



**TECHNIQUES
DE L'INGÉNIEUR**

Réf. : **NM220 V1**

Introduction à la chimie supramoléculaire - Concepts – Chimie hôte-invité

Date de publication :
10 juin 2018

Cet article est issu de : **Innovation | Nanosciences et nanotechnologies**

par **Christophe BUCHER, Jean-Pierre DUTASTA**

Mots-clés

chimie supramoléculaire |
chimie hôte-invité |
interactions non covalentes |
reconnaissance moléculaire

Résumé Depuis la fin des années soixante, la chimie supramoléculaire est devenue une branche multidisciplinaire de la chimie couvrant de vastes domaines d'investigation avec des connexions fortes avec la biologie ou la science des matériaux. Cet article présente les interactions intermoléculaires non covalentes et leur mise en œuvre dans le phénomène de reconnaissance moléculaire. Loin d'être exhaustif, il cherche d'abord à illustrer au travers d'exemples représentatifs les principes et méthodes conduisant à des complexes de type «hôte-invité», mettant en exergue le développement des récepteurs moléculaires synthétiques et leurs applications.

Keywords

supramolecular chemistry |
host-guest chemistry | non
covalent interactions |
molecular recognition

Abstract Since the late 1960s, supramolecular chemistry has become a multidisciplinary branch of chemical sciences, covering broad domains of investigation with strong links to biology or materials science. This article gives a detailed overview of the wide range of non-covalent intermolecular interactions and their implementation in molecular recognition. Its purpose is to present, through selected examples, the principles and methods leading to the formation of "host-guest" complexes, highlighting the development of synthetic molecular receptors and their applications.

Pour toute question :

Service Relation clientèle
Techniques de l'Ingénieur
Immeuble Pleyad 1
39, boulevard Ornano
93288 Saint-Denis Cedex

Par mail :
infos.clients@teching.com

Par téléphone :
00 33 (0)1 53 35 20 20

Document téléchargé le : **10/04/2021**

Pour le compte : **7200048087 - ecole normale superieure de lyon // 140.77.246.13**

© Techniques de l'Ingénieur | tous droits réservés

Introduction à la chimie supramoléculaire

Concepts – Chimie hôte-invité

par **Christophe BUCHER**

Directeur de recherche CNRS
Laboratoire de chimie, École normale supérieure de Lyon, CNRS, UCBL, 46 Allée d'Italie,
69364 Lyon, France

et **Jean-Pierre DUTASTA**

Directeur de recherche CNRS
Laboratoire de chimie, École normale supérieure de Lyon, CNRS, UCBL, 46 Allée d'Italie,
69364 Lyon, France

1. Les origines : reconnaissance moléculaire et liaisons faibles intermoléculaires	NM 220 – 2
1.1 Préambule	– 2
1.2 Reconnaissance moléculaire	– 3
1.3 Équilibre de complexation	– 3
1.4 Interactions intermoléculaires	– 4
2. Le Boom de la reconnaissance moléculaire : la chimie hôte-invité	– 6
2.1 Récepteurs moléculaires synthétiques	– 6
2.2 Récepteurs moléculaires autoassemblés	– 8
3. Les complexes hôte-invité et leurs développements	– 10
3.1 Reconnaissance ionique	– 10
3.2 Reconnaissance de molécules neutres	– 12
3.3 Reconnaissance chirale	– 14
3.4 Catalyse supramoléculaire	– 17
4. Conclusion	– 19
5. Glossaire	– 19
6. Sigles, notations et symboles	– 19
Pour en savoir plus	Doc. NM 220

L'organisation des molécules dans les milieux biologiques, dans les matériaux et dans tout autre assemblage moléculaire faisant appel aux liaisons dites « faibles » ou non covalentes, est du ressort de la chimie supramoléculaire. C'est un très vaste domaine d'investigation qui a connu un essor considérable depuis l'attribution du prix Nobel 1987 aux trois chimistes pionniers, D. J. Cram, J.-M. Lehn et C. Pedersen, dont les travaux ont notamment mis en exergue ce qu'on appelle aujourd'hui la chimie « hôte-invité ». On ne peut omettre de souligner que l'évolution thématique de ce domaine a conduit à l'élaboration de systèmes encore plus complexes aux fonctionnalités variées (mécaniques, électro-optiques, etc.), parmi lesquels on trouve les machines moléculaires mises à l'honneur en 2016 par le prix Nobel de chimie décerné conjointement à J.-P. Sauvage, J. F. Stoddart et B. L. Feringa.

Ce sont probablement les phénomènes de reconnaissance moléculaire, souvent identifiée à la chimie « hôte-invité », qui ont contribué à l'essor de la chimie supramoléculaire. En 1967, Pedersen montrait pour la première fois que des sels de métaux alcalins pouvaient être solubilisés dans des solvants organiques apolaires en présence d'une molécule hôte (un éther-couronne). Ces associations entre deux entités distinctes pour former un « complexe hôte-invité » ne se limiteront pas à la reconnaissance de cations métalliques. La reconnaissance de molécules neutres ou chargées, de cations métalliques, d'anions ou même d'un fragment de macromolécule biologique, comme les peptides ou les oligosaccharides, est fondée sur des concepts de complémentarité et de préorganisation où affinités stérique et électronique assurent la stabilité et la sélectivité des associations intermoléculaires. Des applications majeures concernent le transport, le stockage ou la transformation d'entités moléculaires d'intérêt. Ces systèmes souvent complexes ont ouvert la voie à la compréhension des interactions hôtes-substrats à la base même de processus-clés dans les systèmes vivants comme le transfert de l'information neuronale et les interactions drogues-récepteurs. Ils ont également permis d'élaborer de nouveaux processus catalytiques, et de concevoir des assemblages de tailles nanométriques (liposomes, micelles, cristaux liquides) ou macroscopiques (polymères supramoléculaires, cristaux de cristaux, etc.) pour ne citer que quelques exemples.

Le contenu de ce premier article se réfère principalement à des concepts de chimie organique qui ont été de facto liés à l'émergence de la chimie supramoléculaire telle qu'elle fut définie par J.-M. Lehn. Nous présenterons en premier lieu les interactions intermoléculaires non covalentes qui sont le fondement de ces systèmes autoassociés réversibles. Dans les deux sections suivantes, le choix a été fait de présenter les récepteurs moléculaires synthétiques, mettant en exergue la variété et la complexité des récepteurs covalents et auto-assemblés. Enfin, une dernière partie concernera le phénomène de reconnaissance moléculaire et quelques-unes des applications qui en découlent, avec une attention particulière pour la catalyse supramoléculaire.

1. Les origines : reconnaissance moléculaire et liaisons faibles intermoléculaires

1.1 Préambule

La chimie supramoléculaire concerne la conception et la manipulation d'assemblages moléculaires, du simple complexe hôte-invité aux agrégats multimoléculaires, dont la cohésion est assurée par des interactions intermoléculaires non covalentes [1]. Cela représente un vaste domaine de recherche qui a produit plusieurs milliers de publications et dont les principes et les développements ont été largement décrits et explicités dans de nombreux ouvrages [2]. Un des thèmes majeurs de la chimie de ces dernières décennies est l'étude des substances et des processus fondamentaux du monde vivant. De nombreux systèmes moléculaires et supramoléculaires fonctionnels complexes ont en effet stimulé la curiosité des chimistes soucieux de comprendre et de mimer ces processus biologiques à l'aide de modèles d'origine synthétique. Il est vraisemblable que la chimie supramoléculaire a trouvé à la

fois une source d'inspiration et l'un de ses moyens d'expression dans ces approches biomimétiques.

On peut distinguer plusieurs domaines d'investigation en chimie supramoléculaire. De nombreux développements reposent sur le concept de complexe *hôte-invité* formé par association (*reconnaissance*) entre un récepteur (*hôte*) et un substrat cible (*invité*). Ces phénomènes de reconnaissance sélective sont par exemple impliqués dans le mode d'action de certaines drogues, dans la vectorisation et la détection de substrats ou dans le fonctionnement de nombreux *capteurs chimiques* ou *biochimiques* [R 420]. Ils sont également à la base du développement de certains agents de contraste utilisés en *imagerie moléculaire*, où les propriétés magnétiques, de radioactivité ou de fluorescence de complexes de type *hôte-invité* sont essentielles [AF 6 818]. On parle également de *catalyse supramoléculaire* dès lors qu'un mécanisme réactionnel met en jeu un processus de reconnaissance entre un récepteur et un ou plusieurs substrats pouvant conduire à une augmentation de la chimio-, régio- ou stéréo-sélectivité des réactions catalytiques impliquées. Le principe de la *chimie combinatoire dynamique* repose également sur l'existence de phénomènes de reconnaissance moléculaire au sein d'une *bibliothèque dynamique* de produits [NM 221] [3].

Un autre volet important de la chimie supramoléculaire concerne l'auto-organisation. Ce processus est à la base de la formation d'assemblages discrets ou infinis tels que ceux mis en jeu dans les membranes cellulaires, les cristaux liquides, les micelles ou encore

dans la génération de réseaux moléculaires à l'état solide (voir la notion de *tectonique moléculaire*). Ces domaines de recherche ont permis d'importants développements, par exemple pour la conception de machines moléculaires ou le design de polymères supramoléculaires (matériaux moléculaires « intelligents », matériaux autoréparables, etc.) [RE 162] [N 2 890], qui ont une grande importance en science des matériaux [4].

La **tectonique moléculaire**, développée entre autres par J. D. Wuest et M. W. Hosseini, consiste à concevoir et à fabriquer des réseaux moléculaires périodiques par autoassemblage de motifs élémentaires complémentaires (*tectons*). Les interactions supramoléculaires mises en jeu dans les systèmes périodiques obtenus à l'état solide sont le plus souvent des liaisons hydrogène, des liaisons de coordination ou des interactions de Van der Waals [5] [6].

1.2 Reconnaissance moléculaire

Ce sont vraisemblablement les travaux de French et Cramer, [7] [8] publiés dans les années 1950, suite aux travaux de Freudenberg sur les cyclodextrines [9] qui rapportent les premiers exemples de reconnaissance moléculaire en décrivant les propriétés d'encapsulation de molécules organiques par ces récepteurs (figure 1).

Les **cyclodextrines** sont des oligosaccharides cycliques comportant en général 6, 7 ou 8 unités glucopyranoses (notés respectivement : α -CD, β -CD et γ -CD).

La reconnaissance moléculaire résulte de l'association sélective entre un récepteur et un substrat pour conduire à la formation d'un *complexe* [10]. Cette sélectivité repose sur quelques principes de base dont le premier est la complémentarité stérique des espèces en interaction suivant le modèle de « la clef et de la serrure » décrit par E. Fischer à la fin du XIX^e siècle [11]. Il a permis d'illustrer de façon brillante et réaliste le fonctionnement stéréo-sélectif des protéines enzymatiques, et est devenu plus tard le concept emblématique de la chimie supramoléculaire.

La structure de l'hôte doit donc être adaptée à la structure du substrat, ce qui implique non seulement une morphologie adéquate mais aussi une organisation appropriée des sites d'interactions. C'est le principe de *préorganisation* qui minimise les réarrangements conformationnels coûteux en énergie [12]. Cette complémentarité d'interactions, dite stéréo-électronique, entre hôte et invité, doit maximiser les sites liants et leurs orientations

respectives, et va donc dépendre des forces intermoléculaires mises en jeu. Complémentarité stérique, complémentarité électronique, multiplicité des sites d'interactions assurent la stabilité et la sélectivité des associations intermoléculaires, rendant de fait le processus de reconnaissance moléculaire d'autant plus efficace.

1.3 Équilibre de complexation

De nombreux processus interviennent lors de la reconnaissance d'un substrat G par un récepteur H dans un solvant donné, comme les phénomènes de solvation-désolvation ou formation-dissociation de paires d'ions dans le cas de substrats chargés. La formation du complexe $G@H$ de stoechiométrie 1:1 est donnée par l'équation générale (1), et la constante thermodynamique d'association K_a est définie par l'équation (2) en fonction des concentrations des différentes espèces en interaction. On voit qu'elle peut également s'exprimer comme le rapport des constantes de vitesse des réactions de complexation-décomplexation k_1/k_{-1} . Dans l'expression de l'enthalpie libre ΔG° (équation (3)), on distingue une contribution enthalpique ΔH° traduisant l'énergie d'interaction entre récepteur et substrat, et une contribution entropique ΔS° , résultant des processus de désolvation/solvation et des variations du degré de liberté du système récepteur-substrat-solvant lors de la complexation.

Nota : la terminologie anglaise *host-guest*, (H) et (G) respectivement pour le récepteur et le substrat, est utilisée ici pour éviter toute confusion avec d'autres grandeurs comme les descripteurs de chiralité R et S . Le symbole @ est utilisé pour désigner le complexe supramoléculaire $G@H$ entre un substrat G et une molécule hôte H . Attention à ne pas confondre avec les grandeurs thermodynamiques enthalpie libre (ou énergie libre de Gibbs) G et enthalpie H .



$$K_a = \frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[HG]}{[H][G]} \quad (2)$$

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \quad (3)$$

$$\Delta G^\circ = -RT \ln(K_a) \quad (4)$$

$$\ln(K_a) = -\frac{\Delta H^\circ}{RT} + \frac{\Delta S^\circ}{R} \quad (5)$$

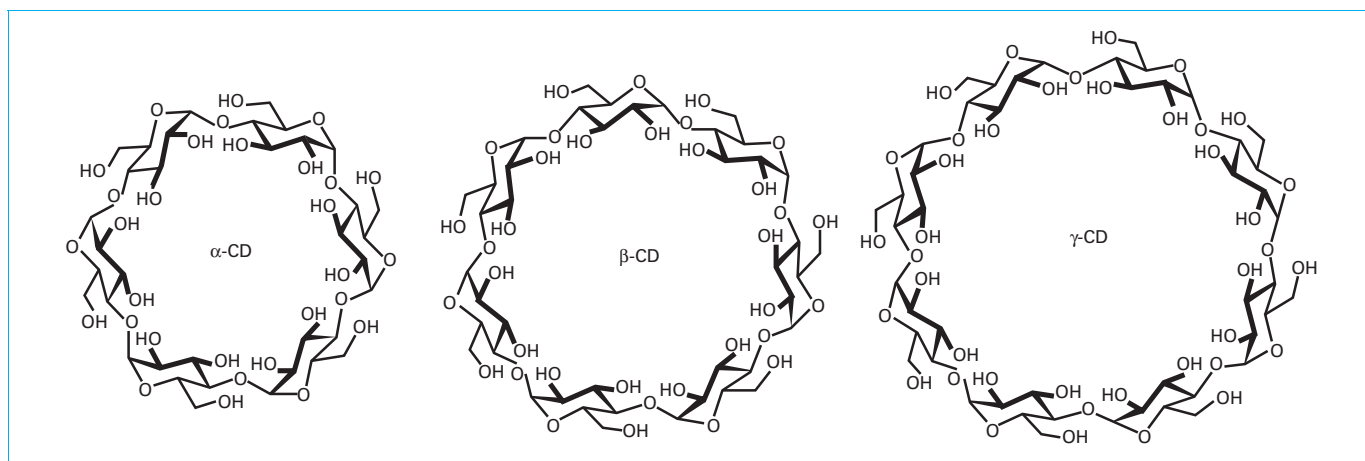


Figure 1 – Structure des α -, β -, et γ -cyclodextrines

Différentes techniques expérimentales permettent de déterminer la valeur de K_a comme les méthodes calorimétriques (ITC) ou spectroscopiques (RMN, UV/Vis, fluorescence), ou encore électrochimiques (conductimétrie, potentiométrie). Dans de nombreux cas, il est possible d'accéder aux paramètres thermodynamiques de la complexation ΔH° et ΔS° (équation (3)) qui sont reliés à la constante K_a par les équations (4) et (5) [13].

1.4 Interactions intermoléculaires

Les forces intermoléculaires, souvent dénommées « forces faibles » par opposition aux liaisons covalentes ou ioniques qui assurent la cohésion des molécules, concourent aux différents états de la matière définissant ainsi leurs propriétés spécifiques (gaz, liquide, solide). Elles sont aussi présentes lors de la formation de systèmes moléculaires plus complexes conduisant à des assemblages très variés dont les propriétés et les comportements sont à l'origine de nombreux phénomènes physiques et chimiques (surfactants, milieux micellaires, machinerie biologique), et d'applications technologiques en lien avec l'environnement et la santé

Tableau 1 – Différentes interactions attractives non covalentes rencontrées dans les assemblages supramoléculaires

Type d'interaction	Description	Énergie de l'interaction (kJ/mol)
Ion-ion	Interaction coulombienne entre charges positives et négatives	100 - 350
Ion-dipôle	Interaction électrostatique entre charge et dipôle	50 - 200
Van der Waals	Différentes interactions entre dipôles permanents ou induits	0,02 - 30
Liaison hydrogène $X-H \cdots Y$	Interaction entre un atome électronégatif Y et un atome H lié à un atome électronégatif X	5 - 150
Liaison halogène $R-X \cdots Y$	Interaction entre un halogène X et un atome Y présentant une forte densité électronique	10 - 200
$\pi-\pi$	Interaction entre noyaux aromatiques	1 - 60
π -cation	Interaction entre un noyau aromatique riche en électrons et un cation	5 - 160
π -anion	Interaction entre un noyau aromatique pauvre en électrons et un anion	5 - 120
$\pi-H \cdots X$	Interaction entre un noyau aromatique et un groupement $X-H$ (X atome électronégatif ou atome de carbone)	5 - 20

(capteurs chimiques, polymères autoassemblés, vectorisation de médicaments, biomatériaux).

Les forces intermoléculaires intervenant dans les assemblages supramoléculaires sont essentiellement d'origine électrostatique [14]. L'environnement électronique des atomes constituant les molécules concourt aux forces de liaisons interatomiques et intermoléculaires. Ce sont ces dernières qui vont nous intéresser ici dont les plus importantes sont présentées dans le tableau 1. Ce sont les forces ioniques entre deux entités chargées positivement ou négativement, les interactions charge-dipôle, les forces de Van der Waals, les liaisons hydrogène, les liaisons halogène, et les interactions π . Les interactions hydrophobes interviennent également dans les processus de reconnaissance et revêtent une grande importance tant dans le monde vivant (repliement des protéines, assemblage des membranes biologiques), que dans la formation des complexes hôte-invité avec des substrats non polaires.

1.4.1 Forces de Van der Waals

L'interaction entre deux molécules possédant un moment électrique dipolaire permanent dépend de leur orientation relative (directionnelle). Ce sont les *interactions de Keesom* qui sont d'autant plus importantes que les moments dipolaires des molécules impliqués sont élevés. Certaines molécules neutres et non polaires peuvent néanmoins être polarisées par d'autres molécules polaires présentes dans leur environnement. Cette proximité conduit à l'apparition d'un moment dipolaire induit qui peut potentiellement interagir avec d'autres dipôles permanents (on parle alors des *interactions de Debye* ou *forces d'induction*) ou avec d'autres dipôles induits (on parle alors des *interactions de London* ou *forces de dispersion*). Les forces de Debye sont d'autant plus fortes que le moment dipolaire de l'espèce polaire est grand et que la polarisabilité α de la molécule apolaire est grande. Dans le cas des forces de London, c'est la polarisabilité des espèces apolaires qui régit la force de l'interaction. Les forces de Van der Waals sont de très courtes portées et les énergies correspondantes ≤ 30 kJ/mol varient en $1/r^6$, où r est la distance entre les deux sites en interaction. À titre de comparaison, les énergies des liaisons covalentes sont de l'ordre de 100 à 500 kJ/mol.

