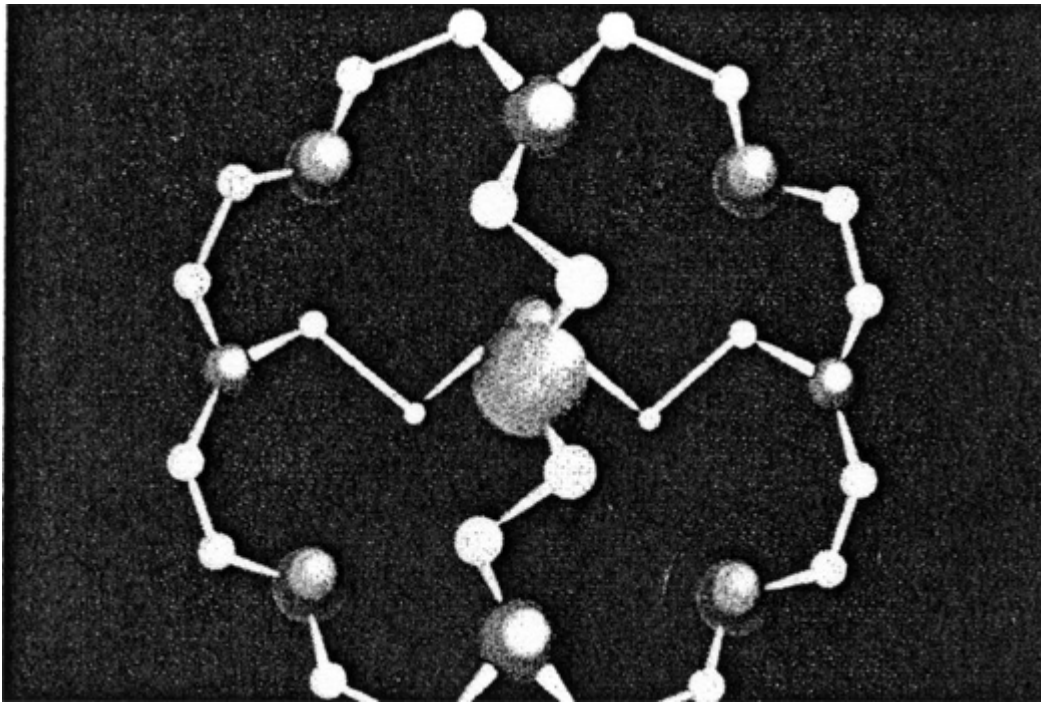
La réaction de reconnaissance moléculaire la plus simple que l'on puisse réaliser en laboratoire est la capture sélective des substrats sphériques que sont les cations de métaux alcalins, soit, par ordre croissant de taille, les ions lithium, sodium, potassium, rubidium et enfin césium.

