



Date de publication :  
**10 octobre 2018**

# Introduction à la chimie supramoléculaire - Du vivant à l'ingénierie moléculaire

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

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

## Mots-clés

auto-organisation | caténanes |  
rotaxanes | nœuds  
moléculaires | chimie  
supramoléculaire | chimie  
combinatoire dynamique |  
topologie moléculaire

**Résumé** La chimie supramoléculaire est à la base d'assemblages moléculaires complexes omniprésents dans la machinerie biologique dont ils assurent à la fois l'organisation structurale et la fonctionnalité. Cet article présente tout d'abord, au travers d'exemples choisis, quelques facettes de la chimie supramoléculaire dans le monde vivant. Une seconde partie traitera du concept de chimie combinatoire dynamique et introduira la notion de topologie moléculaire appliquée à la chimie des caténanes, des rotaxanes et des nœuds.

## Keywords

self-organization | catenanes |  
rotaxanes | molecular knots |  
supramolecular chemistry |  
dynamic combinatorial  
chemistry | molecular topology

**Abstract** Supramolecular chemistry is the basis of complex molecular assemblies omnipresent in biological machinery, where they provide both organization and functionality. This article first presents, through selected examples, some aspects of supramolecular chemistry in the living world. A second part deals with the concept of dynamic combinatorial chemistry, and also introduces the concept of molecular topology applied to the chemistry of catenanes, rotaxanes and knots.

## 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**

# Introduction à la chimie supramoléculaire

## Du vivant à l'ingénierie moléculaire

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

<b>1. Chimie supramoléculaire du vivant</b> .....	NM 221 – 2
1.1 Auto-assemblages et supermolécules du vivant .....	– 2
1.2 Interactions récepteur-substrat et transfert de l'information .....	– 4
1.2.1 Complexes enzyme-substrat .....	– 4
1.3 Biodétection, diagnostic, thérapie et imagerie .....	– 5
1.3.1 Vectorisation de médicaments .....	– 5
<b>2. Chimie combinatoire dynamique (CCD)</b> .....	– 6
2.1 Principes et intérêts .....	– 6
2.2 Principales réactions utilisées en CCD .....	– 7
2.3 Utilisation de matrices inorganiques en chimie macrocyclique (effet « template ») .....	– 7
2.4 CCD et chimie hôte-invité .....	– 8
<b>3. Des rotaxanes aux nœuds : éléments de topologie moléculaire</b> .....	– 10
3.1 Rotaxanes et caténanes .....	– 10
3.1.1 Présentation .....	– 10
3.1.2 Synthèse des caténanes .....	– 11
3.2 Nœuds moléculaires .....	– 14
3.2.1 Définition .....	– 14
3.2.2 Synthèse des nœuds .....	– 15
<b>4. Conclusion</b> .....	– 16
<b>5. Glossaire</b> .....	– 18
<b>Pour en savoir plus</b> .....	Doc. NM 221

**L**a chimie supramoléculaire repose sur des principes régissant l'association et l'auto-organisation des molécules via des liaisons non covalentes appelées aussi liaisons faibles. Cette branche de la chimie s'est développée à partir de la fin des années 1960 avec la mise en évidence d'associations entre deux ou plusieurs entités moléculaires. Ces assemblages ont la propriété d'être réversibles et leur stabilité thermodynamique va dépendre des forces intermoléculaires mises en jeu. C'est sur ces bases que s'est développé le principe de la reconnaissance moléculaire, où les notions de complémentarité géométrique et électronique et de préorganisation sont essentielles. Ces différentes notions

ont été présentées dans l'article [NM 220] « Introduction à la chimie supramoléculaire. Concepts – chimie hôte invité ».

Dans ce second article d'introduction à la chimie supramoléculaire, nous montrerons tout d'abord comment les phénomènes de reconnaissance s'appliquent à la chimie du vivant. Ils sont essentiels pour maintenir la conformation et la stabilité des structures des biomolécules, leur conférant ainsi des fonctions très variées. Nous verrons aussi comment les informations contenues dans ces assemblages supramoléculaires peuvent être utilisées dans le domaine de la thérapie et du diagnostic. Nous aborderons ensuite l'aspect dynamique de la chimie supramoléculaire au travers de ce que J.-M. Lehn a appelé la chimie combinatoire dynamique, où les processus d'auto-assemblages vont être utilisés pour identifier ou amplifier des phénomènes de reconnaissance moléculaire. Enfin, dans une dernière section, nous introduirons quelques notions de topologie moléculaire en relation avec la conception d'entités plus complexes comme les rotaxanes ou les nœuds moléculaires, dont la synthèse nécessite souvent des approches de chimie supramoléculaire.

## 1. Chimie supramoléculaire du vivant

Les systèmes supramoléculaires sont primordiaux dans l'évolution et l'adaptation des systèmes vivants, et ce qu'on pourrait appeler la *machinerie biologique* repose pour beaucoup sur ces principes de reconnaissance et d'auto-organisation. La chimie du vivant est extrêmement complexe et fait appel à des macromolécules, entités covalentes, ou des *supermolécules*, assemblages supramoléculaires de plusieurs entités covalentes. L'extrême complexité que peuvent atteindre ces systèmes supramoléculaires tant dans leurs aspects structuraux que leurs fonctions ont depuis longtemps fasciné et inspiré les chercheurs. Dans cette section, nous discutons quelques exemples simples qui illustrent à la fois la diversité et la complexité des systèmes supramoléculaires en biologie.

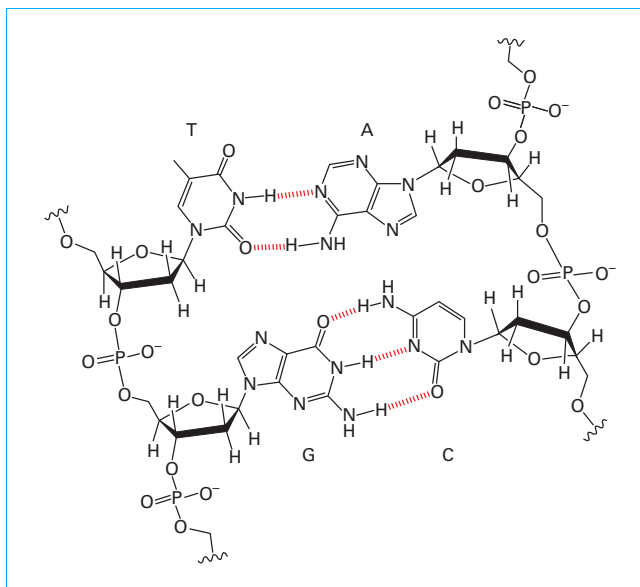
### 1.1 Auto-assemblages et supermolécules du vivant

Qu'il s'agisse d'assemblages de macromolécules comme certaines protéines et polynucléotides, ou d'agrégats multimoléculaires comme les membranes cellulaires et les vésicules, les constituants de la matière biologique sont riches de systèmes organisés impliquant des liaisons non covalentes [NM 220]. Les phénomènes d'auto-assemblages ont de plus un rôle essentiel dans tous les processus du vivant pour assurer différentes fonctions biologiques et également pour ordonner et maintenir l'intégrité des structures supramoléculaires. L'un des plus connus est sans doute l'organisation en double hélice de l'ADN due à l'association de deux brins d'ADN stabilisée par des liaisons hydrogène (liaisons-H) entre paires de nucléotides complémentaires constituées des bases nucléiques adénine-thymine (A-T) et cytosine-guanine (C-G), et par l'empilement entre paires de bases par interactions  $\pi - \pi$  (figure 1). C'est en 1953 que Watson et Crick proposèrent la structure en double hélice de l'ADN (figure 2) [1]. Le caractère supramoléculaire de la double hélice de l'ADN permet une flexibilité structurale et une dynamique qui sont à la base de la traduction génétique.

On connaît l'importance de ces propriétés pour l'expression des gènes et la synthèse des protéines.