Les **forces de Van der Waals**, du nom du hollandais J. D. Van der Waals, prix Nobel de physique 1910, sont des forces entre entités moléculaires autres que celles dues à la formation des liaisons ou aux interactions électrostatiques entre ions ou entre ions et molécules neutres [15]. Elles sont la combinaison de trois types d'interactions :

- les interactions directionnelles entre dipôles permanents (forces de Keesom) ;
- les interactions directionnelles entre dipôle permanent et dipôle induit (forces de Debye) ;
- les interactions non directionnelles entre dipôles induits (forces de London ou forces de dispersion).

1.4.2 Potentiel de Lennard-Jones

Le potentiel de Lennard-Jones est souvent utilisé pour décrire l'énergie d'interaction entre deux entités moléculaires [16]. Son expression en fonction de la distance intermoléculaire r est représentée figure 2 (A et B sont des constantes dont la valeur dépend de V_{mini} et r_e). La composante attractive en $1/r^6$, prédominante pour $r > r_e$, correspond aux interactions de Van der Waals. À plus courte distance, le terme répulsif en $1/r^{12}$ devient prédominant. Pour des entités neutres, la distance à l'équilibre r_e correspond à la somme des rayons de Van der Waals [17] [18].

Le **rayon de Van der Waals** correspond à la moitié de la plus courte distance possible séparant deux atomes d'un élément donné, non liés de manière covalente.

Encadré 1 – Expression des énergies d'interactions intermoléculaires

$$\text{Énergie de Coulomb entre charges } Q_1 \text{ et } Q_2 : -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Q_1 Q_2}{r}$$

$$\text{Énergie charge-dipôle} : -\left(\frac{Q\mu}{4\pi\epsilon_0}\right)^2 \frac{1}{6kTr^4}$$

$$\text{Énergie de Keesom (dipôle-dipôle)} : -\left(\frac{\mu_1\mu_2}{4\pi\epsilon_0}\right)^2 \frac{1}{3kTr^6}$$

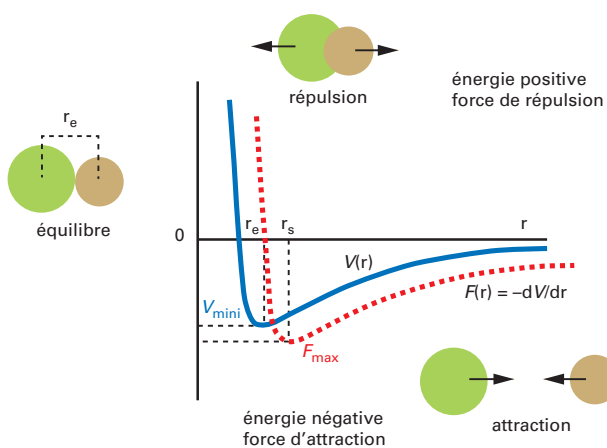
$$\text{Énergie charge-dipôle induit} : -\left(\frac{Q}{4\pi\epsilon_0}\right)^2 \frac{\alpha}{2r^4}$$

$$\text{Énergie de Debye (interaction d'induction dipôle-dipôle induit)} : -\left(\frac{\mu}{4\pi\epsilon_0}\right)^2 \frac{\alpha}{r^6}$$

$$\text{Énergie de dispersion de London} : -\frac{3}{4} \frac{h\nu\alpha^2}{(4\pi\epsilon_0)^2} \frac{1}{r^6}$$

Potentiel de Lennard-Jones

$$V(r) = -Ar^6 + Br^{12}$$

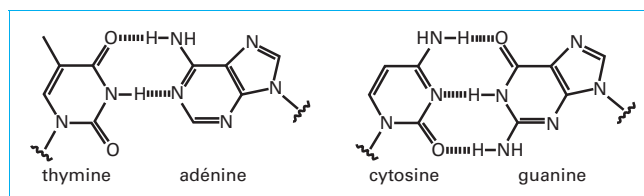
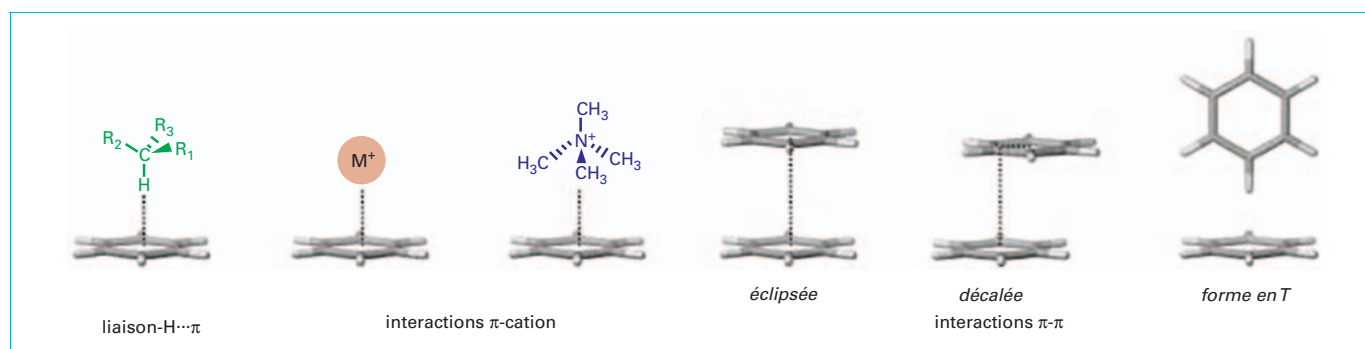
**Figure 2 – Potentiel de Lennard-Jones (bleu) et la force dérivée (rouge) en fonction de la distance intermoléculaire r** **1.4.3 Liaison hydrogène et liaison halogène**

La liaison hydrogène $X-H\cdots Y$, ou liaison-H, résulte de l'interaction entre un atome d'hydrogène lié à un atome électronégatif d'une part et un autre atome électronégatif porteur d'un doublet non liant d'autre part ($Y = O, N$). Elle peut être intramoléculaire ou intermoléculaire et joue un rôle fondamental dans la structure et la stabilité des assemblages supramoléculaires [19]. La structure de la double hélice de l'ADN est un très bel exemple d'assemblage supramoléculaire où deux polynucléotides complémentaires s'auto-assemblent via des liaisons-H établies entre les bases nucléiques thymine-adénine et cytosine-guanine des éléments nucléotidiques (figure 3). On rencontre également des liaisons-H impliquant un noyau π -aromatique. On parle alors de liaisons $\pi\cdots H-X$, où X peut être un hétéroatome ou un atome de carbone [20].

Par analogie, la liaison halogène $R-X\cdots Y$ est une interaction attractive établie entre un halogène (X) et un atome présentant une forte densité électronique (Y) [21] [22]. Cette interaction s'explique essentiellement par la distribution anisotrope des électrons sur les atomes d'halogène liés de manière covalente à d'autres atomes. Elle est sans doute la moins connue et la moins exploitée des interactions non covalentes bien qu'elle soit énergétiquement comparable à la liaison-H et très efficace pour la complexation d'anions [23].

1.4.4 Interactions entre noyaux π -aromatiques

Différentes forces attractives peuvent être mises en jeu entre deux noyaux aromatiques. Un système π -aromatique riche en électrons (*donneur*) peut par exemple former un complexe en forme de « sandwich » (deux molécules organiques planes positionnées face-à-face) avec un système π -aromatique pauvre en électrons (*accepteur*). Dans ce cas, l'association est stabilisée par un transfert partiel de densité électronique du donneur vers l'accepteur. On parle alors d'un complexe π - π stabilisé par transfert de charges. Deux systèmes π -aromatiques identiques peuvent également interagir pour former des assemblages de structures variées. Dans le cas du benzène, les dimères les plus stables sont les formes dites « décalées » et en forme de « T » (figure 4). Ces géométries particulières s'expliquent par des forces attractives résultant des interactions entre les moments quadripolaires portés par les deux noyaux benzéniques. Ces interactions π - π de faibles énergies

**Figure 3 – Appariement des bases nucléiques par liaisons hydrogène****Figure 4 – Différents modes d'interactions impliquant les noyaux aromatiques**

peuvent être observées en solution et à l'état solide. Elles sont impliquées par exemple dans la stabilisation de la structure en double hélice de l'ADN ou dans le repliement des protéines [24].

Les systèmes π -aromatiques symétriques tels que le benzène présentent un moment dipolaire nul. Ils sont par contre caractérisés par un **moment quadripolaire** important résultant d'une distribution non sphérique des électrons autour du cycle. Cette anisotropie est classiquement représentée par des nuages électroniques délocalisés de part et d'autre du plan formé par les six atomes de carbone.

Les interactions de type π -cation et π -anion apparaissent respectivement entre des noyaux aromatiques riches en électrons et un cation, ou entre des noyaux aromatiques déficients en électrons et un anion. Ces interactions sont très importantes en chimie hôte-invité, où des molécules incorporant des systèmes aromatiques sont souvent utilisées comme récepteurs moléculaires [25] [26].

1.4.5 Interaction hydrophobe

L'interaction hydrophobe résulte de l'effet hydrophobe qu'on peut sommairement assimiler à l'immiscibilité dans l'eau de certaines substances comme les hydrocarbures. Elle décrit ainsi la tendance des molécules « hydrophobes » à s'agréger en milieu aqueux, à la base de nombreux phénomènes d'autoassociations supramoléculaires (micelles, vésicules, membranes cellulaires, repliements des protéines) [27]. Elle dépend essentiellement du rapport entre la taille des chaînes carbonées (groupes hydrophobes) et le nombre de groupements polaires (groupes hydrophiles), susceptibles de former des liaisons-H, présents dans les molécules en interaction. Cette contribution hydrophobe peut être particulièrement importante lors de la formation d'un complexe hôte-invité entre un substrat hydrophobe et un récepteur soluble dans l'eau. C'est le cas par exemple des *complexes d'inclusion* des cyclodextrines, où le

processus de complexation (incorporation du substrat au sein de la cavité du récepteur) nécessite l'expulsion des molécules d'eau initialement présentes au sein du récepteur, et la désolvatation du substrat. L'inclusion du substrat hydrophobe est donc favorisée par une augmentation de l'entropie du système liée à la libération d'eau dans le milieu réactionnel (figure 5).

On parle de **complexe d'inclusion** lorsqu'un composant (*hôte*) forme une cavité dans laquelle se trouvent des entités moléculaires d'une deuxième espèce chimique (*invité*). Il en est de même pour un cristal, quand le réseau cristallin forme de longs tunnels ou canaux où se logent les entités *invitées*. Il n'y a pas de liaison covalente entre *invités* et *hôte*, l'association étant généralement due aux forces de Van der Waals. Si les espaces dans un réseau solide *hôte* sont fermés de telle sorte que l'espèce invitée soit piégée comme dans une cage, ces composés sont appelés *clathrates* ou *composés cage* [28].

2. Le Boom de la reconnaissance moléculaire : la chimie hôte-invité

2.1 Récepteurs moléculaires synthétiques

La reconnaissance d'un substrat par un récepteur moléculaire relève de la chimie hôte-invité (*host-guest*) et répond à des critères de complémentarité stérique et électronique entre les deux

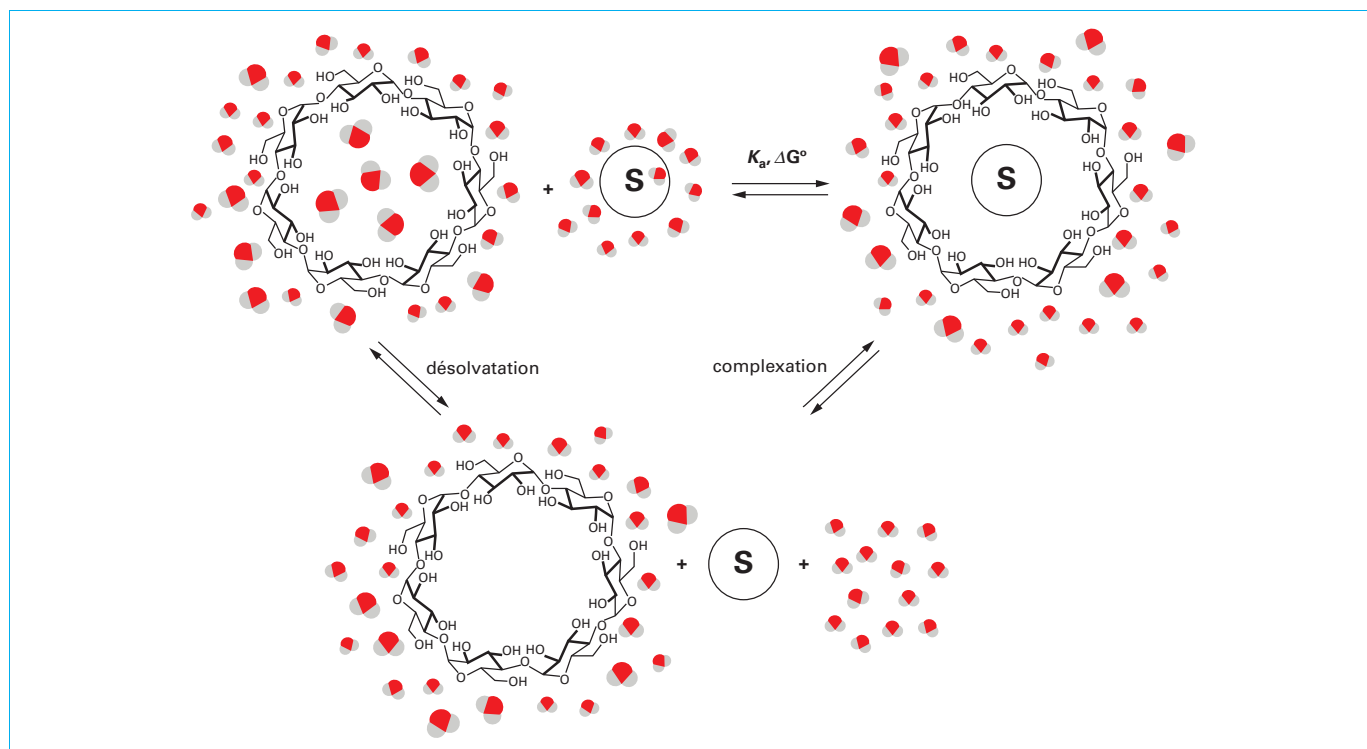


Figure 5 – Représentation schématique de la complexation d'un substrat S par une β -cyclodextrine en milieu aqueux

partenaires. Les interactions faibles mises en jeu dans la formation de tels complexes conduisent à un transfert d'informations (taille, forme, sites en interaction) assurant la stabilité, la sélectivité et la fonctionnalité de l'assemblage supramoléculaire. En chimie de coordination, les ligands sont des récepteurs formant des complexes très stables avec des cations métalliques grâce à de fortes interactions électrostatiques dans un environnement géométrique optimal. Dans les systèmes vivants, il existe une multitude de récepteurs dont l'une des fonctions est le transfert d'informations entre les cellules. C'est le cas des protéines membranaires dont le rôle de transducteur revêt une grande importance dans les processus biologiques. Les chimistes ont conçu un nombre impressionnant de récepteurs moléculaires synthétiques *préorganisés*

capables de reconnaître sélectivement des molécules neutres ou chargées. Ce sont par exemple des composés hôtes macrocycliques et macro-bicycliques comme les *éther-couronnes* ou les *cryptands*, ou présentant des cavités moléculaires bien définies comme les *calixarènes*, *pillararènes*, *cyclodextrines*, *cucurbituriles*, *cavitands*, *carcérandes*, *sphérands*, *cryptophanes* [29]. Quelques exemples marquants sont représentés sur la figure 6 [30].

Parmi les récepteurs synthétiques, on doit également mentionner les dendrimères dont la structure arborescente crée des cavités internes capables de lier réversiblement des substrats variés (figure 7) [31]. L'intérêt des dendrimères réside dans leur structure, leur composition et leur fonctionnalisation, à la fois au cœur et à la périphérie de la molécule [32] [33]. La chimie supramoléculaire

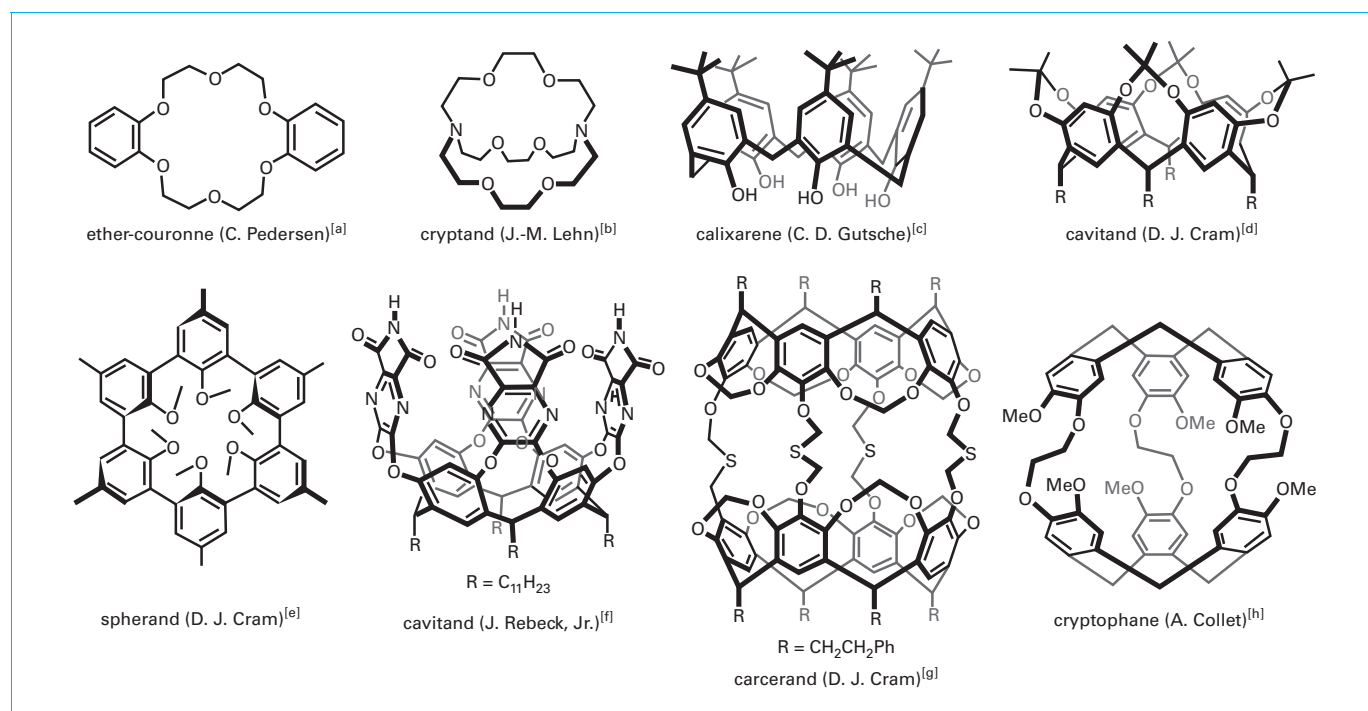


Figure 6 – Quelques exemples de récepteurs moléculaires synthétiques [30]

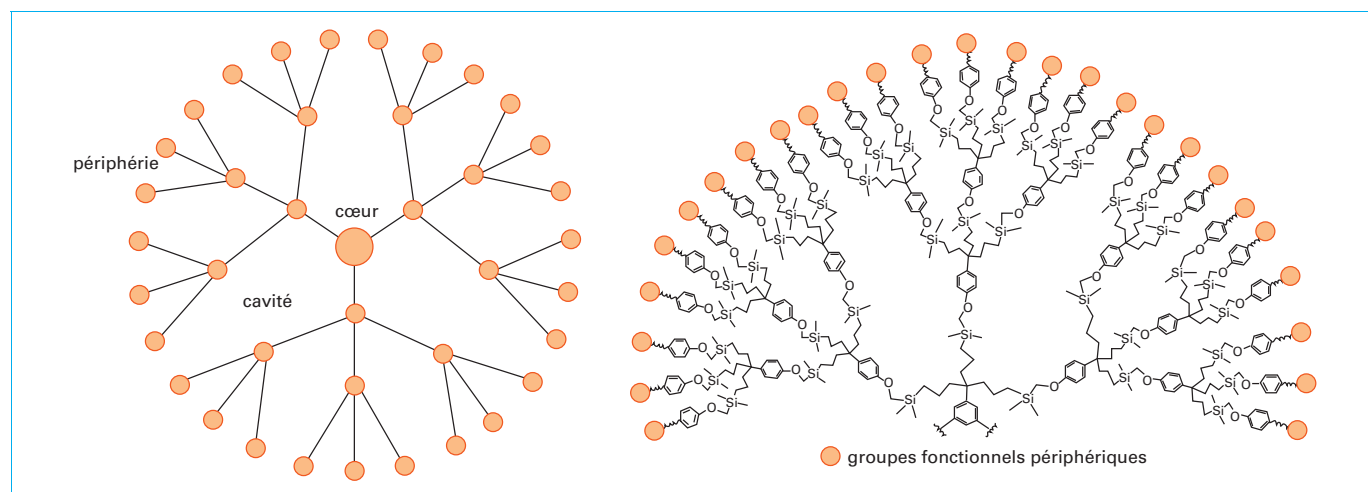


Figure 7 – Représentation schématique et structure d'un dendrimer

des dendrimères ne sera pas développée ici. Elle représente un vaste domaine d'investigations, avec des interfaces avec la chimie des polymères, la biologie, l'immunologie, la catalyse et les matériaux [34].