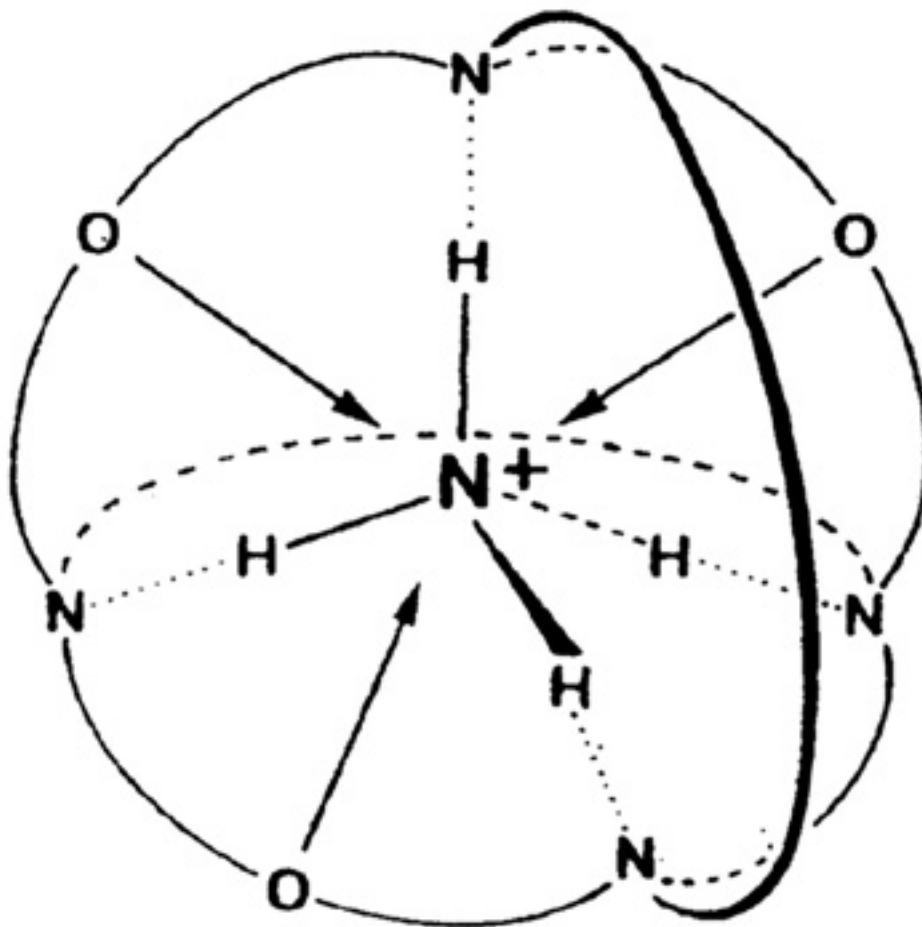
Les différences entre les diamètres sont très faibles (de l'ordre du dixième de nanomètre). Il est pourtant possible de concevoir des molécules réceptrices capables d'englober préférentiellement en leur sein l'une de ces espèces sphériques. Ces molécules sont appelées cryptants, du mot « crypte », en raison de la cavité qu'elles contiennent. Dans notre exemple d'ions alcalins, les cryptants en question sont des polyethers macropolycycliques azotés (**fig. 3 et 4**). En jouant, lors de leur synthèse, sur la taille des ponts reliant les parois de la « cage », il est possible de faire varier

avec précision la dimension du réceptacle et donc de décider au préalable quel ion sera capturé formant ainsi un « cryptate ».

Bien que fort simple, cette reconnaissance est néanmoins directement en rapport avec la compréhension des phénomènes biologiques. En effet, les processus électriques qui se déroulent dans les parois des cellules nerveuses reposent sur la variation du gradient de concentration des ions sodium et potassium autour de la membrane cellulaire. Il doit donc y avoir dans les parois des cellules nerveuses des molécules, qui sont à même de différencier avec précision ces ions.

Un autre exemple de reconnaissance moléculaire concerne les composés, les « clés », de forme tétraédrique, comme le sont par exemple les ions ammonium NH_4^+ . La liaison sélective d'un tel substrat nécessite que l'on conçoive puis que l'on synthétise une molécule réceptrice possédant en son sein un domaine, un site de reconnaissance tétraédrique. La molécule macrotricyclique, représentée dans la **figure 5**, remplit parfaitement ce rôle. Elle contient quatre atomes d'azote et six atomes d'oxygène, se trouvant respectivement au sommet d'un tétraèdre et d'un octaèdre. Cette molécule capture l'ion ammonium en formant un ensemble très stable (**fig. 6**), une espèce supramoléculaire présentant une complémentarité « clé-serrure » entre les deux partenaires.





Une conséquence immédiate de cette adéquation est la réduction importante de l'acidité de l'ion ammonium. En effet, l'ion perd facilement un proton (H^+), et c'est ce dernier qui est à l'origine de l'acidité. Lorsque l'ion est capturé, cette déprotonation est rendue beaucoup plus difficile et le caractère acide diminue. Ceci illustre bien combien les propriétés d'un substrat peuvent être modifiées lorsque ce dernier est lié, mettant ainsi en lumière les propriétés nouvelles d'un ensemble supramoléculaire, de la supermolécule, par rapport aux molécules qui la composent.