**Nota :** James D. Watson, Francis Crick et M. H. F. Wilkins ont reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1962 pour leurs découvertes sur la structure moléculaire des acides nucléiques. C'est grâce aux clichés de diffraction des rayons X effectués par Rosalind Franklin que Watson et Crick purent établir la structure en double hélice de l'ADN.

Les protéines, constituées par des enchaînements covalents d'acides aminés, sont des macromolécules essentielles dans le domaine du vivant. Elles possèdent des propriétés de reconnaissance dues à leur structure tridimensionnelle présentant une cavité



**Figure 1 – Représentation de l'appariement des paires de bases nucléiques A-T et C-G dans la structure en double hélice des deux chaînes polynucléotidiques de l'ADN (liaisons hydrogène en rouge)**

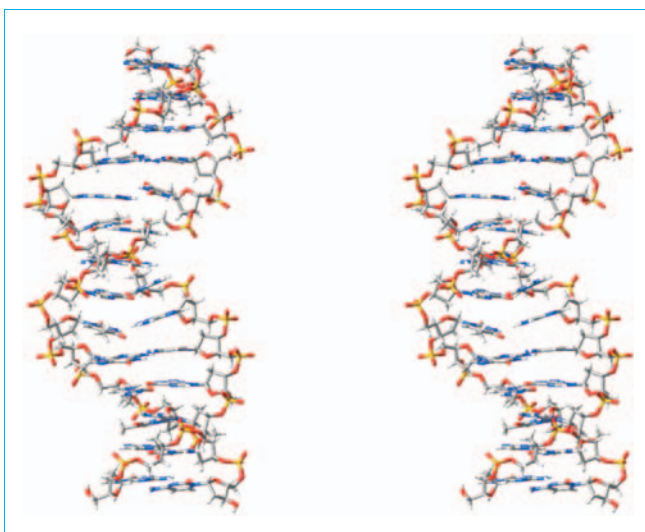


Figure 2 – Vue stéréoscopique de la double hélice de l'ADN

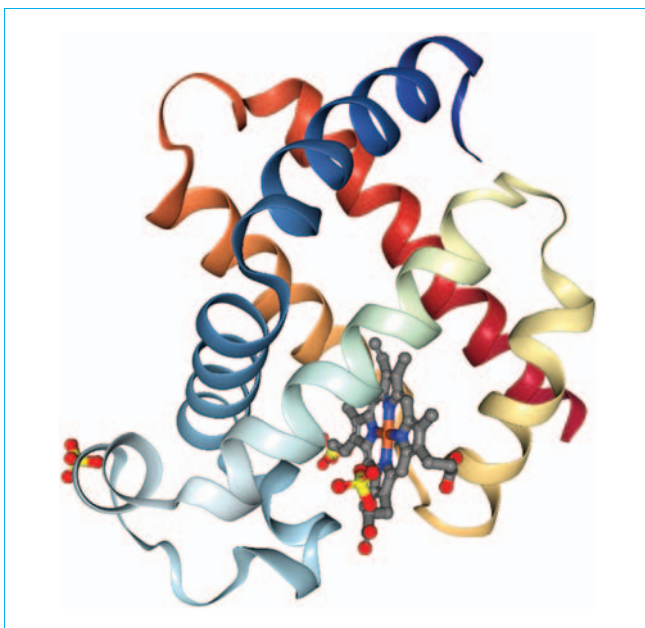


Figure 3 – Structure de la myoglobine (représentation en ruban)

hydrophobe obtenue par le repliement de la chaîne peptidique et stabilisée par des interactions intramoléculaires non covalentes. Par exemple, la myoglobine est une métalloprotéine dont le rôle principal est le stockage de l'oxygène dans les tissus musculaires grâce à un centre actif à base de fer et de porphyrine appelé *hème*. La structure tertiaire de la protéine est constituée par le repliement de huit *hélices- $\alpha$*  stabilisées par des liaisons-H entre les groupes N-H et C = O des acides aminés de la chaîne peptidique (figure 3) [2] [3]. La stabilité des structures tertiaires des protéines repose essentiellement sur des interactions ioniques entre groupes ammoniums et carboxylates, des liaisons-H, des interactions de van der Waals et sur les effets hydrophobes dus aux chaînes lipophiles des résidus peptidiques. Des ponts disulfures, qui sont des *liaisons covalentes réversibles*, peuvent également contribuer à la stabilité des assemblages.

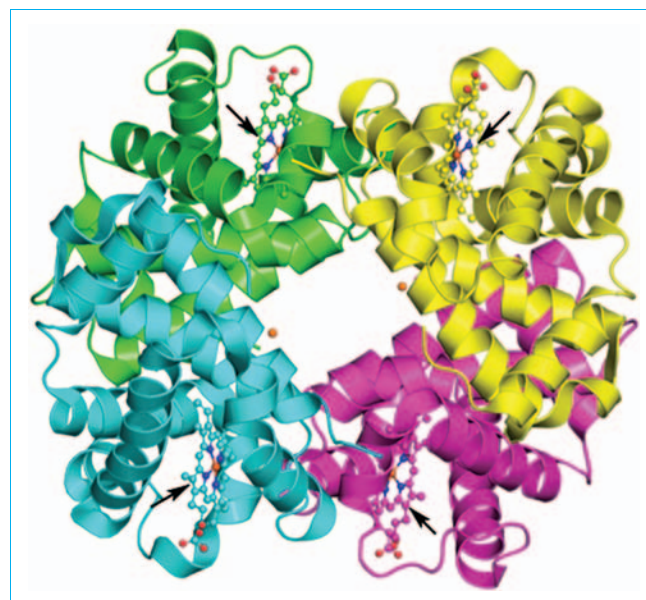
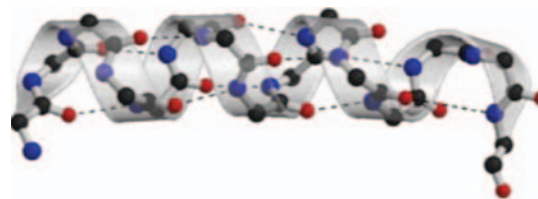


Figure 4 – Structure de l'hémoglobine (les flèches indiquent les sites hémiques)

#### Encadré 1 – Représentation en ruban

La représentation de la structure moléculaire des protéines a été un problème difficile à résoudre compte tenu de la taille de ces molécules et de la complexité de l'organisation spatiale des différents enchaînements d'acides aminés (*hélices- $\alpha$*  – *feuillets- $\beta$* ). Au début des années 1980, J. S. Richardson de l'université Duke (USA), proposa la représentation en *ruban* [4]. Largement utilisée depuis, elle permet, à l'aide de logiciels de modélisation, une visualisation tridimensionnelle de ces structures. La figure ci-dessous représente une chaîne protéique associée à sa représentation en ruban montrant sa structure tridimensionnelle (ici une *hélice- $\alpha$* ).



Dans l'hémoglobine, quatre chaînes polypeptidiques appelées *globines*, de structure proche de la myoglobine, s'auto-assemblent pour former un édifice supramoléculaire (une *supermolécule*) constituant la structure quaternaire de la protéine [5] [6]. Elle est présente dans les globules rouges et assure le transport et le stockage de l'oxygène dans les tissus. Chaque unité est associée à un groupe *hémique* contenant un atome de fer. La structure de l'hémoglobine illustre les différents stades de complexité des assemblages supramoléculaires : complexation des ions fer par des macrocycles porphyriniques, structure secondaire (*hélices- $\alpha$* ), structure tertiaire de la chaîne peptidique créant une supermolécule possédant une cavité où se loge la partie hémique, auto-association et auto-organisation des quatre globines pour donner la structure quaternaire. La stabilité du tétramère est assurée par des interactions entre les chaînes latérales hydrophobes des acides aminés (figure 4).