2.2 Récepteurs moléculaires autoassemblés

L'autoassemblage de plusieurs molécules « hôtes » présentant une structure concave peut conduire à la formation de *capsules moléculaires* de grande taille aux propriétés d'encapsulation fascinantes [35]. Parmi les principaux contributeurs aux nombreux travaux dans ce domaine, on peut citer à titre d'exemple les groupes de Atwood, de Reinhoudt et de Rebek qui ont développé des capsules moléculaires autoassemblées par liaisons-H dont certaines

ont été dénommées *double rosette* [36] [37], *tennis-ball* ou *softball* [38], en référence aux objets macroscopiques de forme ou de structure similaire (figure 8) [39] [40].

Cette stratégie a permis également de synthétiser des molécules cages autoassemblées à partir de blocs moléculaires munis de fonctions chimiques capables de former des *liaisons covalentes réversibles*. Cette approche a été illustrée au travers de plusieurs travaux qui ont conduit à l'obtention par exemple de récepteurs de type *cryptophane*, obtenus par formation de ponts disulfures [41] ou de liaisons imines [42]. Le design de ces capsules moléculaires nécessite souvent l'assistance d'un intermédiaire (ion ou molécule) dont le rôle est de *préorganiser* les différents constituants moléculaires de base afin de favoriser l'assemblage de la structure supramoléculaire escomptée en limitant la formation d'espèces polymériques. C'est ce qu'on appelle l'*effet template* ou *effet de matrice* [NM 221].

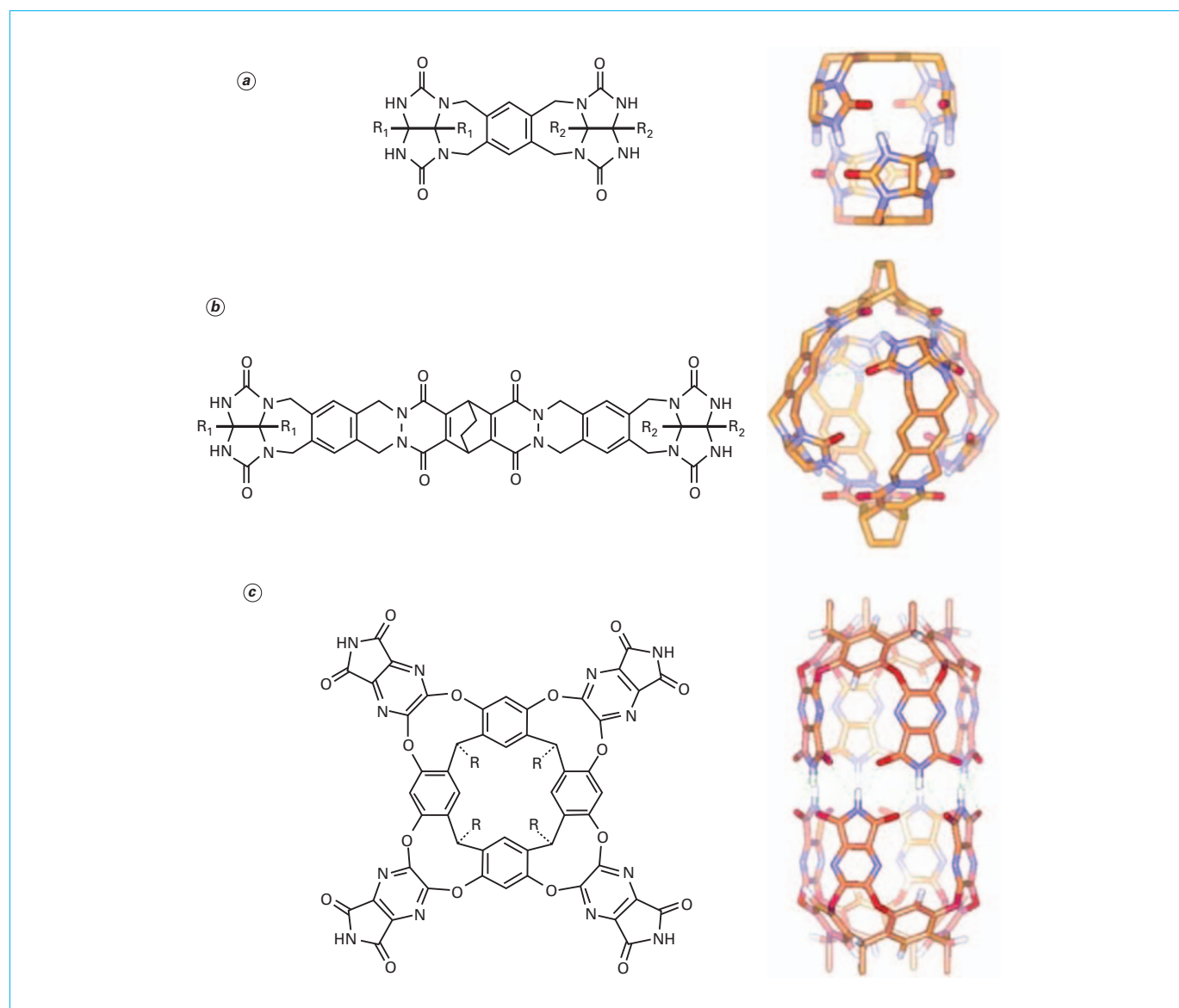


Figure 8 – Capsules autoassemblées de J. Rebek Jr. obtenues par dimérisation de l'élément de base représenté : (a) *tennis ball* ; (b) *softball* ; (c) capsule cylindrique (d'après J. Rebek, Jr. *et al.*) [43]

L'effet template, ou effet de matrice, est liée à l'action momentanée d'un composé (molécule ou ion), qui préorganise les réactifs précurseurs lors de la synthèse d'un récepteur moléculaire, pour rendre la réaction plus efficace. Cet effet « template » est utilisé pour la synthèse de récepteurs covalents comme les macrocycles ou les carcérands, ou de capsules moléculaires autoassemblées.

Des récepteurs synthétiques originaux ont été conçus sur une base d'oligoamides aromatiques appelés *foldamères* [44]. Ces oligomères se replient dans une conformation hélicoïdale par le biais de liaisons-H et interactions π - π pour donner des structures stables formant une nouvelle classe de containers moléculaires dont la cavité interne est modulable en fonction du nombre et de la structure des unités aromatiques (figure 9). La structure hélicoïdale de ces assemblages conduit à des capsules chirales qui ont été exploitées pour la complexation sélective de molécules chirales [45].

Des récepteurs supramoléculaires caractérisés par des cavités de très grande taille peuvent également être obtenus grâce à

l'assemblage de ligands organiques par des liaisons de coordination avec des métaux de transition [46]. Cette stratégie « inorganique » permet d'accéder à des structures tridimensionnelles polyédriques de dimensions finies comme des tétraèdres, cubes, octaèdres, dodécaèdres, etc. [47]. À titre d'exemple, le groupe de Fujita a développé une stratégie d'accès à des cages moléculaires par autoassemblage d'un simple ligand organique L avec du palladium(II) [48]. La cage géante de formule $Pd_{24}L_{48}$ adoptant la géométrie d'un rhombicuboctaèdre, représentée sur la figure 10, a ainsi été obtenue par autoassemblage de 24 ions métalliques et de 48 ligands L [49]. Très récemment, ce même groupe réalisait l'autoassemblage des 144 éléments du polyèdre de composition $Pd_{48}L_{96}$ [50]. En plus de leur aspect hautement esthétique, ces récepteurs supramoléculaires présentent des propriétés remarquables d'encapsulation et de stockage dues à leur structure poreuse et à leur cavité interne de très grande taille. Cette approche à l'interface de la chimie organique et de la chimie de coordination a permis également le développement de *polymères de coordination* [51], et d'assemblages metallo-organiques appelés MOF (*Metal Organic Framework*) caractérisés par des réseaux tridimensionnels complexes [52].

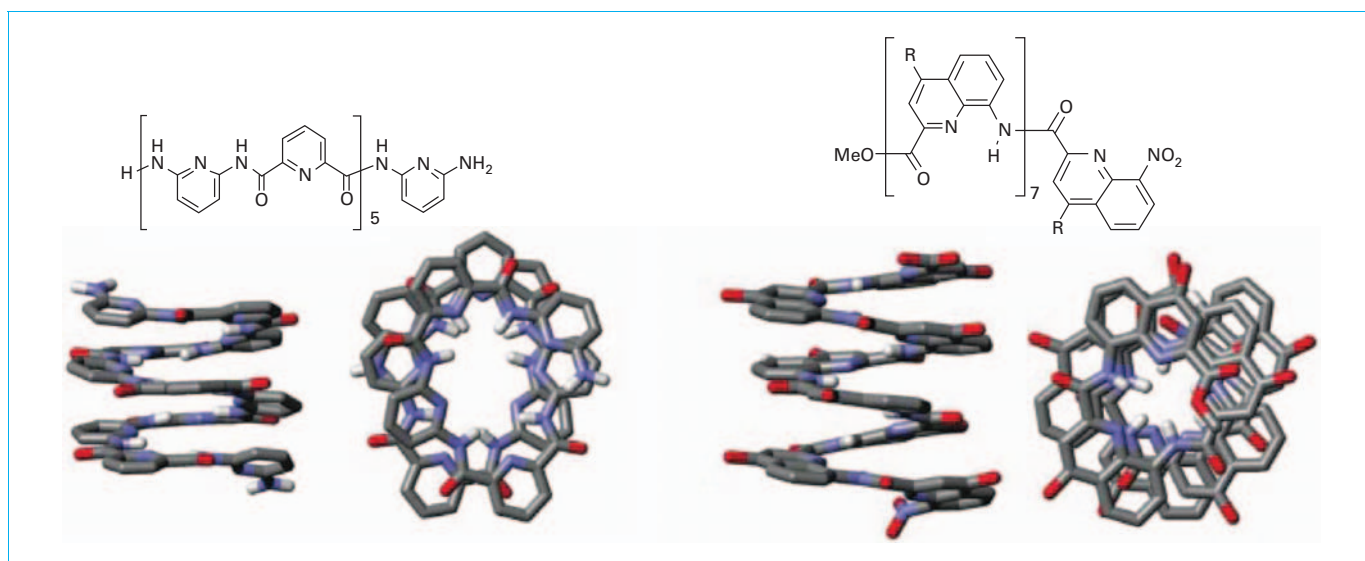


Figure 9 – Foldamères

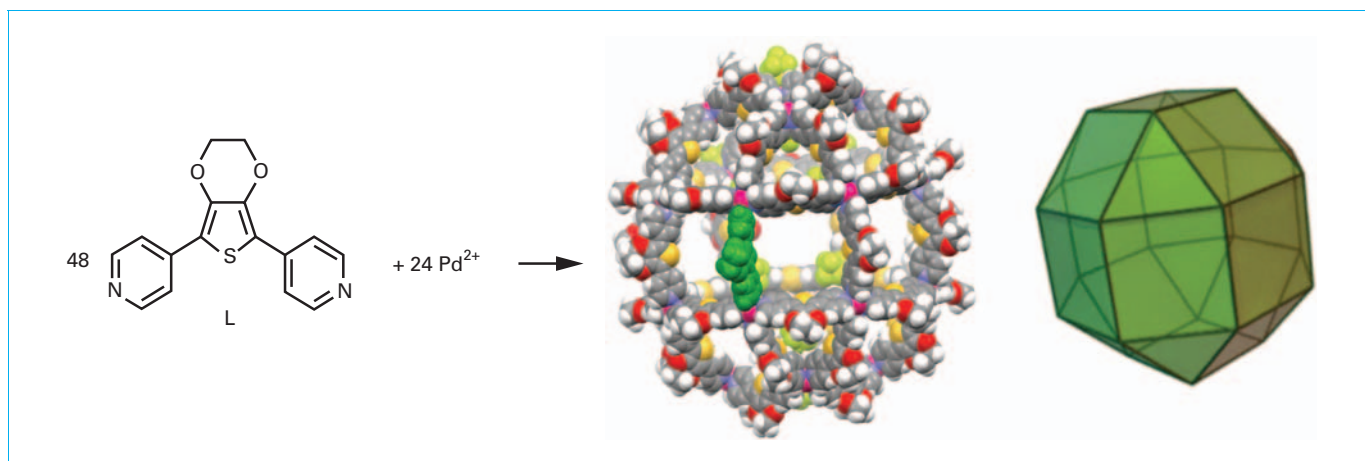


Figure 10 – Metallo-cage de Fujita de formule $Pd_{24}L_{48}$ (structure moléculaire et modèle du rhombicuboctaèdre ; en vert : un des 48 ligands L)

3. Les complexes hôte-invité et leurs développements

3.1 Reconnaissance ionique

La littérature sur la reconnaissance des ions est colossale. Elle concerne aussi bien les cations métalliques ou organiques, comme les ammoniums, que les substrats anioniques dont le rôle est primordial en chimie biologique où ils interviennent dans de nombreuses réactions enzymatiques. Dans le cadre de cet article, nous allons décrire quelques exemples types et donner les références à des contributions complémentaires d'intérêt.

3.1.1 Reconnaissance des cations métalliques

La reconnaissance de l'ion potassium par la nonactine [53], isolée dès 1955 [54], ou par la valinomycine [55], deux antibiotiques macrocycliques, a été démontrée depuis plusieurs décennies (figure 11). La valinomycine est capable de complexer les ions potassium à l'intérieur de la cavité macrocyclique obtenue par un réarrangement conformationnel des groupements C=O des amides et esters, et de les transporter au travers des membranes cellulaires [56]. Cette fonction de reconnaissance ionique se retrouve dans la famille des éther-couronnes. Ces macrocycles d'origine synthétique, caractérisés par des propriétés exceptionnelles de sélection et de transport des cations alcalins, ont été avec les cryptands à la base des développements fulgurants de la chimie hôte-invité à la fin des années soixante [29a]. Les données thermodynamiques rapportées ci-dessous montrent que la constante d'association est maximum lorsque la taille de la cavité macrocyclique est adaptée au rayon du cation. Ainsi l'éther-couronne 12C4 présente une grande affinité pour l'ion sodium alors que le macrocycle 18C6 est lui beaucoup plus adapté à la complexation du potassium.

Nota : les composés éther-couronnes sont dénommés en précisant le nombre total d'atomes et le nombre d'atomes d'oxygène constituant le macrocycle. Ainsi, 18C6 correspond au composé couronne (C) constitué de 18 atomes dont 6 atomes d'oxygène.

Encadré 2 – Complémentarité stérique

Sélectivité des éther-couronnes pour les cations alcalins en fonction du rayon ionique

cations	Constantes d'association ($\log K_a$)		
	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺
rayon ionique (Å)	0,70	0,97	1,33
12C4	< 0,5	1,73	0,86
15C4	1,21	3,42	3,38
18C6	< 0,5	4,32	6,15

La reconnaissance des cations ne se limite pas aux métaux alcalins. D'autres récepteurs peuvent être utilisés pour complexer les ions alcalino-terreux, des métaux de transition et apparentés d'intérêt biologique (Cu et Zn essentiellement) ou toxiques (Al, Tl, Pb, Hg). Ces études ont notamment trouvé des développements en chimie analytique, en biologie et en chimie environnementale. Par exemple, la reconnaissance sélective d'ions hautement toxiques comme le thallium ou de certains éléments radioactifs issus des effluents de l'industrie nucléaire par des récepteurs synthétiques présente un intérêt pour le développement de procédés de détection et d'extraction. On peut notamment citer la détection du thallium(I) par les cryptophanes [57], et l'extraction du césium ¹³⁷Cs par des dérivés des éther-couronnes et des calixarènes [58] [59] [60].