De par le monde de nombreuses équipes de chercheurs travaillent sur ces phénomènes de reconnaissance moléculaire et des récepteurs très variés ont été synthétisés, capables de reconnaître et de lier une grande diversité de substrats : sphériques, tétraédriques, linéaires, ramifiés, organiques, inorganiques... Ajoutons encore qu'il existe des récepteurs chiraux, permettant la reconnaissance de substances « orientées », dites « optiquement actives ».

Les applications que l'on peut imaginer dans le domaine de la chimie supramoléculaire en général et de la reconnaissance moléculaire en particulier sont innombrables. Le domaine vivant est, comme on l'a vu, en première ligne. On peut imaginer par exemple des entités capables, comme le sont les enzymes, d'interagir avec un substrat bien spécifique, et, à son contact, de produire un signal que nous serions capables de détecter. La molécule jouerait alors le rôle de sonde, infiltrée à notre avantage dans le milieu biologique.

D'autres molécules peuvent être conçues dans le but de transporter des substances actives au cœur de la cible choisie. Nous aurions alors des chevaux de Troie capables de faire franchir à leur passager, par exemple un fragment d'ADN destiné à la thérapie génique, des barrières normalement infranchissables que sont les membranes cellulaires.

La chimie supramoléculaire peut jouer un rôle majeur dans bien d'autres domaines comme la catalyse, bien évidemment, mais aussi dans des applications, peut-être plus surprenantes : je faisais tout à l'heure l'analogie entre l'information contenue dans l'ADN avec le système binaire qu'utilisent nos ordinateurs. On pourrait pousser le raisonnement plus avant et songer effectivement à utiliser ces processus moléculaires dans une technologie de l'information, en créant en quelque sorte une informatique « moléculaire ». Les constructions supramoléculaires sont par ailleurs à même de générer des signaux non chimiques; des électrons, des photons peuvent être libérés et utilisés.

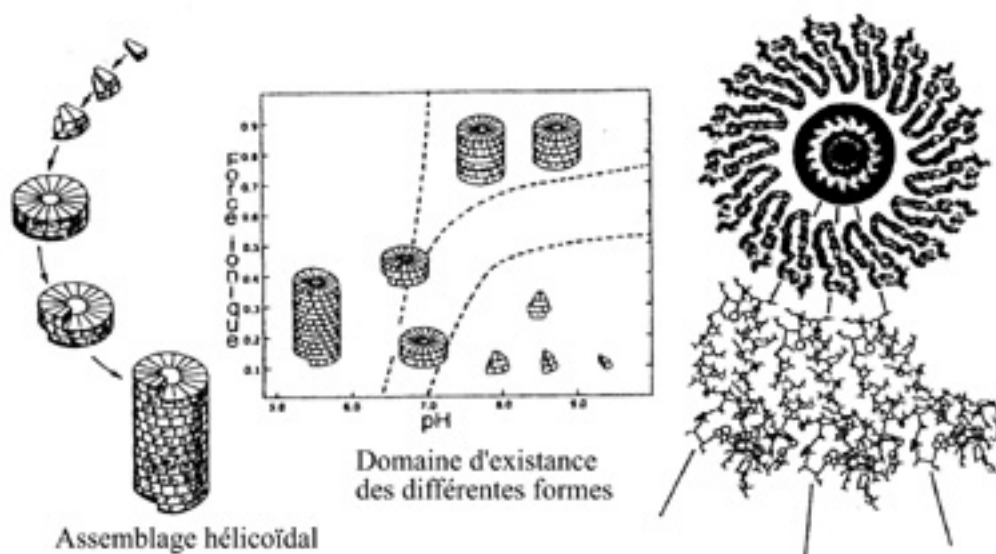
Pourquoi ne pas non plus envisager une mécanique moléculaire ? Une molécule pourrait jouer le rôle d'engrenage, de piston ou d'arbre de transmission ! La réplication de l'ADN est elle-même le siège de mouvements à l'échelle du nanomètre.