**Nota** : John C. Kendrew et Max F. Perutz ont reçu le prix Nobel de chimie en 1962 pour leurs travaux sur la structure des protéines globulaires. John C. Kendrew fut le premier en 1958 à déterminer la structure d'une protéine en utilisant la diffraction des rayons-X

pour résoudre la structure de la myoglobine. La structure de l'hémoglobine fut rapportée par Perutz en 1960. Il est intéressant de noter que les lauréats des Nobel de chimie et de physiologie ou médecine de 1962 doivent leurs découvertes au développement de la cristallographie par diffraction des rayons X.

Le monde vivant a su exploiter les interactions non covalentes pour construire des assemblages stables pouvant atteindre des tailles de quelques dizaines à quelques centaines de nanomètres. C'est notamment le cas des virus qui sont constitués d'un cœur ADN ou ARN constituant leur génome, protégé par une enveloppe protéique (capside). Par exemple, le virus de la mosaïque du tabac est constitué d'un brin central d'ARN autour duquel les protéines s'assemblent pour former une structure hélicoïdale (figure 5A) [7].

Un autre exemple remarquable de complexité dans les assemblages supramoléculaires du vivant concerne les systèmes photosynthétiques. Ces photosystèmes sont généralement constitués d'un ensemble de sous-unités protéiques et de pigments comme la chlorophylle et les caroténoïdes, présents dans les végétaux, qu'on nomme « complexes collecteurs de lumières » (LH, de l'anglais *light-harvesting complex*) (figure 5B) [8]. Bien que leur mode de fonctionnement sorte du cadre de cet article, on peut dire de manière très simplifiée qu'ils agissent comme des antennes permettant de collecter plus efficacement l'énergie lumineuse [9]. L'énergie des photons captés est transférée vers des centres réactionnels photosynthétiques, puis convertie en énergie chimique *via* des réactions de transfert électronique. Cette énergie assure in fine la survie de ces organismes.

## 1.2 Interactions récepteur-substrat et transfert de l'information

L'extrême complexité des assemblages supramoléculaires rencontrés dans les organismes vivants dépend de la nature et de la labilité des liaisons non covalentes. Ce sont ces interactions qui permettent l'arrangement et l'organisation des différents éléments de l'assemblage pour former les architectures les plus stables thermodynamiquement. Ces systèmes sont hautement sélectifs et peuvent ainsi effectuer des fonctions complexes dans les milieux biologiques. On peut citer le transport d'ions au travers des membranes cellulaires via des canaux ioniques, la communication intercellulaire via des récepteurs hormonaux, ou encore le transfert de l'influx nerveux via des récepteurs de neurotransmetteurs. Dans les cellules, les complexes enzyme-substrat sont à la base des réactions catalytiques intervenant dans les

processus biologiques. Les protéines enzymatiques possèdent au sein de leur « cavité supramoléculaire » un site actif pouvant interagir spécifiquement avec un substrat et le transformer suivant un processus catalytique sélectif. Ces réactions enzymatiques sont en général très efficaces et les chimistes se sont attachés à construire des modèles abiotiques mimant les fonctions des protéines enzymatiques [NM 220].

### 1.2.1 Complexes enzyme-substrat

La première étape d'une réaction enzymatique est la reconnaissance du ou des substrats par le récepteur protéinique. Les enzymes comprennent au moins un site actif doté de propriétés catalytiques et interagissent de manière sélective avec le substrat, créant ainsi une « espèce activée » dans un environnement spécifique dont l'effet sera d'abaisser l'énergie d'activation et stabiliser l'état de transition. L'enzyme peut également favoriser la réaction entre deux réactants en les mettant à proximité dans une orientation relative optimale. Ces réactions au sein des systèmes vivants sont complexes et dépendent de nombreux paramètres comme la température, le pH et la présence de certains cofacteurs qui peuvent être une coenzyme ou un ion métallique. Ces processus peuvent néanmoins être interrompus par des inhibiteurs enzymatiques dont les modes d'actions, qui reposent sur des processus de reconnaissance compétitifs, sont à la base de certains médicaments comme l'aspirine ou la pénicilline [10].

La nature fait preuve d'une remarquable efficacité pour faire fonctionner de tels systèmes qui sont d'une très grande complexité. Il existe de nombreuses classes d'enzymes qui se distinguent par le type de réactions qu'elles catalysent. Si nous ne devions citer qu'un exemple, ce serait l'oxydation stéréosélective des liaisons C-H reconnues comme étant très peu réactives en chimie organique. Les enzymes *monoxygénases* comme le cytochrome P450 catalysent ce type de réactions avec d'excellentes régio- et stéréo-sélectivités [11] [12]. Le cycle catalytique impliqué est complexe et fait intervenir des phénomènes de reconnaissance moléculaire, en particulier la complexation du substrat à proximité d'un groupe *hème* porteur d'un atome de fer, qui provoque un réarrangement conformationnel et une modification de l'état électronique du fer. Il existe de nombreux types d'enzymes cytochrome P450 dont les mécanismes d'actions font intervenir des phénomènes de reconnaissance et de réorganisation structurales via des interactions supramoléculaires. Il n'est pas inutile de rappeler que ces complexes enzymes-substrats sont à la fois extrêmement nombreux et variés, et que leurs fonctions sont à la

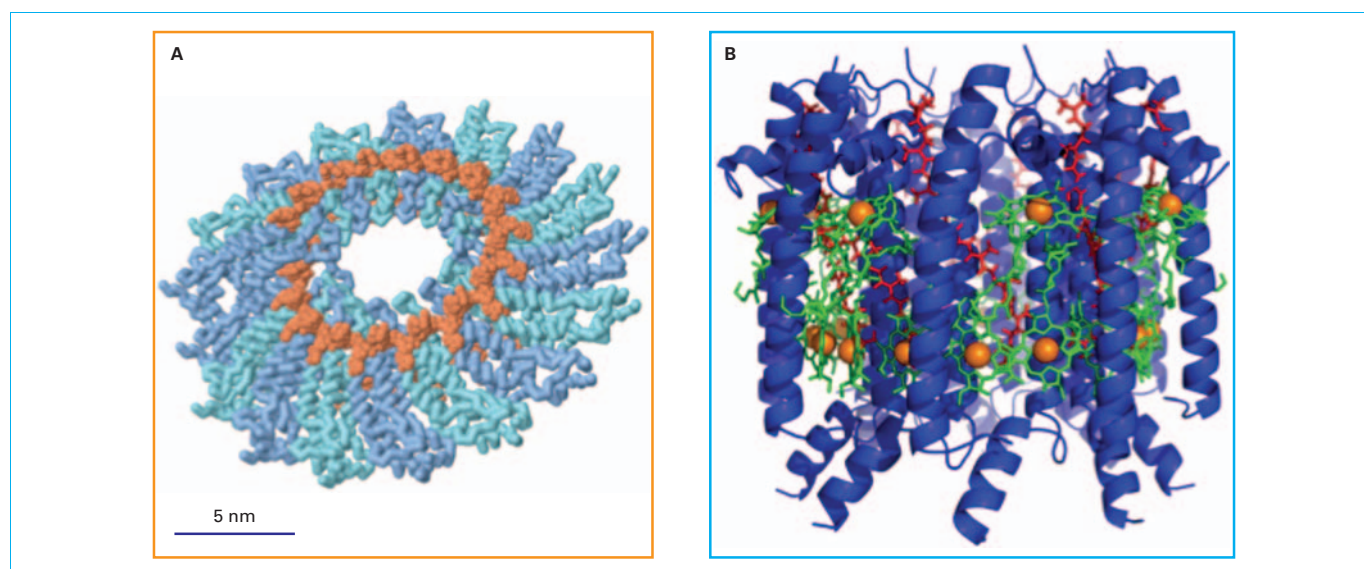


Figure 5 – A) Vue partielle de l'enroulement hélicoïdal du virus de la mosaïque du tabac (ARN en orange, capsid en bleu) [7] B) Structure cristalline du complexe collecteur de lumière LH-2 montrant les assemblages supramoléculaires de protéines (bleu) et les molécules de chlorophylle (vert) et caroténoïde (rouge) [8]

base des métabolismes oxydatifs dans les systèmes vivants [13]. La structure cristalline de la figure 6 illustre remarquablement l'association supramoléculaire du substrat érythromycine, un antibiotique antibactérien, avec l'enzyme cytochrome P450 3A4 (dénommé CYP3A4). Pour plus de clarté, le squelette protéique est représenté en ruban (voir ci-dessus). L'antibiotique est localisé dans la cavité hydrophobe de la protéine à proximité du site hémunique [14].