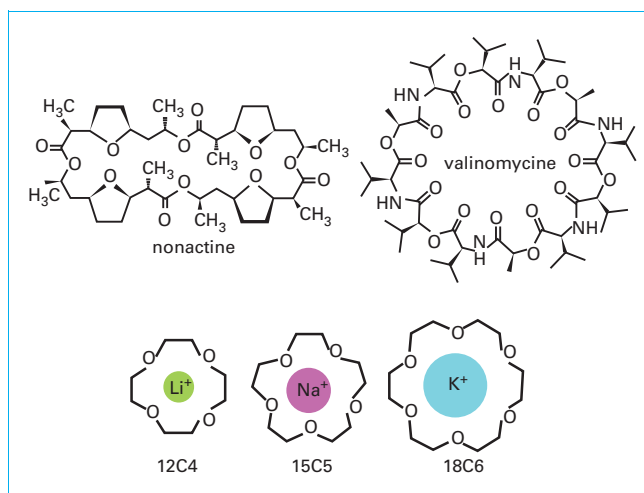


Figure 11 – Antibiotiques macrocycliques et complexes d'éther-couronnes

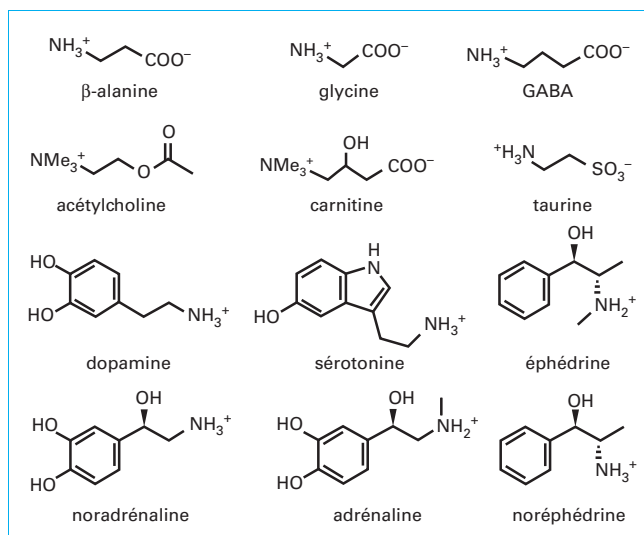


Figure 12 – Structures de quelques acides aminés et neurotransmetteurs

3.1.2 Reconnaissance des ions ammoniums

De nombreuses molécules bio-actives comportant des fonctions ammoniums à pH physiologique peuvent être reconnues par des récepteurs synthétiques. Ce sont par exemple les acides aminés (glycine, β-alanine, etc.) et les neurotransmetteurs comme les catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine, etc.), l'acide γ-aminobutyrique (GABA) ou l'acétylcholine (figure 12). Les neurotransmetteurs interviennent lors du transfert de l'information neuronale en se fixant sur des récepteurs membranaires spécifiques, l'interaction résultante ayant pour effet de stimuler d'importantes fonctions biologiques [61]. La communication neuronale est tributaire de ce processus de reconnaissance moléculaire qui se déroule au niveau de la fente synaptique, jonction entre deux neurones. Les implications biologiques et cliniques de ces phénomènes ont conduit à l'élaboration de récepteurs synthétiques pour pouvoir comprendre les mécanismes de reconnaissance au niveau moléculaire dans les systèmes biologiques. La conception de tels systèmes doit permettre de détecter, doser et transporter ces

molécules dont le rôle est crucial dans certaines pathologies comme les maladies de Parkinson et d'Alzheimer.

Les exemples de la figure 12 montrent que certaines molécules comme la dopamine ou l'adrénaline possèdent un cycle aromatique. La reconnaissance de tels substrats pourra donc être favorisée avec des récepteurs moléculaires aptes à créer des interactions π -cation, π - π et des liaisons-H. On peut citer les cas de la dopamine [62] [63] ou des dérivés de l'adrénaline [64] [65], pour lesquels des récepteurs de structures tripodes, macrocycliques ou en forme de cage, réunissent ces différents types d'interactions dans une cavité moléculaire hydrophobe (voir l'exemple de la figure 13).

3.1.3 Reconnaissance des espèces zwitterioniques

Certaines molécules comme la taurine ou la carnitine présentent une structure zwitterionique et sont reconnues efficacement par des récepteurs ditopiques possédant un site de reconnaissance pour la partie cationique et un site de reconnaissance pour la partie anionique. C'est le cas des récepteurs de type hémicryptophane dont la cavité moléculaire présente deux sites d'interactions complémentaires pour les fonctions ammoniums et anioniques. La taurine [66] et la carnitine [67] sont ainsi stabilisées au sein de ces récepteurs par des interactions π -cation entre les groupements ammoniums et les noyaux aromatiques de la molécule hôte, et des liaisons hydrogène N-H...O entre les hydrogènes amides et les atomes d'oxygène des groupements anioniques. La taurine est également stabilisée par des interactions π -anion entre son groupement SO_3^- et le cycle aromatique électro-déficient de la molécule hôte (figure 14).

La **polytoplicité** des récepteurs moléculaires correspond au nombre de sites de reconnaissance accessibles à une ou plusieurs entités données. Par exemple, un récepteur ditopique présentera deux motifs de reconnaissance identiques (homoditopique) ou différents (hétéroditopique).

3.1.4 Reconnaissance des substrats anioniques

La reconnaissance des anions par des récepteurs synthétiques s'est développée plus tardivement que celle des cations, mais est aujourd'hui un domaine de recherche en pleine expansion [68]. Les récepteurs spécifiques d'anions vont principalement être des polyammoniums macrocycliques ou macropolycycliques [69], des dérivés polypyrroliques [70], ou des composés comprenant des groupes guanidiniums ou d'autres systèmes chargés positivement comme des cations métalliques [71].

Un facteur important intervenant dans la reconnaissance des ions est leur forte énergie d'hydratation. Ce phénomène est

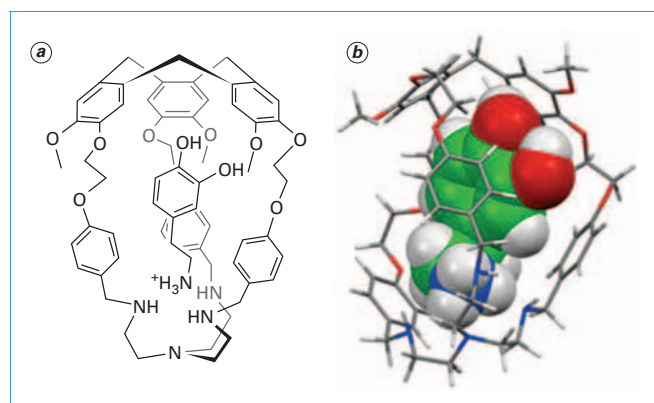


Figure 13 – Formule (a) et structure modélisée (b) du complexe de la dopamine avec un récepteur hémicryptophane [63]

particulièrement crucial pour la reconnaissance des anions en milieu aqueux par des récepteurs moléculaires car la détection et l'extraction des anions, de milieux pollués naturels ou industriels, seront de moindre efficacité. La reconnaissance et l'extraction sélectives des anions nécessitent donc des récepteurs moléculaires spécifiques capables d'une part de rompre les paires d'ions et d'autre part de surmonter l'énergie de solvation (hydratation) des substrats visés. De nombreux exemples ont été rapportés par le groupe de Sessler, qui a démontré l'efficacité de certains récepteurs dérivés du calix[4]pyrrole (figure 15a) dans la reconnaissance et l'extraction d'anions dans l'eau et en milieu organique. Nous donnons ici l'exemple de l'ion sulfate SO_4^{2-} , très important par son impact sur la santé et l'environnement, extrait d'un milieu aqueux par un récepteur tétrapyrrolique (figure 15b) [72].

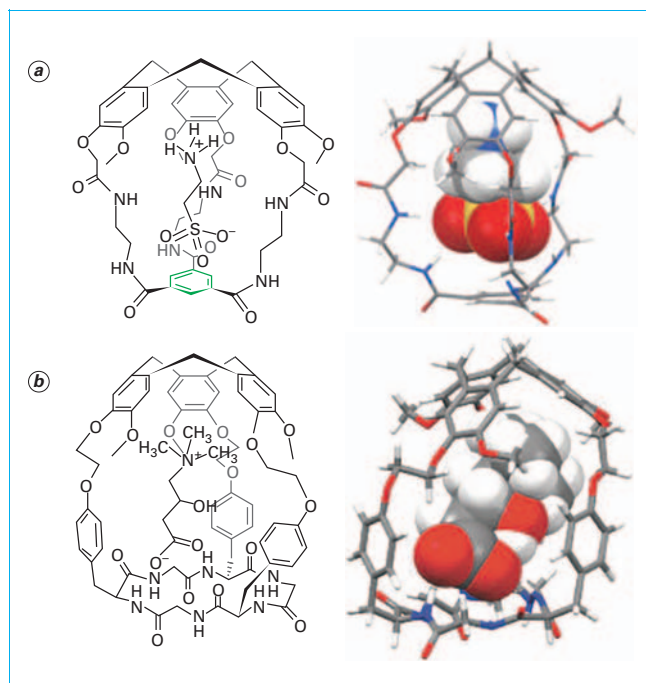


Figure 14 – Formules et structures modélisées des complexes de la taurine (a) et de la carnitine (b) avec des récepteurs hémicryptophanes (en vert le cycle aromatique électro-déficient)

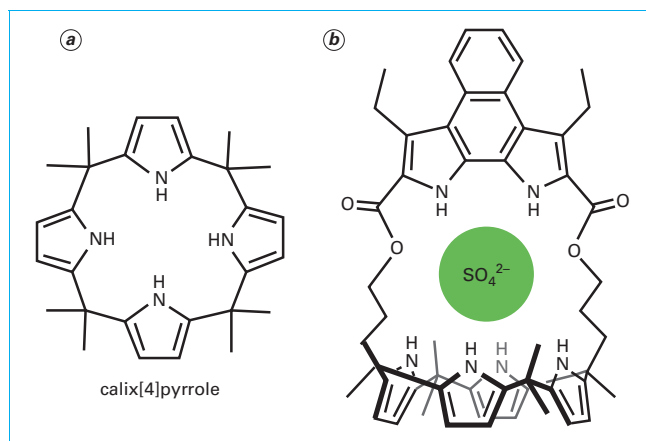


Figure 15 – a) Calix[4]pyrrole ; b) récepteur de l'ion sulfate construit sur une base calix[4]pyrrole

À l'image de la reconnaissance cationique, la reconnaissance des anions représente maintenant un domaine majeur de la chimie supramoléculaire, pour leur détection, leur extraction sélective, leur transport au travers des membranes cellulaires, ou encore leurs applications en organocatalyse [73] [74].

3.1.5 Reconnaissance des paires d'ions

Beaucoup de récepteurs de substrats ioniques sont des entités neutres, solubles en milieu organique, et le rôle du contre-ion dans le processus de reconnaissance est critique. En effet, en milieu de faible constante diélectrique, ion et contre-ion sont fortement associés et la rupture de la paire d'ion est énergétiquement défavorable. Aussi, la conception de récepteurs moléculaires capables de reconnaître les paires d'ions a été envisagée comme une alternative [75].

Une des stratégies les plus utilisées consiste à réunir au sein de la même molécule hôte les sites de complexation spécifiques à l'espèce cationique et à l'espèce anionique (figure 16). L'incorporation des deux espèces chargées au sein d'un même récepteur bénéficie en effet des effets de coopérativité (effet allostérique) et des forces attractives d'origine électrostatique très importantes entre le cation et l'anion encapsulés [76]. Comme vu sur la figure 16, la structure des molécules hôtes est cruciale car elle va conditionner l'arrangement de la paire d'ion dans le récepteur. Ainsi, on pourra observer une paire d'ions en contact ou une paire d'ion dissociée. Par exemple, les complexes **A** et **B** de la figure 16 montrent comment la paire Cs^+F^- est localisée dans les récepteurs calix[4]pyrrole-calix[4]arene respectivement avec ou sans substituant de type ether-couronne. Dans le complexe **D**, le cation ammonium interagit avec l'unité cyclotrivrétrarylène et l'anion chlorure est stabilisé dans la cavité moléculaire par des liaisons-H avec les groupements amides du récepteur.

L'effet allostérique correspond à un changement conformationnel lors de la complexation d'une entité par un récepteur, qui en modifiant la structure de ce dernier modifie sa capacité à reconnaître une seconde entité. L'effet allostérique fait référence aux enzymes qui peuvent posséder plusieurs sites de reconnaissance. Le changement structural lors de la complexation d'une première molécule active ou non le second site de reconnaissance et se traduit par une modification de l'activité enzymatique [78].

Le terme **coopérativité** est utilisé pour décrire les interactions existant entre les différents sites de reconnaissance d'un même récepteur. La **coopérativité** est dite **positive** lorsque la

complexation d'un premier substrat sur un premier site de reconnaissance augmente l'affinité du récepteur pour un second substrat identique (coopérativité **homotrope**) ou différent (coopérativité **hétérotrope**). Inversement la **coopérativité** est dite **négative** lorsque la première complexation désactive la seconde.

3.2 Reconnaissance de molécules neutres

La nécessité de détecter certains petits hydrocarbures, des solvants halogénés et plus généralement certaines substances ayant un impact environnemental (polluants, gaz à effet de serre : CO_2 , CH_4 , NO_2) ou sanitaire (pesticides, drogues, molécules toxiques, armes chimiques) [79], a beaucoup contribué à la recherche de récepteurs adaptés à ces substrats. Par ailleurs, la reconnaissance de molécules neutres d'intérêt biologique comme les sucres, les lipides ou certaines substances à propriétés thérapeutiques, a également été étudiée pour mimer certains processus du vivant et apporter des solutions à des problèmes de santé via des techniques d'imagerie ou de vectorisation de médicaments par exemple. Comme pour la reconnaissance des ions, la littérature sur le sujet est colossale. L'objectif sera ici de donner une vision assez générale des problématiques sous-jacentes et des applications qui en découlent.

3.2.1 La détection du méthane, une molécule fuge

La conception de capteurs chimiques des substrats gazeux a été développée ces dernières années car il existe une réelle demande pour la détection d'espèces volatiles comme le monoxyde de carbone CO , le dioxyde de carbone CO_2 ou l'ammoniac NH_3 [R 420], [R 2 391] [80]. L'approche supramoléculaire pour l'élaboration de tels capteurs permet d'améliorer de manière considérable la sélectivité de l'analyse. Par exemple, la molécule de méthane CH_4 , un gaz à effet de serre qui contribue au réchauffement climatique, est difficilement détectable. Sa reconnaissance par des cages moléculaires permet de détecter et de mesurer sa concentration dans différents environnements. La cavité sphérique hydrophobe des cryptophanes est particulièrement adaptée pour la complexation de ce substrat (figure 17).

De nombreuses études visent à utiliser ces capteurs soit pour des dispositifs de sécurité domestique ou industrielle, soit pour des applications environnementales [81] [82]. Des capteurs à base

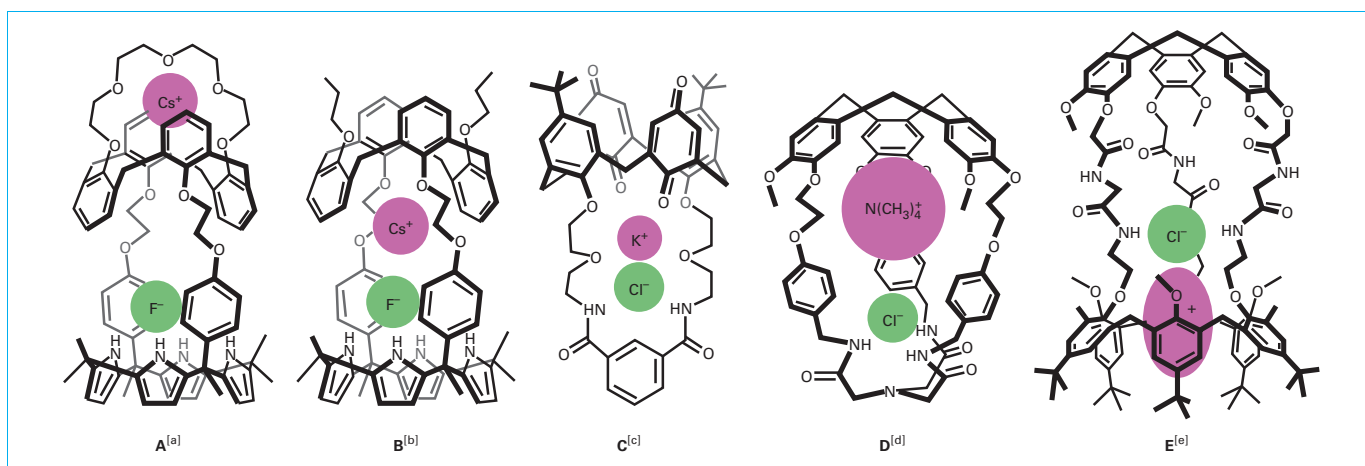


Figure 16 – Récepteurs ditopiques de paires d'ions (le cation du complexe E est $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_3^+$ ou $\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_3^+$) [77]

de fibres optiques utilisant la spectroscopie infrarouge en ondes évanescentes ont été développés [83]. Les fibres sont recouvertes d'un polymère incorporant des molécules de cryptophane, dont l'indice de réfraction est modifié lors de l'inclusion de méthane dans la couche polymérique [84]. Des techniques optiques similaires [85], ou des techniques optoélectroniques combinant cristaux photoniques et cryptophanes ont également été développées [86] [87]. Pour terminer, nous pouvons aussi signaler l'utilisation des cryptophanes dans des capteurs à ondes acoustiques de surface (SAW, *Surface Acoustic Wave*) [88], et des dispositifs utilisant la résonance plasmon de surface (SPR, *Surface Plasmon Resonance*) qui ont conduit également à de bons résultats [89].

3.2.2 Reconnaissance du xénon et conception de bio-sondes pour l'imagerie

La littérature rapporte de nombreux résultats sur la reconnaissance de molécules gazeuses par des récepteurs moléculaires de type cyclodextrines, calixarènes, carcérandes, etc. [90]. Notre second exemple concerne le xénon (Xe), gaz monoatomique de la série des gaz rares, appelés aussi gaz nobles ou gaz inertes, qui présente une forte affinité pour les cavités hydrophobes [91]. L'intérêt porté au xénon en chimie supramoléculaire repose sur les trois propriétés que sont l'existence d'un spin nucléaire $s = 1/2$ pour le noyau de l'isotope ^{129}Xe d'abondance naturelle 26,4 %, sa biocompatibilité et son inertie chimique. Le ^{129}Xe est donc observable par résonance magnétique nucléaire (RMN), et il est possible, par pompage optique, de produire du xénon hyperpolarisé qui lui confère une sensibilité accrue en RMN. Ces propriétés ont conduit à concevoir des associations supramoléculaires xénon-récepteur comme nouveaux agents de contraste pour l'IRM (*imagerie par résonance magnétique*) et leurs applications en imagerie moléculaire [92] [93] [94].