Différentes voies sont par conséquent ouvertes. D'ailleurs, et c'est souvent le cas dans la recherche scientifique, les principales découvertes et applications seront sans doute celles que l'on n'a pas prévues.

De très nombreux chercheurs sont donc à l'ouvrage. Ceux ci développent puis fabriquent, patiemment, pièce par pièce, en quelque sorte « sur mesure », leurs structures supramoléculaires. Par-delà cette manière de procéder par « pré-organisation » on est frappé de voir avec quelle facilité des machineries autrement plus complexes se mettent en place, à chaque instant, dans nos cellules. On observe en fait une *auto-organisation* des molécules. Mélangées sans ordre apparent, les molécules-briques se retrouvent d'elles même, se reconnaissent puis, progressivement s'assemblent, pour conduire de façon spontanée mais parfaitement contrôlée à l'édifice supramoléculaire final.

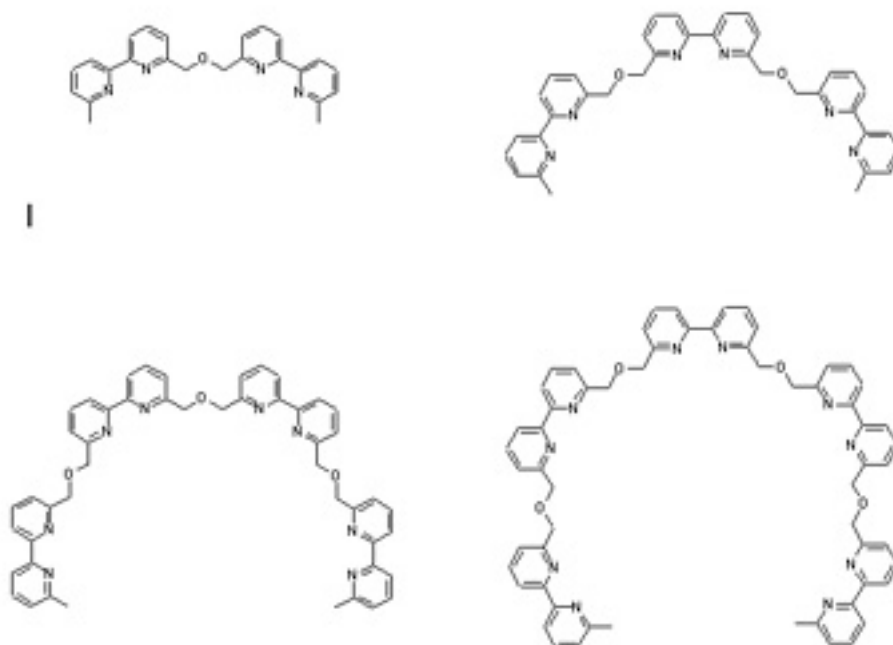
Prenons l'exemple très parlant de l'auto-organisation du virus de la mosaïque du tabac. Pour construire celui-ci, 2130 protéines simples, s'assemblent pour former une tour hélicoïdale. (fig. 7).