Les **cytochromes P450** sont des hémoprotéines, métalloenzymes comportant un groupe hémunique avec un atome de fer. Elles jouent un rôle particulièrement important dans la synthèse de molécules variées comme certaines hormones stéroïdiennes ou le cholestérol, et dans le métabolisme de médicaments ou de toxines [15] [16].

### 1.3 Biodétection, diagnostic, thérapie et imagerie

Le développement de techniques de biodétection pour l'analyse d'agents biologiques et le diagnostic de maladies représente un enjeu crucial en matière d'environnement et de santé publique. Les applications de la chimie supramoléculaire à ces problématiques biomédicales se sont considérablement développées ces dernières décennies. Ce qu'on dénomme désormais la nanomédecine est une approche révolutionnaire des techniques d'analyse et de diagnostic avec des applications thérapeutiques originales et prometteuses [NM 4 010]. Ces domaines sont en pleine expansion et ont de fait des impacts sociétaux et environnementaux importants. Ce développement florissant est lié à des recherches académiques fondamentales en lien avec des innovations technologiques en méthodes instrumentales de plus en plus performantes. Parmi ces nouvelles méthodes, on peut citer les microscopies biphotoniques (ou non linéaires) qui permettent de réaliser des images en trois dimensions d'un échantillon biologique, comme par exemple la visualisation de la vascularisation cérébrale [MED 500], mais également d'étudier des mécanismes dynamiques dans les tissus ou cellules vivantes.

Nous ne développerons pas ici les nombreux apports de la chimie supramoléculaire à ces techniques innovantes qui représentent par leur complexité et leur diversité une somme colossale de travaux qui relèvent en partie des nanotechnologies. Nous nous

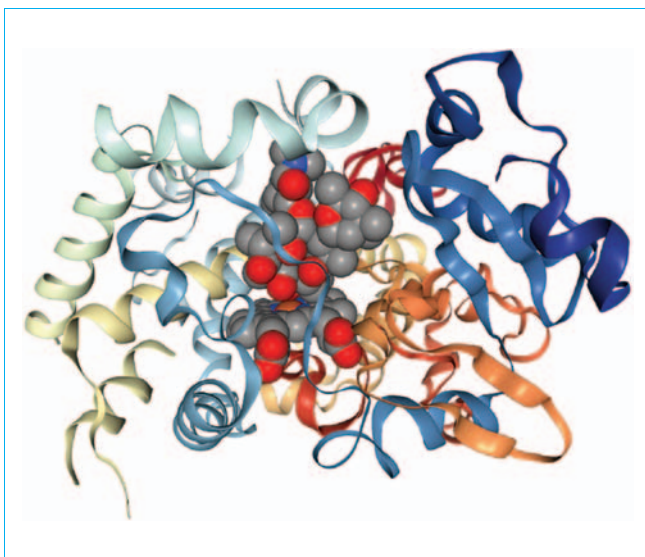


Figure 6 – Structure cristalline de l'assemblage supramoléculaire érythromycine-CYP3A4 [14]

limiterons ici aux systèmes fondés sur les interactions hôte-invité utilisant des récepteurs moléculaires comme les calixarènes, les cucurbituriles ou les cyclodextrines (figure 7), qui présentent généralement de bonnes biocompatibilités [17][18]. L'encapsulation réversible de substrats dans ces cavités hydrophobes a conduit à concevoir des systèmes pour véhiculer des médicaments ou toute autre molécule bioactive à des fins thérapeutiques ou de diagnostic, par exemple des agents de contraste pour l'imagerie médicale [AF 6 818].

Les **agents de contraste** sont des additifs injectés dans le corps pour exacerber la visualisation d'un tissu par rapport à son environnement. Ce sont souvent des molécules iodées pour les examens par scanner-X, ou paramagnétiques (complexes de gadolinium) dans le cas des examens par imagerie médicale (IRM). Les techniques d'imageries fonctionnelles comme la tomographie par émission de positrons (TEP) ou la tomographie par émission mono-photonique (TEMP) nécessitent l'utilisation de traceurs faiblement radioactifs.

#### 1.3.1 Vectorisation de médicaments

La vectorisation permet de distribuer à des cellules ou des tissus malades des principes actifs comme les agents anticancéreux, les gènes et protéines, avec une grande efficacité thérapeutique. La vectorisation chimique utilise des systèmes supramoléculaires pour délivrer des médicaments vers une cible spécifique [CHV 4 010] [J 2 310]. Ce sont par exemple des structures macromoléculaires comme des émulsions, des vésicules, des nanoparticules ou des dendrimères [19] [20].

Le développement de nouveaux procédés de vectorisation de médicaments est d'un intérêt considérable tant du point de vue médical que du point de vue économique. Plusieurs facteurs concourent à ces développements comme la stabilisation des espèces actives, et le contrôle temporel et spatial de leur distribution dans le milieu vivant, augmentant notablement leur efficacité et limitant les possibles effets secondaires. La réversibilité des interactions faibles dans les associations supramoléculaires fait de ces systèmes d'excellents candidats pour la conception de procédés de délivrance d'agents thérapeutiques ou d'autres molécules bioactives. Un agent actif peut en effet être encapsulé dans un récepteur moléculaire puis véhiculé et relâché à proximité du site concerné. Le relargage de l'espèce active peut par exemple être déclenché via un stimulus externe. Ces procédés sont également utilisés dans le domaine de la cosmétique où les propriétés d'inclusion des cyclodextrines et des cucurbituriles permettent entre autre l'encapsulation et la libération contrôlée des fragrances [J 2 216] [21].

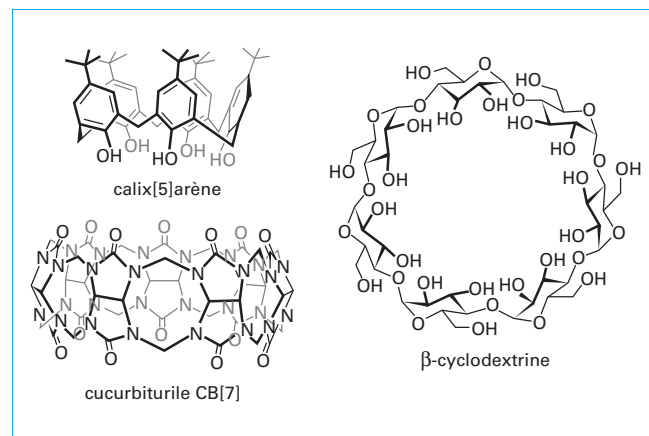


Figure 7 – Récepteurs moléculaires : calixarène, cucurbiturile et cyclodextrine

Cette approche a été expérimentée avec des médicaments transmis habituellement par voie orale en utilisant le cucurbiturile CB [7] capable de former des complexes d'inclusion avec des molécules actives contre l'hypertension (*aténolol*), la maladie d'Alzheimer (*mémantine*), le diabète (*glibenclamide*) ou encore des antalgiques comme le *paracétamol* [22]. La figure 8 montre la structure du complexe formé entre le chlorhydrate de *mémantine* et le CB [7]. La forme ammonium de la *mémantine* est encapsulée par la molécule hôte, l'anion chlorure (non représenté) se trouve à l'extérieur de la cavité moléculaire. Cette structure illustre remarquablement la complémentarité des deux espèces en interaction pour lesquelles une constante d'association de  $2,5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  a été mesurée [23].