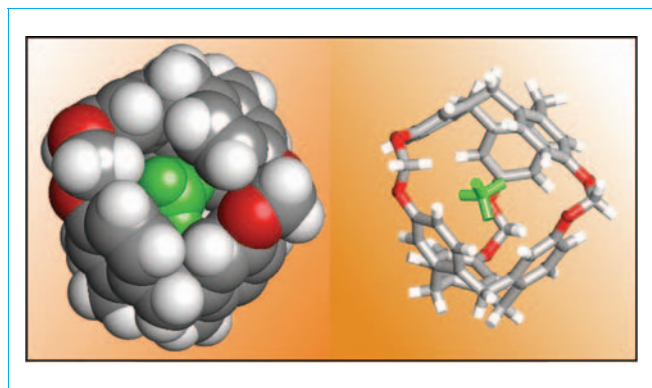


Figure 17 – Structures moléculaires modélisées d'un complexe CH_4 @cryptophane

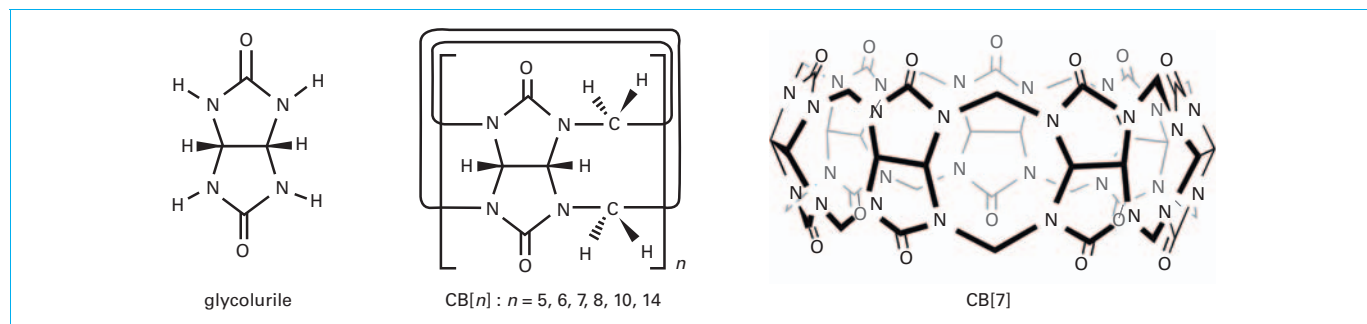


Figure 18 – Structure des cucurbituriles

Nota : nous distinguerons en IRM l'imagerie anatomique qui concerne les examens cliniques restituant des vues 2D ou 3D de tout ou partie du corps (c'est l'examen IRM classique en milieu hospitalier), de l'imagerie fonctionnelle qui concerne les processus moléculaires à l'origine d'évènements biologiques et utilise à cette fin des bio-marqueurs ou des bio-sondes.

La chimie supramoléculaire du xénon trouve son intérêt dans deux domaines. 1) L'exploration des surfaces et cavités moléculaires via des processus d'adsorption dans des matériaux organiques ou inorganiques. Il a également été utilisé pour étudier la structure des protéines et identifier les cavités et sites actifs, acteurs des processus catalytiques impliquant ces macromolécules [95]. 2) La conception de bio-sondes pour l'IRM. Plusieurs types de récepteurs moléculaires ont été utilisés pour capturer l'atome de xénon dans des cavités moléculaires hydrophobes (capsule *tennis-ball*, hemicarcerand, α -cyclodextrine), mais ce sont surtout les cucurbituriles (figure 18) [96] [97], et les cryptophanes, [29d-e] qui forment les complexes les plus stables avec le xénon.

Les **cucurbituriles** $\text{CB}[n]$ sont des molécules macrocycliques composées de n unités glycolurilique formant une cavité hydrophobe [98]. Leur dénomination provient de leur forme rappelant celle d'une citrouille (cucurbitacée).

Le concept de bio-sonde à base de xénon hyperpolarisé a été illustré dès 2001 par les équipes de Pines et Schultz [99]. Une bio-sonde est une molécule hôte du xénon porteuse de fonctions chimiques permettant de reconnaître une cible biologique d'intérêt. L'exemple rapporté en 2001 consiste en un complexe xénon@cryptophane muni d'un site de reconnaissance (la *biotine*) spécifique pour une cible biologique (la protéine *avidine*) (figure 19). La fréquence de résonance du noyau ^{129}Xe étant très sensible à son environnement, les analyses RMN permettent de préciser la localisation de la bio-sonde dans un milieu biologique complexe.

Les cryptophanes fonctionnalisés constituent ainsi des récepteurs moléculaires performants et permettent l'utilisation du xénon dans des environnements variés pour des applications diverses. On peut citer comme exemples la détection de l'ion Zn^{2+} [100], ou l'imagerie par RMN du xénon de cellules cancéreuses [101].

3.2.3 Reconnaissance des molécules aromatiques : détection des BTEX

Les hydrocarbures aromatiques sont des molécules neutres souvent toxiques et suspectées d'être cancérogènes (figure 20). Le benzène et le benzo[a]pyrène sont des agents cancérogènes avérés, classés dans la *catégorie 1* par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) [102]. La détection des hydrocarbures aromatiques atmosphériques benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes, communément appelés BTEX, reste un problème difficile car ils sont très souvent dispersés sous forme de traces parmi d'autres hydrocarbures ou autres polluants atmosphériques. La plupart des approches développées pour détecter ces composés reposent sur

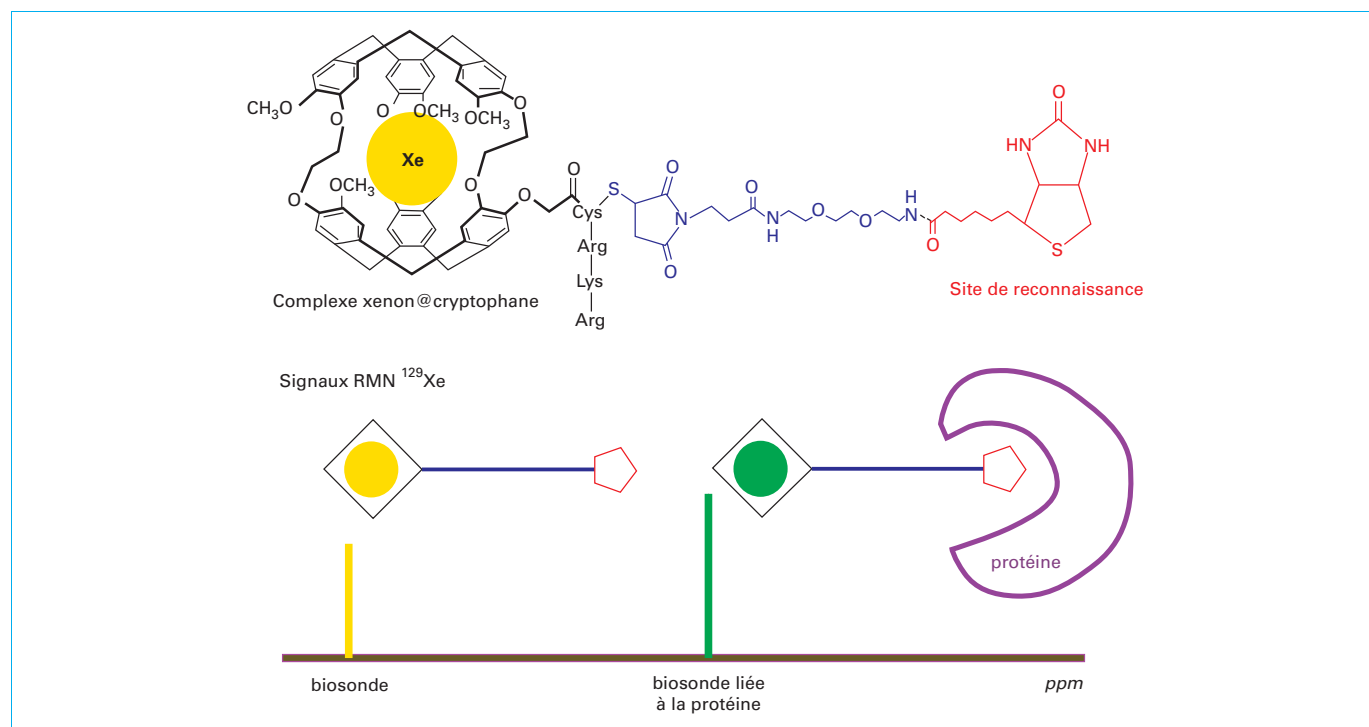


Figure 19 – Bio-sonde de Pines et Schultz : structure et représentation schématique du spectre RMN ^{129}Xe

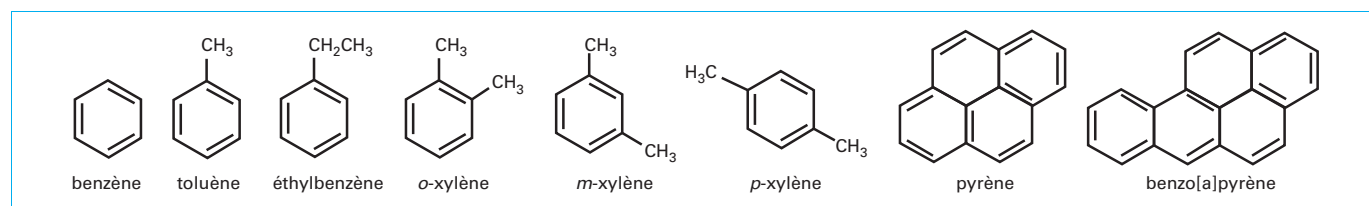


Figure 20 – Molécules aromatiques reconnues toxiques et/ou cancérogènes

des méthodes spectroscopiques, chromatographiques ou de spectrométrie de masse [103].

Les récepteurs moléculaires de type cavitand (figure 6) présentent des propriétés de complexation sélectives vis-à-vis des BTEX même à faibles concentrations, grâce à des interactions de type π - π et π -H-C entre le substrat et la cavité aromatique du récepteur. Le groupe de Dalcanele a ainsi conçu un dispositif construit sur la base de récepteurs moléculaires spécifiques déposés sur des fibres de polydiméthylsiloxane (PDMS) [104]. Les propriétés d'extraction des substrats à l'interface gaz-solide sont suivies par chromatographie et spectrométrie de masse et ont été testées en milieu urbain réel (figure 21) [105].

3.3 Reconnaissance chirale

La chiralité est la propriété d'un objet de ne pas être superposable à son image dans un miroir. C'est l'exemple bien connu de la main droite et de la main gauche, et c'est également la découverte par Pasteur en 1848 des deux formes énantiomorphes de l'acide tartrique (figure 22) [106]. De nombreux récepteurs biologiques sont chiraux et leur interaction avec des substrats chiraux peut conduire à la formation d'assemblages diastéréoisomères dont les propriétés seront différentes.

La reconnaissance chirale constitue un des plus importants défis dans le domaine de la chimie hôte-invité. Elle est au cœur de nombreuses problématiques en biologie, en pharmacologie ou en catalyse, pour n'en citer que quelques unes. À cette fin, des molécules cages ou des capsules auto-assemblées, qui présentent intrinsèquement un environnement chiral, ont été synthétisées [41] [107] [108]. Ces dernières sont obtenues soit par l'introduction d'éléments stéréogènes, soit en exploitant la chiralité inhérente due à la structure concave de certaines molécules hôtes. Ce dernier cas est souvent rencontré avec les récepteurs présentant une cavité moléculaire comme les cryptophanes ou les calixarènes (figure 23) [109] [110].

3.3.1 Reconnaissance de petites molécules chirales

Les phénomènes de reconnaissance chirale sont courants dans le domaine de la biologie moléculaire des systèmes vivants. Des récepteurs olfactifs spécifiques de nature protéinique sont par exemple capables de discriminer les deux énantiomères du limonène (l'un sent l'orange (*R*) l'autre le citron (*S*)), ou de la carvone (odeur de menthe (*R*), ou de cumin (*S*), figure 24) [111] [112].

Les premiers exemples de reconnaissance chirale par des récepteurs synthétiques ont été rapportés par Cram au début des années 1980. Des composés macrocycliques incorporant des éléments

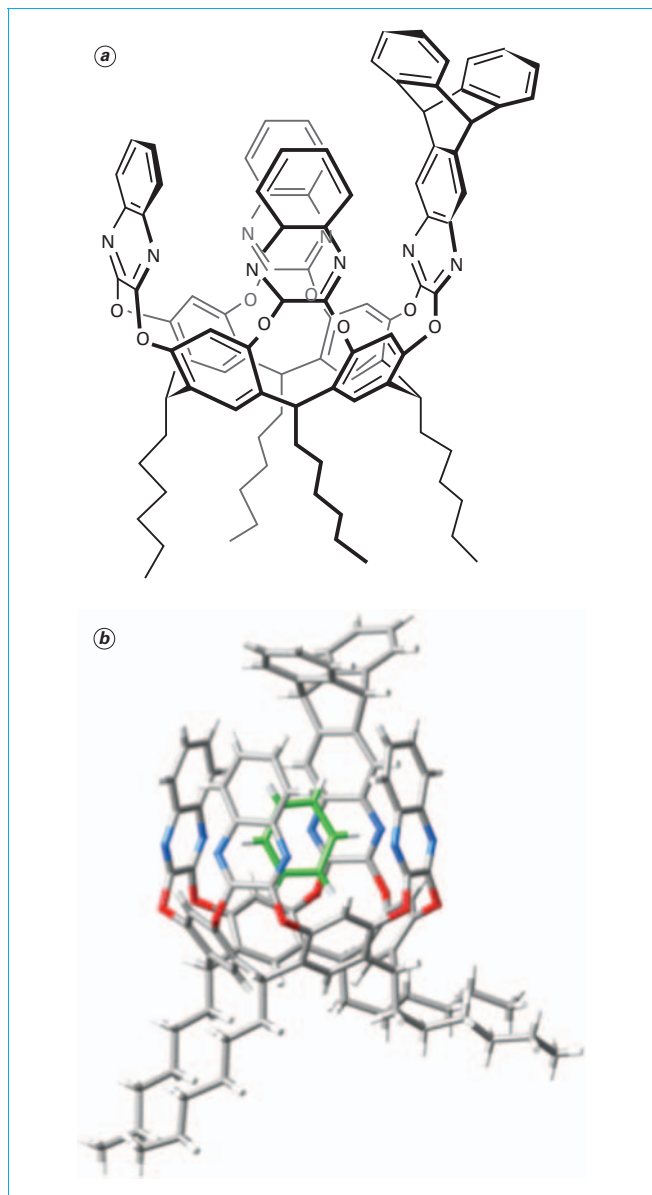


Figure 21 – Structure du complexe benzène@cavitand. a) Représentation du récepteur ; b) structure du complexe obtenu par diffraction des rayons-X (en vert la molécule de benzène encapsulée)

stéréogènes *binaphtols* (figure 23a) ont été utilisés pour différencier les formes *D* et *L* de certains amino-acides [113]. La reconnaissance de CHFCIBr, l'une des plus petites molécules organiques chirales, par le *cryptophane-C* spécialement conçu par le groupe de Collet en 1985 pour différencier les deux énantiomères de CHFCIBr, a permis de mettre en évidence l'inclusion énantiosélective du substrat au sein de la cavité du récepteur (figure 25) [114]. La différenciation chirale à l'aide de récepteurs synthétiques énantio-purs a donné lieu par la suite à de très nombreux travaux [107].

Au point 3.1.2, a été présentée la reconnaissance des neurotransmetteurs comme l'adrénaline ou l'éphédrine. Beaucoup de ces substrats sont chiraux et leur reconnaissance énantiosélective par des récepteurs énantio-purs a été rapportée [115].

3.3.2 Reconnaissance des saccharides

La reconnaissance des saccharides, aussi dénommés sucres ou carbohydrates, par les protéines intervient dans de nombreux phénomènes biologiques d'importance comme la reconnaissance intercellulaire ou le développement de tumeurs métastatiques [116]. Des récepteurs biomimétiques des carbohydrates ont été conçus pour mimer ces activités biologiques, mais peu prennent en compte la diversité structurale et la chiralité de ces substrats [117]. La reconnaissance sélective du glucose, mannose, fructose ou galactose nécessite des récepteurs spécifiques prenant en compte leurs différentes configurations (figure 26). Dans les systèmes vivants, les lectines sont des protéines, récepteurs spécifiques des saccharides. Le design de lectines artificielles est donc un challenge pour le chimiste et le biologiste, pour la compréhension des

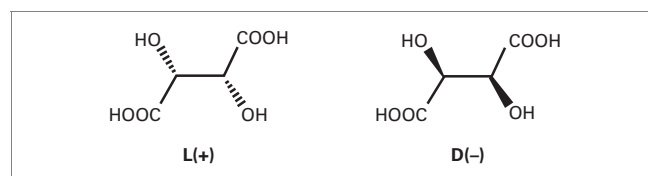


Figure 22 – Structure des deux énantiomères de l'acide tartrique

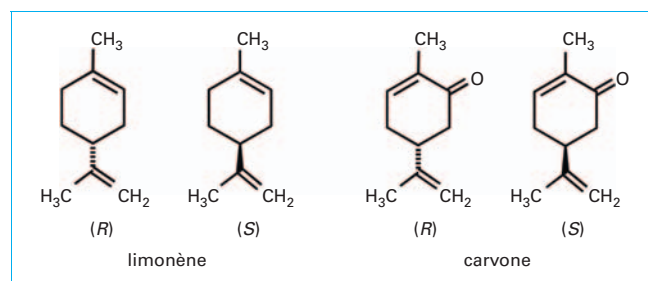


Figure 24 – Les énantiomères du limonène et de la carvone

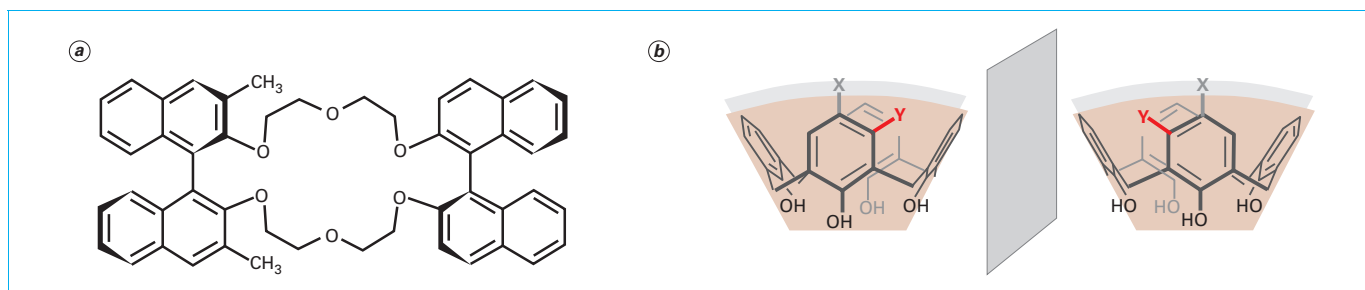


Figure 23 – (a) Éther-couronne chiral comprenant deux éléments stéréogènes binaphtols. (b) Chiralité inhérente des calixarènes