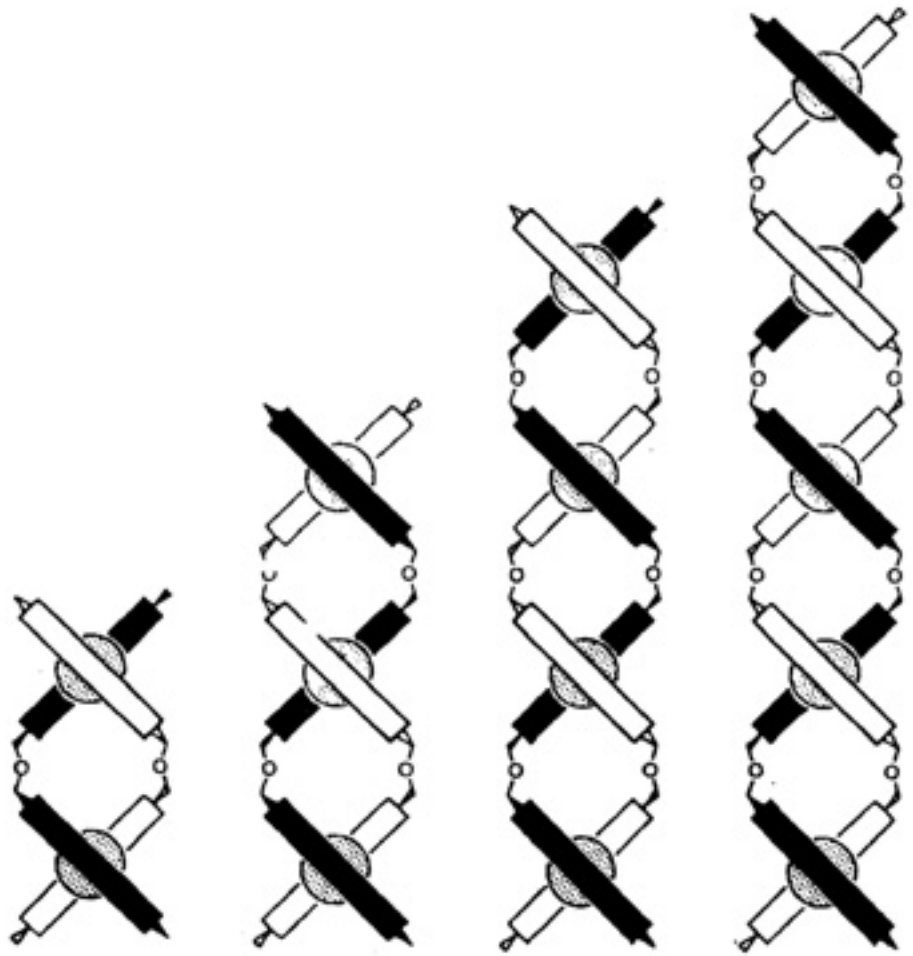
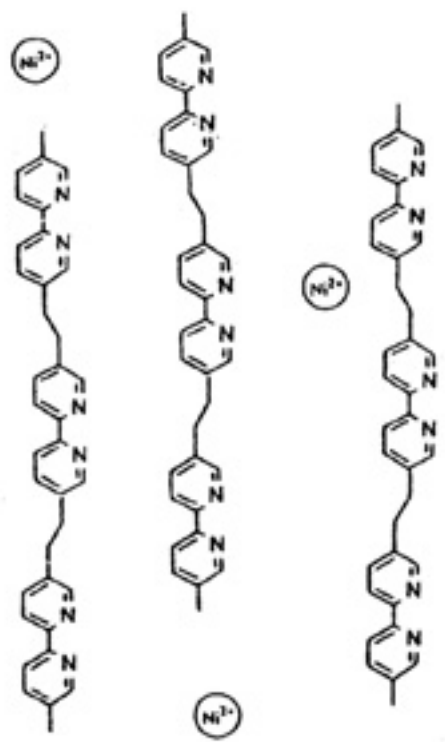
La protéine de départ possède donc en elle l'intégralité l'information nécessaire à la construction ordonnée résultante ; il y a une reconnaissance moléculaire si précise qu'elle permet le développement dans l'espace jusqu'à l'obtention de l'architecture « voulue ». La réaction d'assemblage s'arrête de plus au bon moment. Cette interruption est obtenue ici par l'intervention de l'acide ribonucléique se trouvant à l'intérieur de l'édifice. Au total ce processus d'auto-organisation biologique se déroule ainsi en trois étapes : reconnaissance, croissance et terminaison.