Les cyclodextrines et les cucurbituriles représentent deux classes importantes de récepteurs moléculaires utilisés pour la vectorisation de composés bioactifs [24] [25]. Leur capacité à encapsuler sélectivement des molécules d'intérêt dans une cavité moléculaire présente des atouts, supplantant parfois les autres séquestrants de molécules neutres comme certains dendrimères ou des systèmes nanoparticulaires également utilisés pour la délivrance de principes actifs [J 2 310] [NM 4 050].

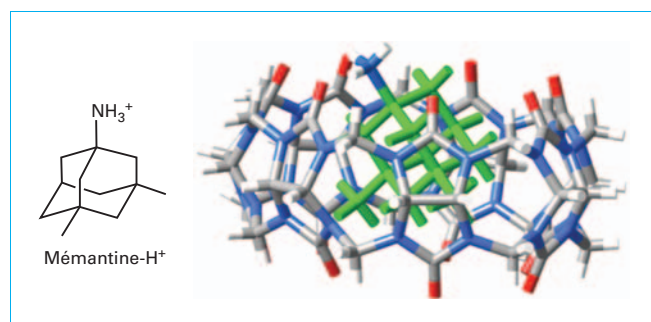


Figure 8 – Molécule de mémantine sous sa forme ammonium et structure moléculaire du complexe mémantine-H<sup>+</sup>@CB [7] (en vert le substrat mémantine-H<sup>+</sup>)

## 2. Chimie combinatoire dynamique (CCD)

### 2.1 Principes et intérêts

La chimie combinatoire permet de synthétiser de manière simultanée des bibliothèques de molécules à partir de simples combinaisons de réactifs [P 3 270]. Cette approche développée depuis les années 1960 s'est révélée particulièrement intéressante en biologie et en médecine pour identifier de nouvelles molécules à propriétés thérapeutiques. La chimie combinatoire dynamique (CCD), quant à elle, met en jeu des mélanges dont les constituants sont en équilibre. On parle alors de processus combinatoires sous contrôle thermodynamique. Le ou les produits de réaction les plus stables thermodynamiquement peuvent ainsi être sélectionnés parmi toutes les combinaisons de réactifs a priori envisageables [26] [27]. Les principes de base de la chimie combinatoire dynamique se sont révélés utiles pour identifier et isoler des structures stables au sein de mélanges complexes. En reconnaissance moléculaire, la CCD permet d'identifier la structure de récepteurs synthétiques sélectifs de substrats donnés, ou inversement, d'identifier un substrat reconnu de manière sélective par un récepteur donné (figures 9 et 10). Elle permet également d'accéder en une seule étape à des matériaux ou architectures supramoléculaires extrêmement complexes (foldamères, caténanes, nœuds...), dont la préparation via les méthodes traditionnelles de synthèses multi-étapes est souvent très difficile voire impossible.

Les réactions chimiques réversibles mises en œuvre au sein de bibliothèques dynamiques entre les différents produits de réactions peuvent impliquer la formation/dissociation de liaisons covalentes ou non covalentes et de liaisons entre un métal et un ligand. Ce contrôle thermodynamique impose également que la composition d'un mélange de produits puisse évoluer avec les conditions de l'expérience (température, pression, concentration...).

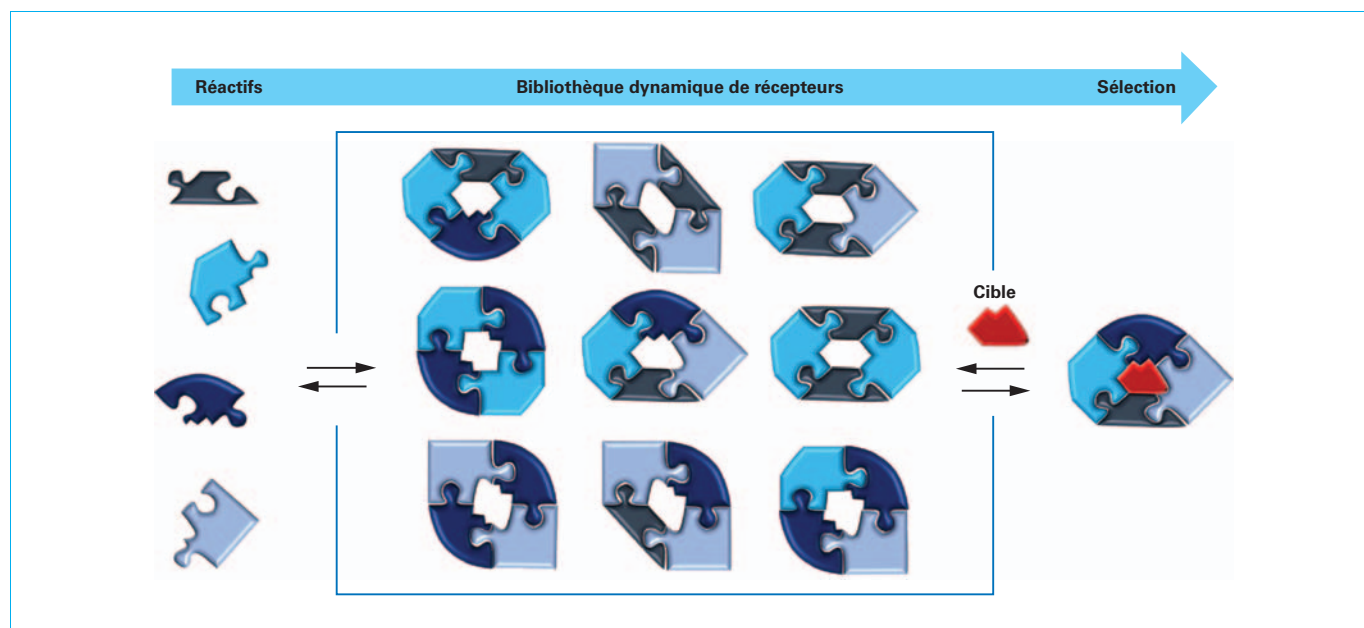
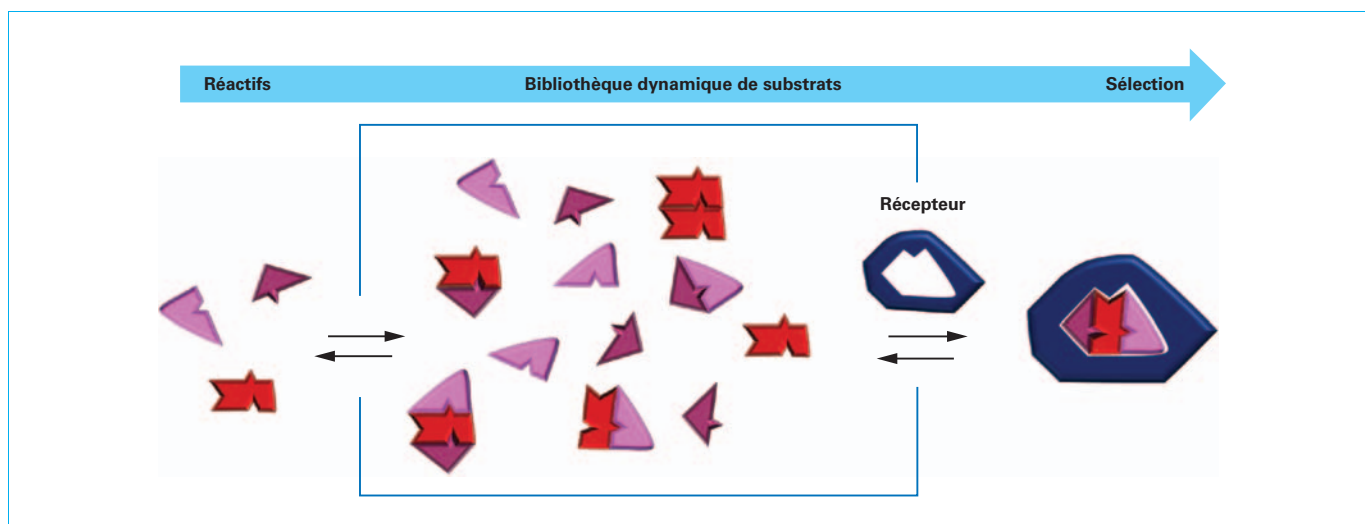