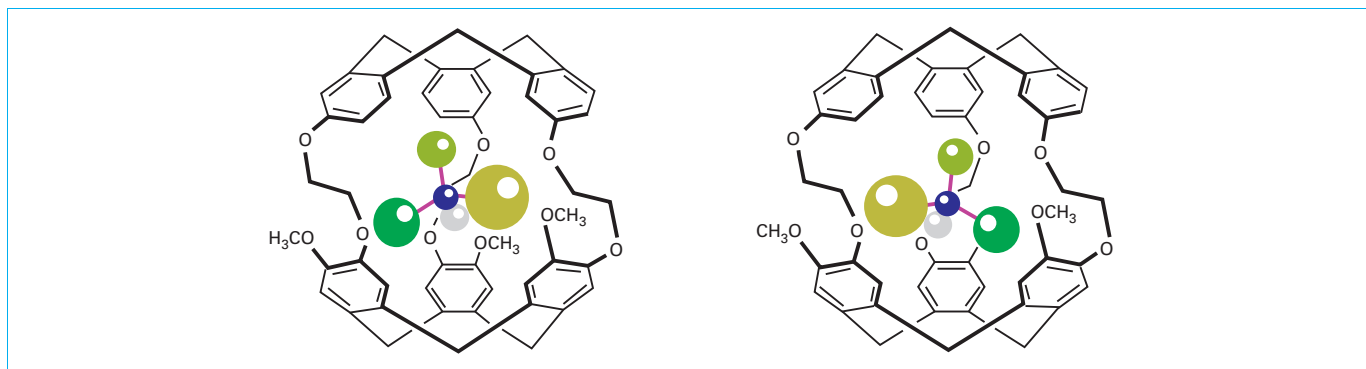
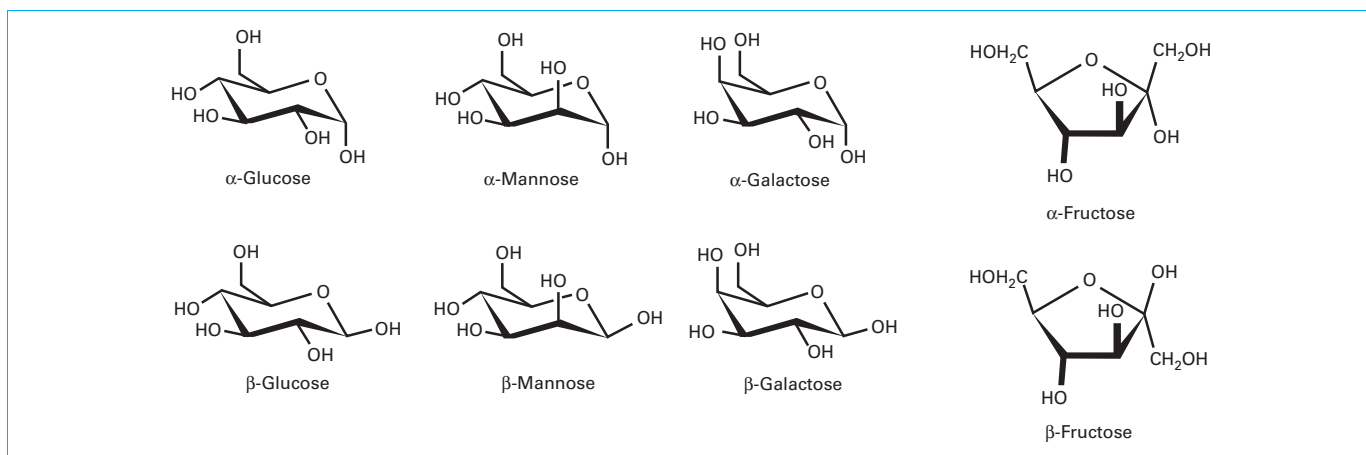
Figure 25 – Deux formes diastéréoisomériques des complexes (\pm) -CHFCIBr@ (\pm) -cryptophane-C

Figure 26 – Structures et configurations de saccharides

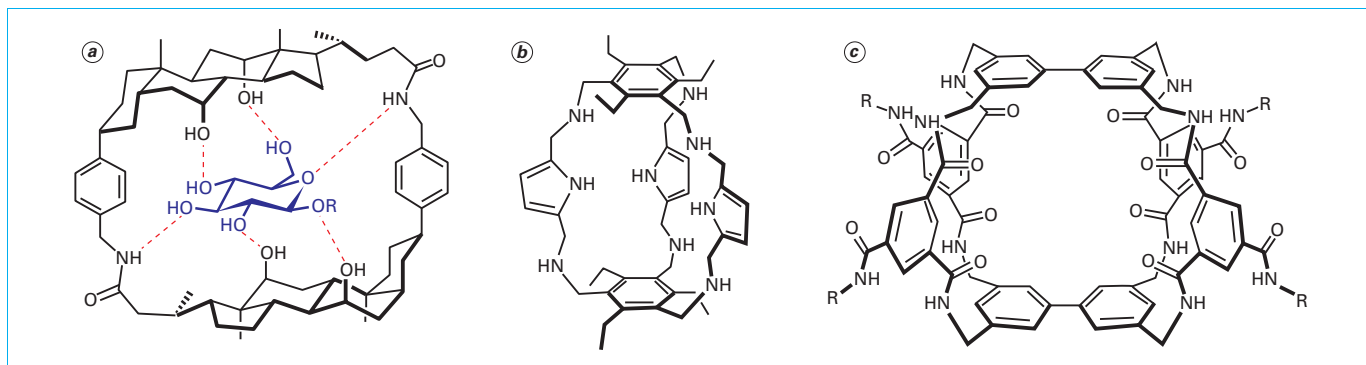


Figure 27 – Récepteurs des saccharides. L'exemple a) montre le positionnement du saccharide dans la cavité moléculaire [121]

phénomènes biologiques impliquant les saccharides et pour des applications à but thérapeutique [118].

Trois exemples de lectines artificielles sont présentés figure 27 [119]. Les saccharides présentent de nombreux groupements hydroxyles et leurs structures sont souvent proches, ne se différenciant parfois que par la configuration d'un atome de carbone. Aussi, les récepteurs synthétiques doivent être très sélectifs et présenter des sites complémentaires permettant la formation de liaisons-H avec les groupes hydroxyles. Des récepteurs contenant des noyaux aromatiques possédant une cavité hydrophobe peuvent également interagir avec les faces apolaires du

saccharide via des interactions $\text{CH}\cdots\pi$ [120]. C'est par exemple le cas du récepteur tris-pyrrolique de la figure 27b qui reconnaît spécifiquement les dérivés du β -glucose. Beaucoup de ces récepteurs sont uniquement solubles en milieu organique. D'autres systèmes ont donc été conçus pour reconnaître les saccharides en milieu aqueux par exemple en ajoutant à la structure des substituants R porteurs de fonctions carboxylates (figure 27c). Outre les composés dérivés des récepteurs présentés ci-dessus, des hémicryptophanes énantiopurs possédant une chiralité inhérente ont été utilisés avec succès pour la reconnaissance énantiosélective de saccharides [107].

3.3.3 La chromatographie chirale, un exemple d'application de la reconnaissance chirale

Obtenir des molécules énantiomériquement pures est d'une importance capitale pour l'industrie pharmaceutique ou l'agrochimie [P3340], mais également en vue d'applications par exemple en optique physique [122], ou pour la conception de matériaux intelligents [123].

Nota : l'industrie pharmaceutique doit répondre à certaines directives réglementaires concernant les propriétés pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques des médicaments sous leurs formes racémiques et/ou énantiopures avant leur mise sur le marché. Ceci a nécessité le développement de techniques séparatives et d'analyses performantes. Dans cet article, nous nous limiterons à la chromatographie sur phase chirale où interviennent différents mécanismes de reconnaissance moléculaire.

La synthèse asymétrique est une méthode performante pour la production de composés optiquement purs, mais la chimie supramoléculaire apporte d'autres solutions pour le dédoublement de racémiques et pour la caractérisation des énantiomères. La séparation de deux énantiomères G et G^* par chromatographie en phase gazeuse (CPG), liquide (CPL, HPLC) ou supercritique (CPS), ou par électrophorèse capillaire, peut être réalisée grâce à la formation de complexes diastéréoisomères labiles, entre G et G^* et une phase stationnaire chirale contenant des molécules hôtes H homochirales. Le passage du mélange d'énantiomères sur ce support chirale va conduire à la formation de complexes hôte-invité entre les récepteurs énantiopurs de la phase stationnaire et chacun des énantiomères G et G^* . La sélectivité de la séparation chirale est liée à la différence de stabilité des complexes $G@H$ et $G^*@H$, et peut être exacerbée par un design subtil du récepteur, appelé sélecteur chirale. Les cyclodextrines, qui sont des molécules cages d'origine naturelle, ont été largement utilisées pour la séparation d'énantiomères par chromatographie en phase gazeuse, liquide ou supercritique [124] [125]. D'autres sélecteurs chiraux comme les éther-couronnes, les polymères naturels comme les polysaccharides, ou synthétiques comme les polyméthacrylates, polyamides, etc. se sont aussi révélés très efficaces dans ces procédés de séparation [P 1 470] [126] [127].

Les sélecteurs chiraux peuvent être ajoutés à la phase mobile, une technique souvent utilisée en CPL, ou liés chimiquement à un support polysiloxane utilisé comme phase stationnaire. Un exemple de phase stationnaire où le sélecteur chirale est une β -cyclodextrine fonctionnalisée est présenté figure 28. La molécule hôte est greffée sur un support polysiloxane via un lien alkyl en C₁₁ qui constitue la phase stationnaire chirale pour des séparations en CPG [128].

Les phases cyclodextrines sont également très utilisées en HPLC chirale [129]. Suivant la composition et la structure des analytes, on distingue deux mécanismes possibles de rétention qui dépendent du mode d'éluion : 1) le mode polaire organique où les interactions avec la surface du sélecteur via des liaisons-H sont prépondérantes, et 2) le mode phase inverse qui fait intervenir un mécanisme d'inclusion dans la cavité de la cyclodextrine (figure 29) [130]. De nombreux exemples de séparation chirale sont donnés dans les références citées dans cette section.

3.4 Catalyse supramoléculaire

L'acte catalytique implique une interaction supramoléculaire entre réactifs et catalyseur pour former un complexe activé. Ici, sont considérés uniquement les cas où les interactions supramoléculaires ne sont pas à l'origine de la réaction catalytique [131], en d'autres termes des réactions se faisant dans l'espace confiné d'une cavité moléculaire ou d'un assemblage supramoléculaire. La catalyse supramoléculaire ainsi définie trouve sa source dans les réactions enzymatiques où l'environnement confiné induit une exacerbation de l'activité et de la sélectivité. Ces améliorations sont attribuables à plusieurs facteurs comme la protection et la stabilité des sites catalytiques endohédraux, et la désolvatation du substrat encapsulé dans la cavité moléculaire. En espace confiné, la préorganisation structurale peut imposer également une

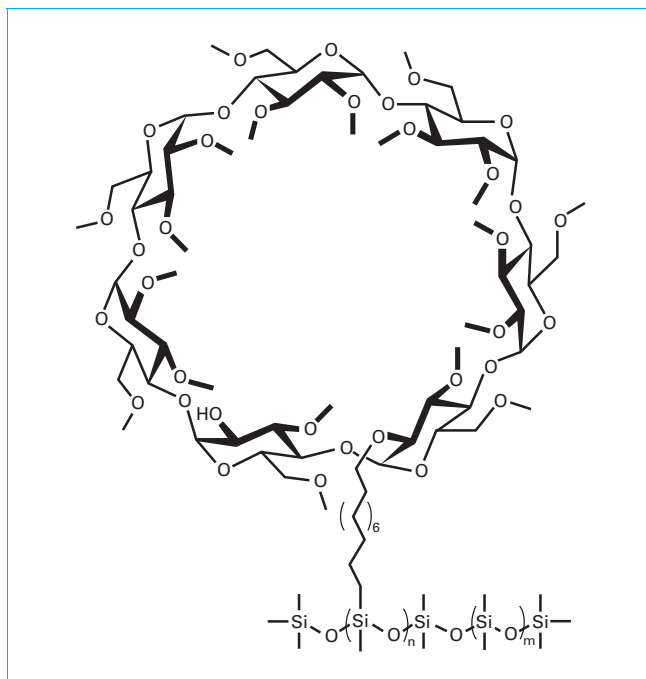


Figure 28 – Exemple de phase stationnaire chirale : Chirasil- β -Dex-C₁₁

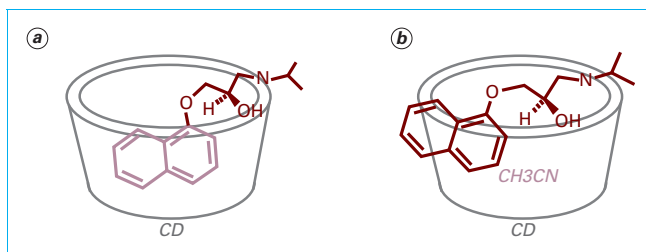


Figure 29 – Représentations schématiques des interactions entre un substrat et une cyclodextrine (CD). a) Mode *phase inverse* : inclusion de la partie hydrophobe du substrat ; b) mode *polaire organique* : l'éluant (ici l'acétonitrile) occupe la cavité et le substrat interagit avec la face externe et les groupes polaires de la CD

orientation et une conformation privilégiées des entités réactives à proximité des sites actifs [132]. L'espace confiné de cavités moléculaires auto-assemblées a été utilisé pour engendrer des réactions souvent difficiles, voire impossibles, dans des conditions usuelles [133]. On parle alors de réacteurs moléculaires, ou nano-réacteurs, au sein desquels des cycloadditions ou des réactions photochimiques ont pu être réalisées [134].

Nous rapporterons ici quelques exemples représentatifs de catalyse endohédrale utilisant des nano-réacteurs moléculaires. Une capsule cylindrique auto-assemblée a été utilisée pour catalyser une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne et un azoture organique (figure 30). L'encapsulation des deux réactifs accroît la vitesse initiale de réaction et augmente sensiblement la régiosélectivité conduisant à un seul isomère [135].

Les *cages supramoléculaires de coordination* obtenues par assemblage d'ions métalliques et de ligands (voir § 2.2) capables d'encapsuler des substrats organiques, constituent également des systèmes catalytiques performants [136]. Ainsi des structures octaédriques ou pyramidales à base carrée ont été construites par coordination de quatre ligands A ou B de la figure 31 avec six ions

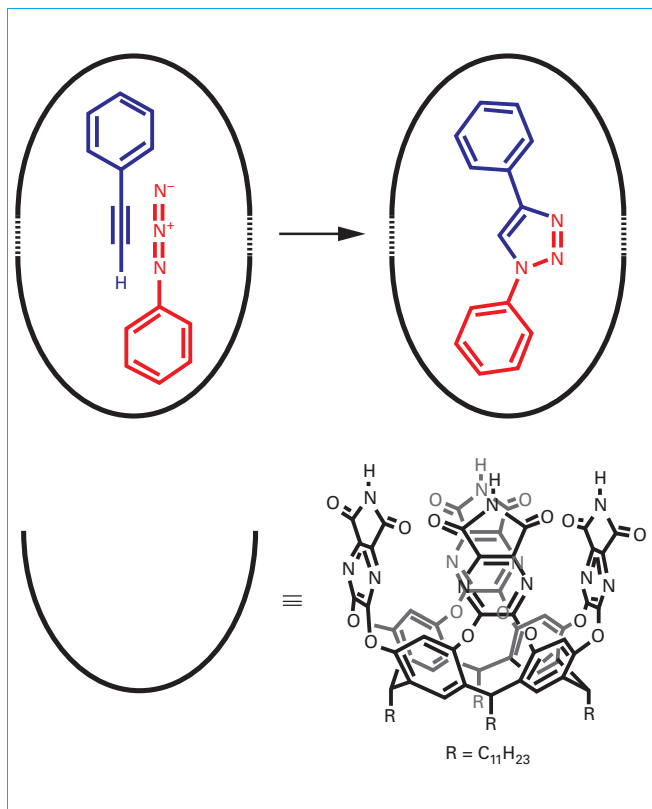


Figure 30 – Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire dans l'espace confiné d'une capsule auto-assemblée

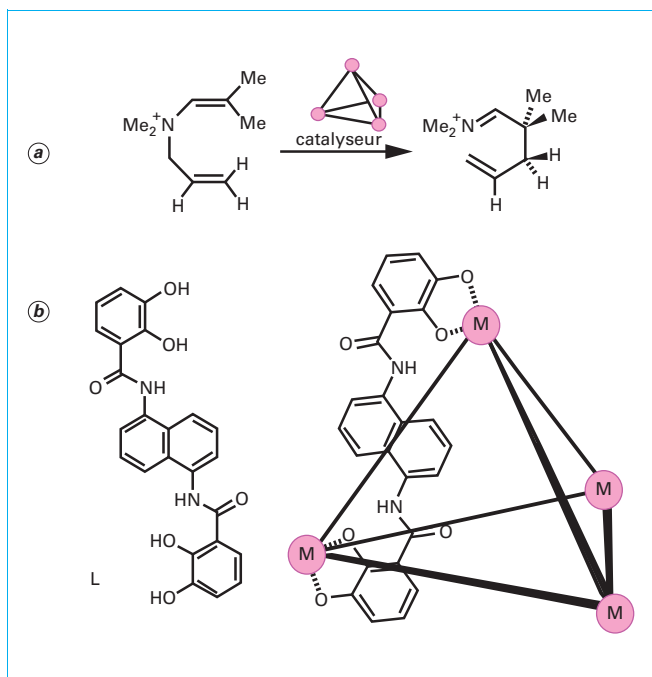


Figure 32 – a) La réaction d'aza-Cope. b) Cage tétraédrique M_4L_6 formée par coordination de 6 ligands L à 4 centres métalliques M

Pd(II), et utilisées dans des réactions de Diels-Alder, démontrant par ailleurs l'effet drastique du confinement [137].

Des cages de structure tétraédrique M_4L_6 construites sur la base du ligand L et de métaux trivalents ($M = Ga, Fe, Al$) se sont révélées très efficaces dans le réarrangement d'aza-Cope de sels d'allylammmoniums complexés dans la cavité supramoléculaire (figure 32) [138].

L'exemple de la figure 33 fait intervenir un centre catalytique métallique. Une porphyrine de manganèse attenante à une cavité moléculaire a permis au groupe de Nolte de réaliser l'époxydation du polybutadiène, mimant ainsi certaines enzymes polymérases [139].

De nombreux catalyseurs supramoléculaires ont ainsi été conçus à partir de récepteurs de type cryptand, cavitand, cyclodextrine ou hémicryptophane. Les assemblages supramoléculaires de coordination décrits précédemment ont aussi été utilisés pour leurs propriétés catalytiques [133]. Parmi les références citées, certains des systèmes développés présentent des propriétés approchant parfois celles des catalyseurs enzymatiques.