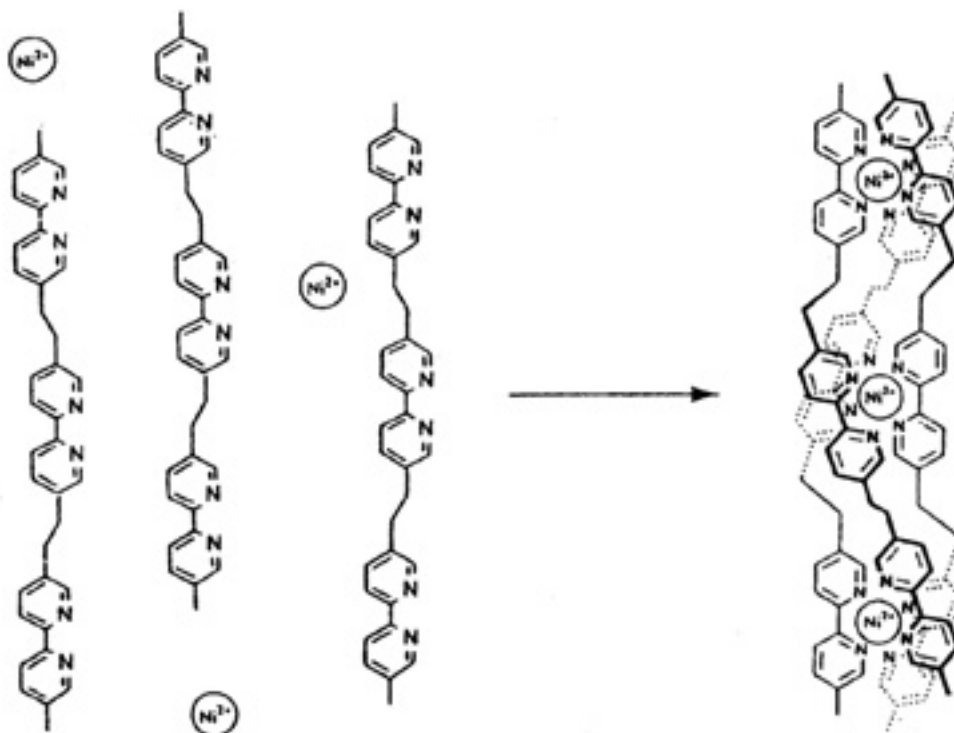
Ne pourrait-on s'inspirer du savoir-faire que la nature nous dévoile et essayer nous aussi de faire surgir du désordre les constructions de notre choix ? Sommes-nous capables de concevoir aussi soigneusement nos briques moléculaires afin, qu'une fois mélangées, elles puissent se reconnaître et s'assembler d'elles-mêmes ? Pouvons nous stocker dans nos molécules toutes les informations, toute la programmation nécessaire à la construction de structures supramoléculaires complexes ? Evidemment que oui, car qu'elles soient naturelles, biologiques, ou artificielles, produites en laboratoire, il s'agit toujours de molécules se constituant en édifices supramoléculaires. Je voudrais simplement illustrer ceci par deux exemples, choisis parmi de très nombreux autres.

On peut ainsi fabriquer, où plutôt on peut faire se fabriquer des structures en double ou en triple hélice en associant des ions métalliques adéquats avec des molécules linéaires du type oligobipyridine, comportant de deux à cinq groupes bipyridine (**fig. 8**). Il suffit de mélanger ces brins, de rajouter une « colle », que sont par exemple les ions cuivres (I) pour, spontanément, obtenir un assemblage en hélicate à double brin (**fig. 9**). En remplaçant les ions cuivres (I) qui se lient de manière tétraédrique par des ions nickel (II) se liant eux de manière octaédrique, on obtient cette fois une triple hélice (**fig. 10**).





Il est ainsi possible, de manière similaire, d'utiliser l'auto-organisation pour, à l'aide de deux molécules d'un polycycle plan et de trois molécules linéaires, induire l'assemblage d'une sorte de cage cylindrique (**fig. 11**). Six ions cuivre (I) (les points noirs de la figure) servent là aussi de ciment liant les briques moléculaires. On pourrait aussi mentionner des architectures en forme de « grilles » rappelant des géométries de circuits microélectroniques.