Figure 9 – Représentation schématique d'un processus de sélection induit par addition d'un substrat cible au sein d'une bibliothèque dynamique de récepteurs (moulage du récepteur)



**Figure 10 – Représentation schématique d'un processus de sélection induit par addition d'un récepteur au sein d'une bibliothèque dynamique de substrats (coulage du substrat)**

Il ne faut pas confondre la chimie combinatoire et la chimie combinatoire dynamique. La **chimie combinatoire** réfère à la production de banques de produits par des combinaisons statistiques de réactifs. Les liaisons formées sont covalentes et les réactions misent en œuvre ne sont pas réversibles. À l'inverse, la **chimie combinatoire dynamique** réfère à la production de banques de produits à partir de réactions réversibles. La constitution des mélanges réactionnels, c'est-à-dire la proportion des réactifs et des produits des réactions, est donc imposée par les équilibres mis en jeu et par les conditions opératoires. On parle alors de mélanges dynamiques.

## 2.2 Principales réactions utilisées en CCD

Le choix des réactions mises en jeu en CCD pour accéder à un produit donné est généralement imposé par un ensemble de facteurs et contraintes de natures expérimentales. La réaction doit être réversible sur une échelle de temps suffisamment grande. Elle doit également être compatible avec les conditions expérimentales du processus de sélection (solvant, température, réactivité des constituants du mélange). La solubilité des réactifs et des produits de la réaction est un autre paramètre clé qu'il faut considérer pour éviter la précipitation de produits de réactions non désirés. Il est également souhaitable de choisir des réactions qui puissent se dérouler dans des conditions relativement douces de température et de pression adaptées aux énergies relativement faibles mises en jeu dans les interactions non covalentes impliquées dans certains processus de sélection.

D'un point de vue pratique, le caractère « dynamique » d'un mélange donné rend la procédure de purification, *i.e.* l'isolement d'un des constituants du mélange, extrêmement complexe puisqu'un simple changement dans les conditions expérimentales (solvant, concentration, température...) peut avoir un effet majeur sur le contenu du mélange. Pour contourner ce problème et permettre la manipulation et le traitement d'un mélange dont la composition n'évolue plus, il est souvent indispensable de choisir des réactions chimiques dont le caractère réversible peut être « gelé » sous certaines conditions expérimentales. Un des leviers les plus couramment utilisés pour activer ou geler les équilibres en solution est le pH. Il est en particulier utilisé pour stopper l'échange thiolate-disulfure, mais aussi un grand nombre d'équilibres comme

rapporté figure 11. En outre, les réactions entre aldéhydes et amines ou plus généralement les réactions d'échange entre imines sont également très utilisées car la réduction des fonctions imines permet de figer la réaction et de manipuler le mélange.

Des bibliothèques entières de molécules peuvent ainsi être générées à partir des réactions réversibles listées sur la figure 11. Elles peuvent impliquer la formation de liaisons covalentes, de liaisons entre un centre métallique et un ligand mais également l'établissement d'interactions supramoléculaires (liaisons hydrogène ou électrostatiques, complexes par transfert de charge). La nature des liaisons détermine également la cinétique des échanges, on parle alors de liaisons plus ou moins labiles. La grande stabilité thermodynamique des liaisons covalentes va généralement de pair avec une faible labilité cinétique (faible vitesse d'échange). Au contraire, les liaisons non covalentes, caractérisées par des énergies de stabilisation beaucoup plus faibles, donnent lieu à des échanges beaucoup plus rapides.

## 2.3 Utilisation de matrices inorganiques en chimie macrocyclique (effet « template »)

Les fondements de la CCD ont été posés dans la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle, notamment avec les premiers exemples de synthèses macrocycliques assistées par un ion métallique [28]. Une illustration de cette approche « inorganique » de la CCD est illustrée sur la figure 12 où le cation  $Zn^{2+}$ , utilisé en tant que matrice (le terme anglais *template* peut être également utilisé) [29], permet d'orienter la polycondensation de l'*o*-aminobenzaldéhyde et d'éviter la formation d'espèces polymères [30]. La force motrice de cette réaction, qui implique la formation réversible d'imines à partir des groupes aldéhydes et amines, est la stabilisation du cation métallique  $Zn^{2+}$  au sein d'un complexe macrocyclique. Cette stratégie est aujourd'hui couramment exploitée pour accéder à des systèmes supramoléculaires extrêmement complexes, notamment dans le domaine des nœuds moléculaires (voir 3.2).

La labilité des liaisons métal-ligand, qui s'apparente à la vitesse à laquelle un ligand donné peut être substitué par un autre, dépend de la nature du centre métallique (charge, taille, nombre d'oxydation) et des caractéristiques électroniques et stériques du ou des ligands impliqués (donneur/accepteur, encombrement, taille...). Dans ce cas particulier, Il est souvent difficile de « figer » le

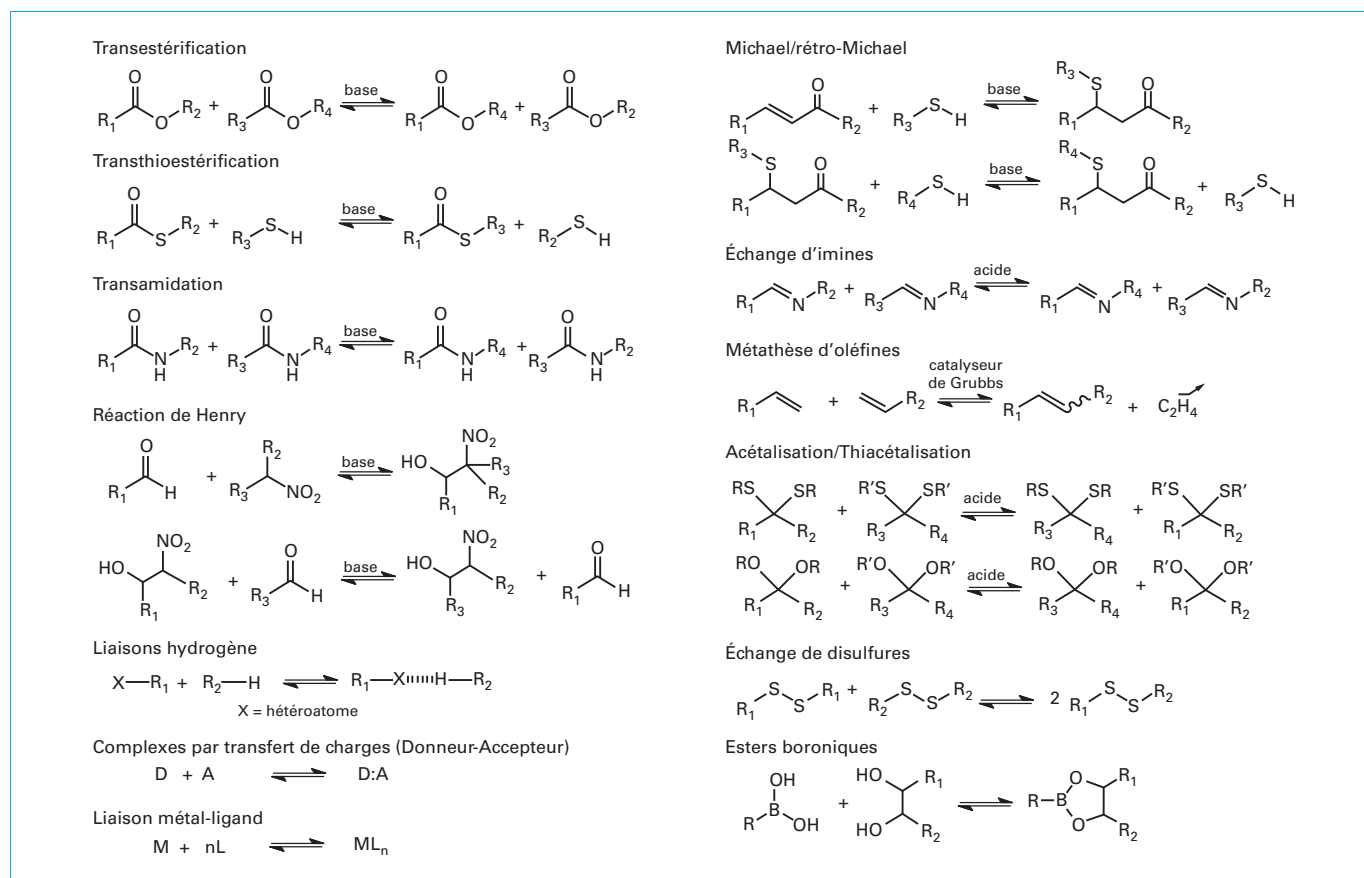
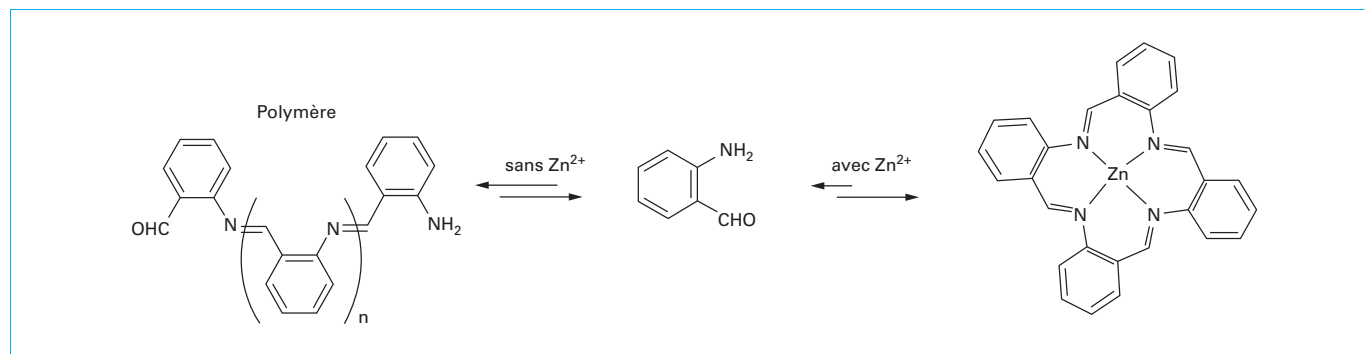