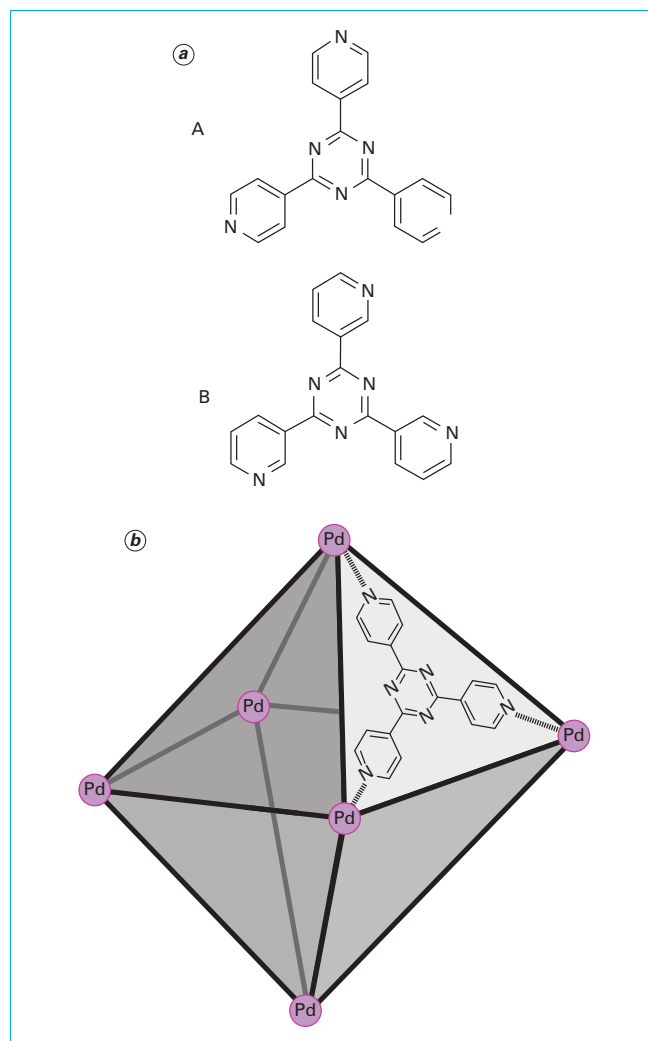


Figure 31 – a) Structures des ligands A et B utilisés pour la formation des cages supramoléculaires de coordination avec l'ion Pd(II). b) Représentation schématique d'une cage octaédrique A_4Pd_6 : chaque Pd(II) se coordonne à 2 ligands A via les azotes des noyaux pyridines (un seul ligand est représenté)

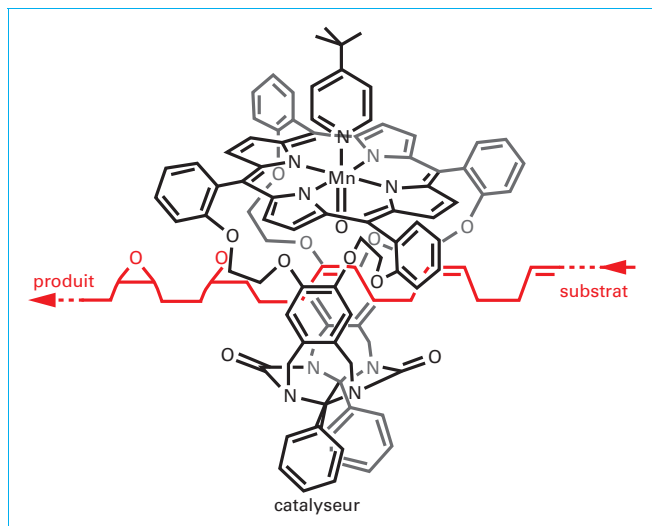


Figure 33 – Catalyseur supramoléculaire pour l'époxydation du polybutadiène

4. Conclusion

Les objectifs de ce premier article étaient de présenter les concepts et les travaux séminaux à l'origine du développement spectaculaire de la chimie supramoléculaire. Ont été tout d'abord décrites les principales liaisons non covalentes qui sont à la base de la formation et de la stabilité des assemblages supramoléculaires. Les thèmes abordés concernent la reconnaissance moléculaire avec ses corollaires en reconnaissance chirale et en catalyse supramoléculaire. En limitant les choses à la chimie *hôte-invité*, n'ont pas été abordés les auto-assemblages organisés comportant un grand nombre d'entités moléculaires et conduisant à des structures de type micelles, vésicules, cristaux liquides ou polymères supramoléculaires. C'est un domaine qui permet d'accéder à de nouveaux matériaux dont beaucoup de propriétés restent encore à découvrir.

Durant ces cinquante dernières années, le domaine de la reconnaissance moléculaire a remarquablement évolué. Toutes les études expérimentales et théoriques réalisées dans ce domaine ont permis d'identifier et de comprendre les principes fondamentaux qui gouvernent la formation des assemblages entre molécules. Au-delà de la chimie *hôte-invité* et des phénomènes de reconnaissance, les développements récents de la chimie supramoléculaire permettent d'accéder à des assemblages d'une grande complexité et d'étudier leurs interconversions. À ce titre, certains assemblages supramoléculaires dans les milieux biologiques, dont le rôle est essentiel dans la machinerie biologique, seront présentés dans un prochain article. Il en sera de même de l'aspect dynamique des assemblages supramoléculaires, construits via des procédés de la chimie combinatoire dynamique [NM 221].

5. Glossaire

ADN (acide desoxyribonucléique) ; *deoxyribonucleic acid*

Macromolécule support de l'information génétique, formée par l'enchaînement de nucléotides, eux mêmes constitués d'une base nucléique (adénine, guanine, thymine, cytosine), d'un groupe phosphate et d'un sucre (désoxyribose).

Chimie hôte-invité ; *host-guest chemistry*

On dénomme ainsi la chimie des systèmes complexes formés par l'association non covalente d'un récepteur moléculaire (*hôte*) avec une autre entité ionique ou moléculaire (*invité*). La chimie hôte-invité est une branche essentielle de la reconnaissance moléculaire.

Effet template (ou effet de matrice) ; *template effect*

Il consiste en l'organisation spatiale des réactifs d'une réaction autour d'un composé, ion ou molécule, appelé *template*, pour favoriser la formation de macrocycles ou de capsules moléculaires et éviter la formation de produits secondaires, par exemple polymériques.

HPLC ; *high performance liquid chromatography*

Technique de chimie analytique utilisée pour la séparation et la purification des composants d'un mélange. C'est une technique chromatographique sous haute ou moyenne pression conduite à l'échelle analytique ou (semi)-préparative.

ITC ; *isothermal titration calorimetry*

La titration calorimétrique isotherme est une technique analytique utilisée pour la mesure quantitative des paramètres thermodynamiques des interactions intermoléculaires. L'ITC mesure directement la quantité de chaleur libérée ou absorbée durant le processus de reconnaissance moléculaire.

Liaison covalente réversible ; *reversible covalent bond*

Liaisons covalentes formées via des réactions réversibles et conduisant à des édifices moléculaires ou supramoléculaires. Ce sont par exemple les liaisons disulfures ou imines. Elles ont conduit à la définition d'une chimie dynamique moléculaire et supramoléculaire.

Matériau intelligent ; *smart material*

On désigne ainsi des matériaux dont les propriétés peuvent être modifiées et contrôlées via des stimuli externes (température, chimie, pH, optique, électrique, magnétique...). On peut citer par exemple les polymères autoréparables, les matériaux à mémoire de forme, les matériaux photochromes, etc. C'est un domaine de recherche et de développement extrêmement fécond.

6. Sigles, notations et symboles

Symbole	Sigles et constantes physiques	Unité
α	Polarisabilité électrique	$C^2 \cdot m^2 \cdot J^{-1}$
ϵ_0	Permittivité diélectrique du vide	$8,854 \cdot 10^{-12} \cdot C^2 \cdot J^{-1} \cdot m^{-1}$
h	Constante de Planck	$6,626 \cdot 10^{-34} \cdot J \cdot s$
k	Constante de Boltzmann	$1,381 \cdot 10^{-23} \cdot J \cdot K^{-1}$
v	Énergie	J
μ	Moment dipolaire électrique	C.m
Q	Charge électrique	C
r	Distance entre entités en interaction	m
T	Température absolue	K

Introduction à la chimie supramoléculaire

Concepts – Chimie hôte-invité

par **Christophe BUCHER**

Directeur de recherche CNRS
Laboratoire de chimie, École normale supérieure de Lyon, CNRS, UCBL, 46 Allée d'Italie,
69364 Lyon, France

et **Jean-Pierre DUTASTA**

Directeur de recherche CNRS
Laboratoire de chimie, École normale supérieure de Lyon, CNRS, UCBL, 46 Allée d'Italie,
69364 Lyon, France

Sources bibliographiques

- [1] LEHN (J.-M.). – *Pure and Applied Chemistry*, 50, 871-892 (1978).
- [2] Voir par exemple : *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, vol. 1-11, Pergamon, 1996 ; *Comprehensive Supramolecular Chemistry II*, vol. 1-9, Elsevier (2017).
- [3] LEHN (J.-M.). – *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52, 2836-2850 (2013).
- [4] BRUNSVELD (L.), FOLMER (B.J.B.), MEIJER (E.W.) et SIJBESMA (R.P.). – *Chem. Rev.*, 101, 4071-4097 (2001).
- [5] WUEST (J.D.). – *Chem. Commun*, 5830-5837 (2005).
- [6] HOSSEINI (M.W.). – *Acc. Chem. Res.*, 38, 313-323 (2005).
- [7] FRENCH (D.), LEVINE (M.L.), PAZUR (J.H.) et NORBERG (E.). – *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 353-356 (1949).
- [8] CRAMER (F.) et HENGLEIN (J.M.). – *Chem. Ber.*, 90, 2561-2571 (1957).
- [9] FREUDENBERG (K.) et MEYER-DELIUS (M.). – *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 71, 1596-1600 (1938).
- [10] LEHN (J.-M.). – *Angew. Chem. Int. Ed.*, 27, 89-112 (1988).
- [11] FISCHER (E.). – *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 27, 2985-2993 (1894).
- [12] CRAM (D.J.). – *Angew. Chem. Int. Ed.*, 25, 1039-1057 (1986).
- [13] THORDARSON (P.). – *Chem. Soc. Rev.*, 40, 1305-1323 (2011).
- [14] ISRAELACHVILI (J.N.). – *Intermolecular and surface forces*. Academic Press (2011).
- [15] IUPAC. – *Glossary of terms used in physical organic chemistry*. *Pure & Appl. Chem.*, 66, 1077-1184 (<http://goldbook.iupac.org/V06597.html>) (1994).
- [16] LENNARD-JONES (J.E.). – *Proc. Royal Soc. London, Series A*, 106, 463-477 (1924).
- [17] BATSANOV (S.S.). – *Inorg. Mater.*, 37, 871-885 (2001).
- [18] MANTINA (M.), CHAMBERLIN (A.C.), VALERO (R.), CRAMER (C.J.) et TRUHLAR (D.G.). – *J. Phys. Chem. A*, 113, 5806-5812 (2009).
- [19] SHERRINGTON (D.C.) et TASKINEN (K.A.). – *Chem. Soc. Rev.*, 30, 83-93 (2001).
- [20] TAKAHASHI (O.), KOHNO (Y.) et NISHIO (M.). – *Chem. Rev.*, 110, 6049-6076 (2010).
- [21] CAVALLO (G.), METRANGOLO (P.), MILANI (R.), PILATI (T.), PRIIMAGI (A.), RESNATI (G.) et TERRANEO (G.). – *Chem. Rev.*, 116, 2478-2601 (2016).
- [22] FOURMIGUÉ (M.). – *L'actualité chimique*, 426, 11-18 (2018).
- [23] GILDAY (L.C.), ROBINSON (S.W.), BARENDT (T.A.), LANGTON (M.J.), MULLANEY (B.R.) et BEER (P.D.). – *Chem. Rev.*, 115, 7118-7195 (2015).
- [24] RILEY (K.E.) et HOBZA (P.). – *Acc. Chem. Res.*, 46, 927-936 (2013).
- [25] DOUGHERTY (D.A.). – *Acc. Chem. Res.*, 46, 885-893 (2013).
- [26] CHIFOTIDES (H.T.) et DUNBAR (K.R.). – *Acc. Chem. Res.*, 46, 894-906 (2013).
- [27] HUQUE (E.M.). – *J. Chem. Educ.*, 66, 581-585 (1989).
- [28] IUPAC. – *Compendium of Chemical Terminology*. <https://doi.org/10.1351/goldbook.C01203>. <http://www.iupac.org/goldbook/C01203.pdf>.
- [29] Par exemple : a) *Monographs in Supramolecular Chemistry*, (J.F.) STODDART Ed, Royal Society of Chemistry : *Crown Ethers and Cryptands*, (G.W.) GOKEL, 1991 ; *Container Molecules and Their Guests*, (D.J.) CRAM, (J.M.) CRAM, 1994. b) *Calixarenes 2001*, (Z.) ASFARI, (V.) BÖHMER, (J.) HARROWFIELD, (J.) VICENS, (M.) SAADILOU, Eds., Springer, 2001. c) *Chemistry of nanocontainers*, (M.) ALBRECHT, (F.E.) HAHN, Eds., *Topics Curr. Chem.*, 2012, 319. d) *Calixarenes and beyond*, (P) NERI, (J.L.) SESSLER, (M.-X.) WANG, Eds., Springer, 2016. e) (T.) BROTON, (J.-P.) DUTASTA, *Chem. Rev.*, 2009, 109, 88-130.
- [30] a) (C.J.) PEDERSEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 2495-2496. b) (B.) DIETRICH, (J.-M.) LEHN, (J.-P.) SAUVAGE, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 34, 2885-2888, *ibid.* 2889-2892. c) (C.D.) GUTSCHE, *Acc. Chem. Res.*, 1983, 16, 161-170. d) (J.R.) MORAN, (S.) KARBACH, (D.J.) CRAM, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 5826-5828. e) (D.J.) CRAM, (T.) KANEDA, (R.C.) HELGESON, (G.M.) LEIN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 6752-6754. f) (T.) HEINZ, (D.M.) RUDKEVICH, (J.) REBEK Jr., *Nature*, 1998, 394, 764-766. g) (J.A.) BRYANT, (M.T.) BLANDA, (M.) VICENTI, (D.J.) CRAM, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1990, 1403-1405. h) (J.) GABARD, (A.) COLLET, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1981, 1137-1139.
- [31] TOMALIA (D.A.), FRÉCHET (J.M.J.), J.M.J. et Dendrimers and Other Dendritic Polymers. – *John Wiley & Sons*. Chichester (2001).
- [32] MAJORAL (J.-P.) et CAMINADE (A.-M.). – *Chem. Rev.*, 99, 845-880 (1999).
- [33] ASTRUC (D.), BOISSELIER (E.) et OMELAS (C.). – *Chem. Rev.*, 110, 1857-1959 (2010).