Ces structures, faut-il l'ajouter, sont loin d'être des vues de l'esprit, ce sont bel et bien des cages, des hélices obtenues, comme beaucoup d'autres plus complexes, en laboratoire. Elles sont parfaitement « vues » par les méthodes modernes d'analyse, notamment de spectroscopie et de diffraction des rayons X, qui permettent de confirmer leur structure.

L'obtention par auto-organisation de ces constructions n'est en définitive pas si ardue. Elle ne nécessite pas d'appareillage sophistiqué et la synthèse des briques moléculaires capables de s'auto-organiser est beaucoup plus simple que ne le serait la synthèse de l'édifice final lui-même. La difficulté d'un tel travail se concentre finalement dans la conception initiale des composants mis en jeu et dans l'élaboration de la stratégie, de la « programmation » qui mènera au résultat escompté. Remarquons aussi que, dans ce domaine en plein essor et porteur de grands espoirs, que sont les nanosciences et les nanotechnologies, les processus d'auto-organisation peuvent offrir une alternative particulièrement puissante à la fabrication et à la manipulation : au lieu d'avoir à faire on laisse se faire ! C'est ainsi que, de plus en plus, la palette de nos possibilités s'étend et que nous nous retrouvons, au bout du compte, dans la peau de l'artiste, dont la seule limite est l'imagination, mettant clairement en lumière combien la chimie est une science dont le but n'est pas seulement la découverte, mais aussi, et sans doute surtout la création !

Elle participe ainsi à cette activité prométhéenne de l'homme déjà perçue par Léonard de Vinci quand il écrivait : « Là où la nature cesse de produire ses propres espèces, l'homme commence, en utilisant les choses naturelles et avec l'aide de cette nature même, à créer une infinité d'espèces... »

Pour en savoir plus :

J.-M. LEHN, *Supramolecular Chemistry – Concepts and Perspectives*, VCH, 1995.
La chimie supramoléculaire : Concepts et perspectives, Traduit de l'anglais par A. Pousse,
De Boeck Université, Bruxelles, 1997.

FIGURES

Fig. 1 : Deux étapes majeures de la chimie moléculaire : la synthèse de l'urée (1828) et de la vitamine B12 (1976).

Fig. 2 : Association de bases azotées dans une molécule d'ADN. En pointillé, les interactions intermoléculaires.

Fig. 3 : Représentation générale d'un cryptant pour la complexation des cations des métaux alcalins.

Fig. 4 : Modèles moléculaires de trois cryptants de taille croissante (en haut) et des cryptates (cryptant + substrat) correspondants (en bas).

Fig. 5 : Modèle moléculaire de cryptant de reconnaissance tétraédrique.

Fig. 6 : Structure du cryptate tétraédrique.

Fig. 7 : Virus de la mosaïque du tabac. De type ARN, de masse molaire $40 \cdot 10^6$, il se présente sous forme d'une tige de 30 nm de longueur et de 16 nm d'épaisseur. Il se compose d'une hélice simple formée de 2130 motifs identiques (protéine de Hüll). Au centre de la tige se trouve une molécule d'acide ribonucléique en forme d'hélice comportant 6390 nucléotides. Le schéma de droite représente le virus en coupe. On observe les 17 protéines de Hull qui correspondent à un tour de l'hélice. Au-dessous sont représentées, agrandies, 3 de ces protéines.

Fig. 8: Chaînes oligobipyridine comportant de deux à cinq groupes de type bipyridine pouvant donner des hélicates.

Fig.9 : Hélicates à doubles brins formés de deux à cinq groupes bipyridine

Fig. 10 : Auto-organisation d'une triple hélice à partir de trois ligands, formés chacun de trois groupes 2,2'-bipyridine et de trois ions nickel Ni^{2+} de coordination octaédrique.

Fig. 11 : Formation d'une cage cylindrique à partir de trois composants :

- Deux molécules polycycliques condensées avec trois sites de liaison formés de deux atomes d'azote
- Trois molécules d'oligobipyridine avec deux sites de liaison formés de deux atomes d'azote.
- Six ions cuivre I de coordination tétraédrique (points noirs).