Figure 11 – Réactions couramment utilisées en chimie combinatoire dynamique



mélange réactionnel. Les stratégies les plus fréquemment utilisées consistent à oxyder ou à réduire le centre métallique [31], à « extraire » le métal de la cavité macrocyclique ou à modifier le ligand (par exemple en réduisant les fonctions imines).

## 2.4 CCD et chimie hôte-invité

Deux stratégies couramment utilisées en CCD pour sélectionner une molécule hôte ou un substrat donné au sein d'une bibliothèque dynamique sont représentées sur les figures 9 et 10. Lorsque la synthèse et l'amplification d'un récepteur donné est

effectuée en présence du substrat cible, on parle de « moulage » du récepteur (figure 9) [32]. Par analogie, le « coulage » d'un substrat correspond à une discrimination au sein d'une bibliothèque réalisée en présence d'un récepteur particulier (figure 10). Un exemple de moulage de récepteurs macrocycliques est représenté sur la figure 13. La sélection au sein d'une bibliothèque de produits à ponts disulfures, formée par oxydation aérobie d'une porphyrine fonctionnalisée par deux sous-unités phenyl-méthanthioles, est réalisée en présence de matrices organiques polydentées de différentes tailles [33]. La réaction de couplage mise en jeu est réversible (formation de ponts disulfures à partir de deux fonctions thiols) et les liaisons zinc-azote, impliquées dans la reconnaissance

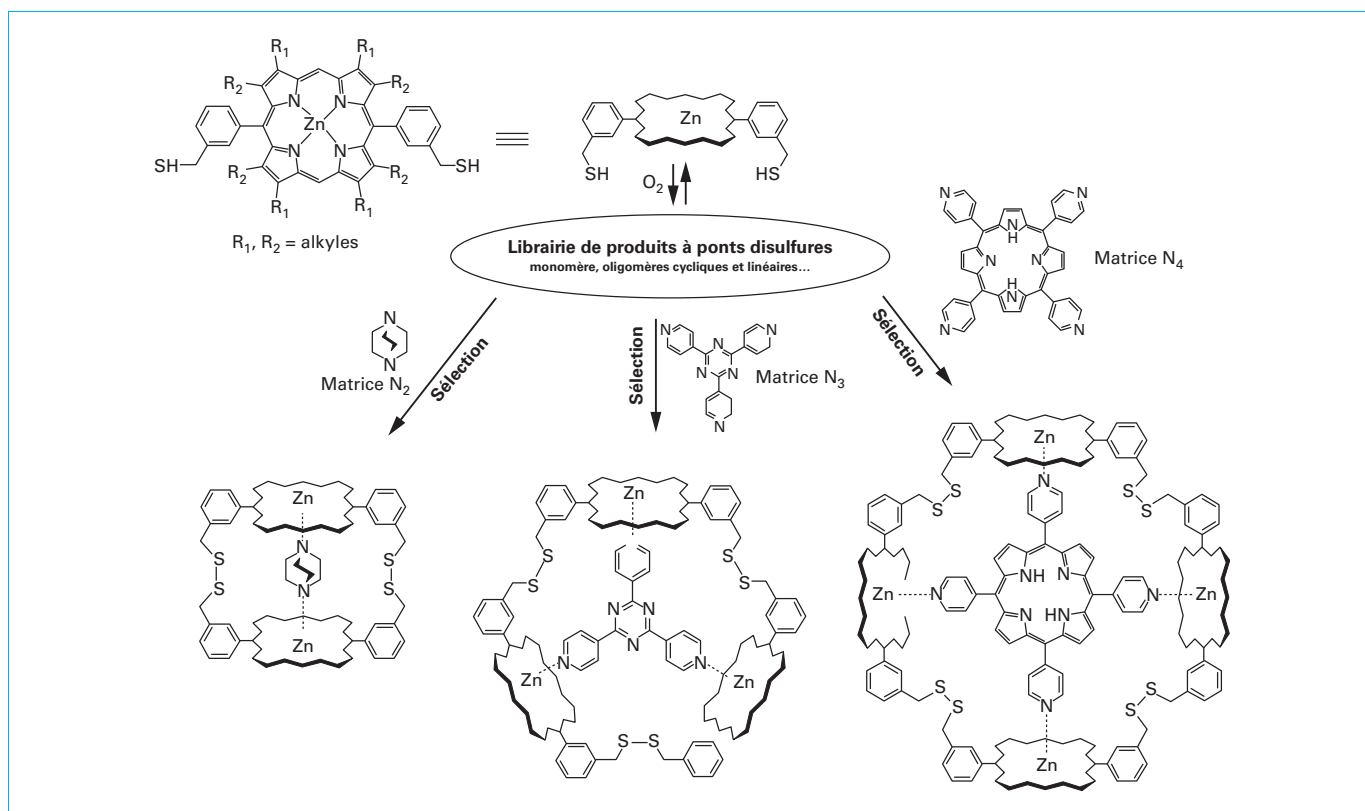


Figure 13 – Exemple de moulage de récepteur induit par un substrat [33]