- [34] CAMINADE (A.-M.) Eds, TURRIN (C.-O.), LAURENT (R.), OUALI (A.) et DELAUAUX-NICOT (B.). – *Dendrimers : Towards Catalytic, Material and Biomedical Uses*. John Wiley & Sons, Chichester (2011).
- [35] KOBAYASHI (K.) et YAMANAKA (M.). – *Chem. Soc. Rev.*, 44, 449-496 (2015).
- [36] PRINS (L.J.), HULST (R.), TIMMERMAN (P.) et REINHOUDT (D.). – *Chem. Eur. J.*, 8, 2288-2301 (2002).
- [37] PRINS (L.J.), VERHAGE (J.J.), DE JONG (F.), TIMMERMAN (P.) et REINHOUDT (D.). – *Chem. Eur. J.*, 8, 2302-2313 (2002).
- [38] CONN (M.M.) et REBEK (J.) Jr. – *Chem. Rev.*, 97, 1647-1668 (1997).
- [39] MacGILLIVRAY (L.R.) et ATWOOD (J.L.). – *Nature*. 389, 469-472 (1997).
- [40] Pour une présentation des assemblages moléculaires développés par J. Rebek Jr., on pourra consulter le site web, *The Rebek Laboratory, The Skaggs Institute for Chemical Biology, The Scripps Research Institute* : <http://www.scripps.edu/rebek/>
- [41] BRÉGIER (F.), HUDECEK (O.), CHAUX (F.), PENOUILH (M.-J.), CHAMBRON (J.-C.), LHOTAK (P.), AUBERT (E.) et ESPINOSA (E.). – *Eur. J. Org. Chem.*, 3795-3811 (2017).
- [42] GIVÉLET (C.), SUN (J.), XU (D.), EMGE (T.J.), DHOKTE (A.) et WARMUTH (R.). – *Chem. Commun.*, 47, 4511-4513 (2011).
- [43] SCARSO (A.) et REBEK (J.) Jr. – *Top. Curr. Chem.*, 265, 1-46 (2006).
- [44] HECHT (S.) et HUC (I.). – *Foldamers : structure, properties and applications*. Wiley-VCH (2007).
- [45] LAUTRETTE (G.), WICHER (B.), KAUFFMANN (B.), FERRAND (Y.) et HUC (I.). – *J. Am. Chem. Soc.*, 138, 10314-10322 (2016).
- [46] JIN (P.), DALGARNO (S.C.) et ATWOOD (J.L.). – *Coord. Chem. Rev.*, 254, 1760-1768 (2010).
- [47] CHAKRABARTY (R.), MUKHERJEE (P.S.) et STANG (P.J.). – *Chem. Rev.*, 111, 6810-6918 (2011).
- [48] FUJITA (M.), UMEMOTO (K.), YOSHIZAWA (M.), KUSUKAWA (T.) et BIRADHA (K.). – *Chem. Commun.*, 509-518 (2001).
- [49] SUN (Q.-F.), IWASA (J.), OGAWA (D.), ISHIDO (Y.), SATO (S.), OZEKI (T.), SEI (Y.), YAMAGUCHI (K.) et FUJITA (M.). – *Science*. 328, 1144-1147 (2010).
- [50] FUJITA (D.), UEDA (Y.), SATO (S.), MIZUNO (N.), KUMASAKA (T.) et FUJITA (M.). – *Nature*. 540, 563-566 (2016).
- [51] YANG (L.), TAN (X.), WANG (Z.) et ZHANG (X.). – *Chem. Rev.*, 115, 7196-7239 (2015).
- [52] SILVA (P.), VILELA (S.M.F.), TOMÉ (J.P.C.) et PAZ (F.A.A.). – *Chem. Soc. Rev.*, 44, 6774-6803 (2015).
- [53] KILBOURN (B.T.), DUNITZ (J.D.), PIODA (L.A.R.) et SIMON (W.). – *J. Mol. Biol.*, 30, 559-563 (1967).
- [54] CORBAZ (R.), ETTLINGER (L.), GÄUMANN (E.), KELLER-SCHIERLEIN (W.), KRADOLFER (F.), NEIPP (L.), PRELOG (V.) et ZÄHNER (H.). – *Helv. Chim. Acta.*, 38, 1445-1448 (1955).
- [55] NEUPERT-LAVES (K.) et DOBLER (M.). – *Helv. Chim. Acta.*, 58, 432-442 (1975).
- [56] VARMA (S.), SABO (D.) et REMPE (S.B.). – *J. Mol. Biol.*, 376, 13-22 (2007).
- [57] BROTTIN (T.), CAVAGNAT (D.), BERTHAULT (P.), MONTSERRET (R.) et BUFFETEAU (T.). – *J. Phys. Chem. B*, 116, 10905-10914 (2012).
- [58] UNGARO (R.), CASNATI (A.), UGOZZOLI (F.), POCHINI (A.), DOZOL (J.-F.), HILL (C.) et ROUQUETTE (H.). – *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 33, 1506-1509 (1994).
- [59] SHARMA (J.N.), KUMAR (A.), KUMAR (V.), PAHAN (S.), JANARDANAN (C.), TESSI (V.) et WATTAL (P.K.). – *Sep. Purif. Technol.*, 135, 176-182 (2014).
- [60] KUMAR (N.), LERAY (I.) et DEPAUW (A.). – *Coord. Chem. Rev.*, 310, 1-15 (2016).
- [61] Von BOHLEN und HALBACH (O.) et DERMETZEL (R.). – *Neurotransmitters and neuromodulators : handbook of receptors and biological effects*. 2^e ed., Wiley-VCH (2006).
- [62] KIM (J.), RAMAN (B.) et AHN (K.H.). – *J. Org. Chem.*, 71, 38-45 (2006).
- [63] PERRAUD (O.), LEFEVRE (S.), ROBERT (V.), MARTINEZ (A.) et DUTASTA (J.-P.). – *Org. Biomol. Chem.*, 10, 1056-1059 (2012).
- [64] HERM (M.), MOLT (O.) et SCHRADER (T.). – *Chem. Eur. J.*, 8, 1485-1499 (2002).
- [65] VACHON (J.), HARTHONG (S.), DUBESSY (B.), DUTASTA (J.-P.), VANTHUYNE (N.), ROUSSEL (C.) et NAUBRON (J.-V.). – *Tetrahedron : Asymmetry*. 1, 1534-1541 (2010).
- [66] PERRAUD (O.), ROBERT (V.), GORNITZKA (H.), MARTINEZ (A.) et DUTASTA (J.-P.). – *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51, 504-508 (2012).
- [67] COCHRANE (J.R.), SCHMITT (A.), WILLE (U.) et HUTTON (C.A.). – *Chem. Commun.*, 49, 8504-8506 (2013).
- [68] BALLESTER (P.). – *Chem. Soc. Rev.*, 39, 3810-3830 (2010).
- [69] LINARES (J.M.), POWELL (D.) et BOWMAN-JAMES (K.). – *Coord. Chem. Rev.*, 240, 57-75 (2003).
- [70] KIM (D.S.) et SESSLER (J.L.). – *Chem. Soc. Rev.*, 44, 532-546 (2015).
- [71] SCHMIDTCHEN (F.P.) et BERGER (M.). – *Chem. Rev.*, 97, 1609-1646 (1997).
- [72] KIM (S.K.), LEE (J.), WILLIAMS (N.J.), LYNCH (V.M.), HAY (B.P.), MOYER (B.A.) et SESSLER (J.L.). – *J. Am. Chem. Soc.*, 136, 15079-15085 (2014).
- [73] BUSSCHAERT (N.), CALTAGIRONE (C.), Van ROSSOPM (W.) et GALE (P.A.). – *Chem. Rev.*, 115, 8038-8155 (2015).
- [74] LANGTON (M.J.), SERPELL (C.J.) et BEER (P.D.). – *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, 1974-1987 (2016).
- [75] KIM (S.K.) et SESSLER (J.L.). – *Chem. Soc. Rev.*, 39, 3784-3809 (2010).
- [76] ROELENIS (S.), VACCA (A.), FRANCESCINI (O.) et VENTURI (C.). – *Chem. Eur. J.*, 15, 8296-8302 (2009).
- [77] a) KIM (S.K.), LYNCH (V.M.), YOUNG (N.J.), HAY (B.P.), LEE (C.-H.), KIM (J.S.), MOYER (B.A.) et SESSLER (J.L.). – *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134, 20837-20843. b) (S.K.) KIM, (J.L.) SESSLER, (D.E.) GROSS, (C.-H.) LEE, (J.S.) KIM, (V.M.) LYNCH, (L.H.) DELMAU, (B.P.) HAY, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, 5827-5836. c) (M.D.) LANKSHEAR, (I.M.) DUDLEY, (K.-M.) CHAN, (A.R.) COWLEY, (S.M.) SANTOS, (V.) FELIX, (P.D.) BEER, *Chem. Eur. J.*, 2008, 14, 2248-2263. d) (O.) PERRAUD, (V.) ROBERT, (A.) MARTINEZ, (J.-P.) DUTASTA, *Chem. Eur. J.*, 2011, 17, 4177-4182. e) (S.) LE GAC, (I.) JABIN, *Chem. Eur. J.*, 2008, 14, 548-557.
- [78] MONOD (J.), CHANGEUX (J.-P.) et JACOB (F.). – *J. Mol. Biol.*, 6, 306-329 (1963).
- [79] SAMBROOK (M.R.) et NOTMAN (S.). – *Chem. Soc. Rev.*, 42, 9251-9267 (2013).
- [80] ZHOU (X.), LEE (S.), XU (Z.) et YOON (J.). – *Chem. Rev.*, 115, 7944-8000 (2015).
- [81] LAWRENCE (N.S.). – *Talanta*. 69, 385-392 (2006).
- [82] BOULART (C.), CONNELLY (D.P.) et MOWLEM (M.C.). – *Trends Anal. Chem.*, 29, 186-195 (2010).
- [83] APRIYANTO (H.), RAVET (G.), BERNAL (O.D.), CATTOEN (M.), LIZION (F.), SEAT (H.C.), et CHAVAGNAC (V.). – *IEEE Sensors Proceedings*. Orlando, USA, (hal-01460075) (2016).
- [84] BENOUNIS (M.), JAFFREZIC-RENAULT (N.), DUTASTA (J.-P.), CHERIF (K.) et ABDELGHANI (A.). – *Sens. Actuators B*, 107, 32-39 (2005).
- [85] WU (S.), ZHANG (Y.), LI (Z.), SHUANG (S.), DONG (C.) et CHOI (M.M.F.). – *Anal. Chim. Acta*, 633, 238-243 (2009).
- [86] ZHANG (Y.), ZHAO (Y.) et WANG (Q.). – *Sens. Actuators B*, 209, 431-437 (2015).
- [87] La physique des cristaux photoniques sort du cadre de cet article. Pour une première approche, on pourra consulter l'article de O. Vanbésien [NM 2 020].
- [88] WANG (W.), HU (H.), LIU (X.), HE (S.), PAN (Y.), ZHANG (C.) et DONG (C.). – *Sensors*. 16, 73 (2016).
- [89] BOULART (C.), PRIEN (R.), CHAVAGNAC (V.) et DUTASTA (J.-P.). – *Environ. Sci. Technol*, 47, 8582-8590 (2013).
- [90] RUDKEVICH (D.M.). – *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 558-571 (2004).
- [91] BARTIK (K.), LUHMER (M.), HEYES (S.J.), OTTINGER (O.) et REISSE (J.). – *J. Magn. Reson. B*, 109, 164-168 (1995).
- [92] BERTHAULT (P.), HUBER (G.) et DESVAUX (H.). – *Prog. NMR Spectrosc.*, 55, 35-60 (2009).
- [93] TARATULA (O.) et DMOCHOWSKI (I.). – *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 14, 97-104 (2010).
- [94] SCHRÖDER (L.). – *Phys. Medica*, 29, 3-16 (2013).
- [95] CHERUBINI (A.) et BIFONE (A.). – *Prog. NMR Spectrosc.*, 42, 1-30 (2003).
- [96] EL HAOUAJ (M.), LUHMER (M.), KO (Y.H.), KIM (K.) et BARTIK (K.). – *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 804-807 (2001).

- [97] KIM (B.S.), KO (Y.H.), KIM (Y.), LEE (H.J.), SELVAPALAM (N.), LEE (H.C.) et KIM (K.). – Chem. Commun., 2756-2758 (2008).
- [98] ASSAF (K.I.) et NAU (W.M.). – Chem. Soc. Rev., 44, 394-418 (2015).
- [99] SPENCER (M.M.), RUBIN (S.M.), DIMITROV (I.E.), RUIZ (E.J.), WEMMER (D.E.), PINES (A.), YAOI (S.Q.), TIANI (F.) et SCHULTZ (P.G.). – PNAS, 98, 10654-10657 (2001).
- [100] KOTERA (N.), TASSALI (N.), LEONCE (E.), BOUTIN (C.), BERTHAULT (P.), BROTTIN (T.), DUTASTA (J.-P.), DELACOUR (L.), TRAORÉ (T.), BUISSON (D.-A.), TARAN (F.) et ROUSSEAU (B.). – Angew. Chem. Int. Ed., 51, 4100-4103 (2012).
- [101] JEONG (K.), NETIROJJANAKUL (C.), MUNCH (H.K.), SUN (J.), FINBLOOM (J.A.), WEMMER (D.), PINES (A.) et FRANCIS (M.B.). – Bioconjugate Chem., 27, 1796-1801 (2016).
- [102] Voir en ligne la classification des substances cancérigènes par le CIRC : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php>
- [103] PANAGIOTARAS (D.), NIKOLOPOULOS (D.), PETRAKI (E.), KOTTOU (S.), KOULOGLIOTIS (D.), YANNAKOPOULOS (P.) et KAPLANIS (S.). – J. Phys. Chem. Biophys., 4, 159-170 (2014).
- [104] POPP (P.) et PASCHKE (A.). – Chromatographia, 46, 419-424 (1997).
- [105] BERTANI (F.), RIBONI (N.), BIANCHI (F.), BRANCATELLI (G.), STERNER (E.S.), PINALLI (R.), GEREMIA (S.), SWAGER (T.M.) et DALCANALE (E.). – Chem. Eur. J., 22, 3312-3319 (2016).
- [106] PASTEUR (L.), VAN'T HOFF (J.H.) et WERNER (A.). – Recherches sur la dissymétrie moléculaire. Christian Bourgeois Éditeur (1986).
- [107] BROTTIN (T.), GUY (L.), MARTINEZ (A.) et DUTASTA (J.-P.). – Topics Curr. Chem., 341, 177-230 (2013).
- [108] SEEBER (G.), TIEDEMANN (B.E.F.) et RAYMOND (K.N.). – Topics Curr. Chem., 265, 147-183 (2006).
- [109] SZUMMA (A.). – Chem. Soc. Rev., 39, 4274-4285 (2010).
- [110] ZHENG (Y.-S.) et LUO (J.). – J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem., 71, 35-56 (2011).
- [111] MEIERHENRICH (U.J.), GOLEBIEWSKI (J.), FERNANDEZ (X.) et CABROL-BASS (D.). – L'actualité chimique, 289, 29-40 (2005).
- [112] BUSHDID (C.), MARCH (C.A. de), TOPIN (J.), ANTONCZAK (S.), BENSAFI (M.) et GOLEBIEWSKI (J.). – L'actualité chimique, 406, 21-30 (2016).
- [113] PEACOCK (S.S.), WALBA (D.M.), GAETA (F.C.A.), HELGESON (R.C.) et CRAM (D.J.). – J. Am. Chem. Soc., 102, 2043-2052 (1980).
- [114] CANCEILL (J.), LACOMBE (J.) et COLLET (A.). – J. Am. Chem. Soc., 107, 6993-6996 (1985).
- [115] VACHON (J.), HARTHONG (S.), JEANNEAU (E.), ARONICA (C.), VANTHUYNE (N.), ROUSSEL (C.) et DUTASTA (J.-P.). – Org. Biomol. Chem., 9, 5086-5091 (2011).
- [116] LEE (Y.C.) et LEE (R.T.). – Acc. Chem. Res., 28, 321-327 (1995).
- [117] PENADÉS (S.). – Ed., *Mimetic approaches to study carbohydrates recognition*. Top. Curr. Chem., 218, Springer (2002).
- [118] DAVIS (A.P.). – Org. Biomol. Chem., 7, 3629-3638 (2009).
- [119] SUN (X.) et JAMES (T.D.). – Chem. Rev., 115, 8001-8037 (2015).
- [120] ASENSIO (J.L.), ARDÁ (A.), CAÑADA (F.J.) et JIMÉNEZ-BARBERO (J.). – Acc. Chem. Res., 46, 946-954 (2013).
- [121] a) BONAR-LAW (R.P.), DAVIS (A.P.) et MURRAY (B.A.). – Angew. Chem. Int. Ed., 1990, 29, 1407-1408. b) (O.) FRANCESCO, (A.) IENCO, (G.) MONETI, (C.) NATIVI, (S.) ROELEN, Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 45, 6693-6696. c) (Y.) FERRAND, (E.) KLEIN, (N.P.) BARWELL, (M.P.) CRUMP, (J.) JIMÉNEZ-BARBERO, (C.) VICENT, (G.-J.) BOONS, (S.) INGALÉ, (A.P.) DAVIS, Angew. Chem. Int. Ed., 2009, 48, 1775-1779.
- [122] BEROVA (N.), POLAVARAPU (P.L.), NAKANISHI (K.) et WOODY (R.W.). – *Comprehensive chiroptical spectroscopy, instrumentation, methodologies, and theoretical simulations*. Eds., John Wiley & Sons (2011).
- [123] KEENE (F.R.). – *Chirality in supramolecular assemblies : causes and consequences*. Ed., John Wiley & Sons (2017).
- [124] BERTHOD (A.), LI (W.) et ARMSTRONG (D.A.). – Anal. Chem., 64, 873-879 (1992).
- [125] SCHURIG (V.) et NOWOTNY (H.-P.). – Ang. Chem. Int. Ed., 29, 939-976 (1990).
- [126] GÜBITZ (G.) et SCHMID (M.G.). – *Chiral Separations. Methods and Protocols*. Humana Press (2004).
- [127] XIE (S.-M.) et YUAN (L.-M.). – J. Sep. Sci., 40, 124-137 (2017).
- [128] GHANEM (A.). – Talanta, 66, 1234-1241 (2005).
- [129] *Cyclodextrin Handbook : A guide to using cyclodextrin bonded phases for chiral LC separations*. 7^e ed. ; Advanced Separation Technologies Inc. : Whippany, NJ (2005).
- [130] ARMSTRONG (D.W.), CHANG (L.W.), CHANG (S.C.), WANG (X.), IBRAHIM (H.) et REID (G.R.). – III, J. Liq. Chromatogr. & Rel. Technol., 20, 3279-3295 (1997).
- [131] RAYNAL (M.), BALLESTER (P.), VIDAL-FERRAN (A.) et LEEUWEN (P.W.N.M. van). – Chem. Soc. Rev., 43, 1660-1733 (2014).
- [132] GALAN (A.) et BALLESTER (P.). – Chem. Soc. Rev., 45, 1720-1737 (2016).
- [133] POLI (R.) Ed.. – *Fundamental and Applied Catalysis, Effects of Nanoconfinement on Catalysis*. Springer (2017).
- [134] RAYNAL (M.), BALLESTER (P.), VIDAL-FERRAN (A.) et LEEUWEN (P.W.N.M. van). – Chem. Soc. Rev., 43, 1734-1787 (2014).
- [135] CHEN (J.) et REBEK (J.) Jr. – Org. Lett., 4, 327-329 (2002).
- [136] BROWN (C.J.), TOSTE (F.D.), BERGMAN (R.G.) et RAYMOND (K.N.). – Chem. Rev., 115, 3012-3035 (2015).
- [137] YOSHIZAWA (M.), TAMURA (M.) et FUJITA (M.). – Science, 312, 251-254 (2006).
- [138] FIEDLER (D.), HALBEEK (H. van), BERGMAN (R.G.) et RAYMOND (K.N.). – J. Am. Chem. Soc., 128, 10240-10252 (2006).
- [139] THORDARSON (P.), BIJSTERVELD (E.J.A.), ROWAN (A.E.) et NOLTE (R.J.M.). – Nature, 424, 915-918 (2003).

À lire également dans nos bases

CAUDE (M.) et BARGMAN-LEYDER (N.). – *Séparations chirales par CPL, CPS et CPG*. [P 1 470] (2001).

DEBLIQUY (M.). – *Capteurs chimiques*. [R 420] (2010).

MORFIN (J.-F.), BELOEIL (J.-C.) et TÔTH (E.). – *Agents de contraste pour l'IRM*. [AF 6 818] (2014).

DUROLA (F.). – *Évolution des navettes moléculaires à base de cuivre*. [RE 162] (2011).

PRORIO (D.). – *Polymères supramoléculaires auto-réparables*. [N 2 890] (2017).

KIRKIACHARIAN (S.). – *Chiralité et médicaments*. [P 3 340] (2005).

CAUCHETEUR (C.). – *Capteurs de gaz à fibres optiques – prévention industrielle, détection précoce de fuites*. [R 2 391] (2012).

VANBÉSIE (O.). – *Cristaux photoniques, vers une optique tout intégrée*. [NM 2 020] (2006).

Sites Internet

Prix Nobel de Chimie 1987 : Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn and Charles J. Pedersen

https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1987/

Prix Nobel de Chimie 2016 : Jean-Pierre Sauvage, Sir J. Fraser Stoddart and Bernard L. Feringa

https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2016/

Événements

Symposium : International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry (ISMSC), a lieu tous les ans
<http://www.ismsc2018.org/>

International Conference on Calixarenes, a lieu tous les deux ans
<http://calix2017.csp.escience.cn/dct/page/1>

GAGNEZ DU TEMPS ET SÉCURISEZ VOS PROJETS EN UTILISANT UNE SOURCE ACTUALISÉE ET FIABLE

Techniques de l'Ingénieur propose la plus importante collection documentaire technique et scientifique en français !

Grâce à vos droits d'accès, retrouvez l'ensemble des **articles et fiches pratiques de votre offre, leurs compléments et mises à jour,** et bénéficiez des **services inclus.**



RÉDIGÉE ET VALIDÉE
PAR DES EXPERTS



MISE À JOUR
PERMANENTE



100 % COMPATIBLE
SUR TOUS SUPPORTS
NUMÉRIQUES



SERVICES INCLUS
DANS CHAQUE OFFRE

- > + de 350 000 utilisateurs
- > + de 10 000 articles de référence
- > + de 80 offres
- > 15 domaines d'expertise

- Automatique - Robotique
- Biomédical - Pharma
- Construction et travaux publics
- Électronique - Photonique
- Énergies
- Environnement - Sécurité
- Génie industriel
- Ingénierie des transports
- Innovation
- Matériaux
- Mécanique
- Mesures - Analyses
- Procédés chimie - Bio - Agro
- Sciences fondamentales
- Technologies de l'information

**Pour des offres toujours plus adaptées à votre métier,
découvrez les offres dédiées à votre secteur d'activité**

Depuis plus de 70 ans, Techniques de l'Ingénieur est la source d'informations de référence des bureaux d'études, de la R&D et de l'innovation.

www.techniques-ingenieur.fr

CONTACT : Tél. : + 33 (0)1 53 35 20 20 - Fax : +33 (0)1 53 26 79 18 - E-mail : infos.clients@teching.com

LES AVANTAGES ET SERVICES compris dans les offres Techniques de l'Ingénieur

ACCÈS



Accès illimité aux articles en HTML

Enrichis et mis à jour pendant toute la durée de la souscription



Téléchargement des articles au format PDF

Pour un usage en toute liberté



Consultation sur tous les supports numériques

Des contenus optimisés pour ordinateurs, tablettes et mobiles

SERVICES ET OUTILS PRATIQUES



Questions aux experts*

Les meilleurs experts techniques et scientifiques vous répondent



Articles Découverte

La possibilité de consulter des articles en dehors de votre offre



Dictionnaire technique multilingue

45 000 termes en français, anglais, espagnol et allemand



Archives

Technologies anciennes et versions antérieures des articles



Impression à la demande

Commandez les éditions papier de vos ressources documentaires



Alertes actualisations

Recevez par email toutes les nouveautés de vos ressources documentaires

*Questions aux experts est un service réservé aux entreprises, non proposé dans les offres écoles, universités ou pour tout autre organisme de formation.

ILS NOUS FONT CONFIANCE



www.techniques-ingenieur.fr

CONTACT : Tél. : + 33 (0)1 53 35 20 20 - Fax : +33 (0)1 53 26 79 18 - E-mail : infos.clients@teching.com