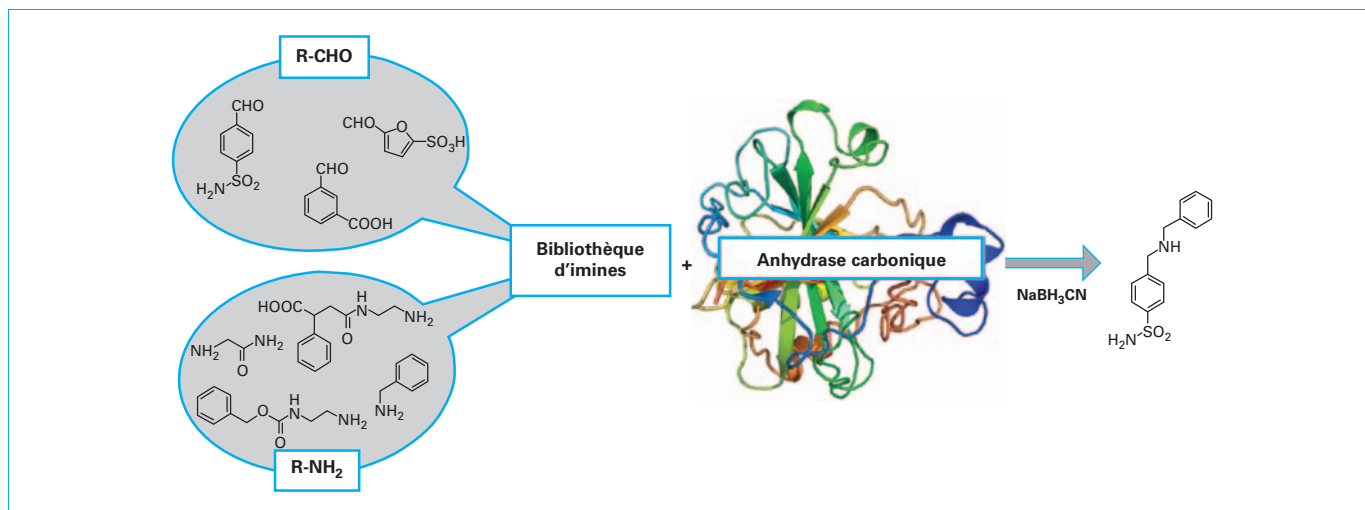


Figure 14 – Exemple de coulage de substrat induit par un récepteur biologique [34]

entre le monomère et la matrice, sont suffisamment labiles pour conduire à une bibliothèque dynamique d'oligomères cycliques et linéaires en solution. L'amplification sélective des produits macrocycliques incorporant deux, trois ou quatre sous-unités porphyrines est réalisée en ajoutant dans le mélange en équilibre les matrices bi-, tri ou tétra-dentes respectivement notées  $N_2$ ,  $N_3$  et  $N_4$  sur la figure 13, la taille et le nombre d'unités pyridines coordinantes déterminant dans chaque cas la structure du récepteur amplifié.

Les exemples de coulage de substrats décrits dans la littérature impliquent le plus souvent des récepteurs protéiques contenant un site actif dont les propriétés de reconnaissance vont être utilisées pour identifier/amplifier un substrat particulier au sein d'une bibliothèque dynamique. Cette approche est illustrée sur la figure 14 avec un exemple de sélection réalisée au sein d'une bibliothèque de 12 imines, résultant des combinaisons envisageables entre les 4 amines et 3 aldéhydes du mélange, en présence de

l'anhydrase carbonique, une enzyme de 30 kDa contenant un site actif à base de zinc qui intervient dans de nombreux processus biologiques. La structure du produit majoritaire isolé après réduction des fonctions imines est imposée par l'enzyme via une reconnaissance sélective au niveau du site actif. Le produit sélectionné est donc un inhibiteur de l'enzyme capable de bloquer son activité catalytique. Il présente notamment une sous-unité sulfonamide qui interagit avec l'atome de zinc et un fragment benzylique qui se loge dans une partie hydrophobe du site enzymatique [34].

**Nota :** Le Dalton (Da) est l'unité de masse atomique, essentiellement utilisée en biologie et biochimie, pour indiquer la masse des protéines (exprimée en kilodalton (kDa)). 1 Da =  $1,6605 \times 10^{-27}$  kg.

### 3. Des rotaxanes aux nœuds : éléments de topologie moléculaire

Les progrès spectaculaires réalisés dans le domaine de la chimie supramoléculaire depuis plus de cinquante ans ont permis de développer des stratégies de synthèse remarquablement efficaces d'objets moléculaires complexes appartenant aux familles des *rotaxanes*, des *caténanes* et des *nœuds*. Initialement considérées comme de véritables « curiosités » synthétiques, ces molécules ont soulevé dès le début du XX<sup>e</sup> siècle de nombreux problèmes tant au niveau de leurs synthèses qu'au niveau de leurs représentations graphiques dans le plan. Les caténanes et les nœuds sont en effet tous caractérisés par une topologie dite « non triviale ». Jean-Pierre Sauvage, prix Nobel de chimie 2016 pour ses travaux dans le domaine des machines moléculaires, définit la topologie chimique comme « la science des composés qui ne peuvent être représentés dans un plan sans croisement, quelles que soient les déformations que l'on fasse subir à la molécule » [35].

#### 3.1 Rotaxanes et caténanes

##### 3.1.1 Présentation

Les rotaxanes et les caténanes sont constitués d'au moins deux sous-unités moléculaires « indépendantes » maintenues au sein d'une même structure par un lien mécanique. Un rotaxane simple comporte

une molécule en forme d'anneau traversée par une seconde molécule dont la forme s'apparente à celle d'un filament (figure 15). Ce dernier est généralement maintenu dans l'anneau par deux substituants volumineux, appelés bouchons, introduits à chacune de ses extrémités. Le filament et l'anneau sont donc indissociables bien qu'aucun lien covalent ne les relie. La dénomination pseudo-rotaxane est quant à elle réservée aux systèmes dissociables, par exemple lorsque l'absence de bouchons permet au filament de sortir de l'anneau.

On trouve dans la littérature des exemples de rotaxanes constitués de plusieurs anneaux enfilés sur le même filament ou de plusieurs filaments insérés dans le même anneau. Pour distinguer ces structures, plusieurs nomenclatures ont vu le jour. L'une d'entre elles, proposée dès le début des années 1970, fait notamment apparaître le nombre (n) d'éléments moléculaires reliés mécaniquement. On parle ainsi de [n]rotaxane de type x/y où x et y représentent respectivement le nombre d'anneaux et de filaments au sein de la structure (figure 15) [36].

La première synthèse de rotaxanes a été publiée en 1967 [37][38], mais de telles structures ont été envisagées dès 1958 en tant qu'intermédiaires dans la synthèse des caténanes [39]. Les molécules appartenant à la famille des caténanes sont en effet formées d'anneaux entrelacés. Les dérivés de type [2]caténane, impliquant deux anneaux (n = 2), sont les plus simples représentants de cette famille de composés. Comme dans le cas des rotaxanes, les éléments « indépendants » des caténanes (n anneaux) sont maintenus au sein d'une même structure par un lien mécanique, également appelé liaison topologique, la dissociation de ces sous-unités impliquant forcément la rupture d'au moins une liaison covalente. La topologie des [2]caténanes est dite « non-triviale » car leur projection dans le plan impose la représentation d'au moins deux croisements entre les anneaux. D'un point de vue topologique, on peut également dire que les formes entrelacées et dissociées des deux anneaux sont isomères (isomères de topologie, ou topoisomères) puisque ces deux représentations incluent les mêmes atomes et les mêmes liaisons entre atomes (figure 16). De la même manière, les anneaux de Hopf et les anneaux de Salomon, ces derniers constitués de deux anneaux doublement entrelacés, sont des isomères topologiques [40]. De surcroît, les molécules en forme d'anneaux de Salomon présentent une chiralité de nature topologique et peuvent donc potentiellement exister sous la forme de deux énantiomères de topologie (figure 16).

Les molécules dont la **topologie** est **non triviale** sont celles qui ne peuvent être représentées dans un plan sans croisement.

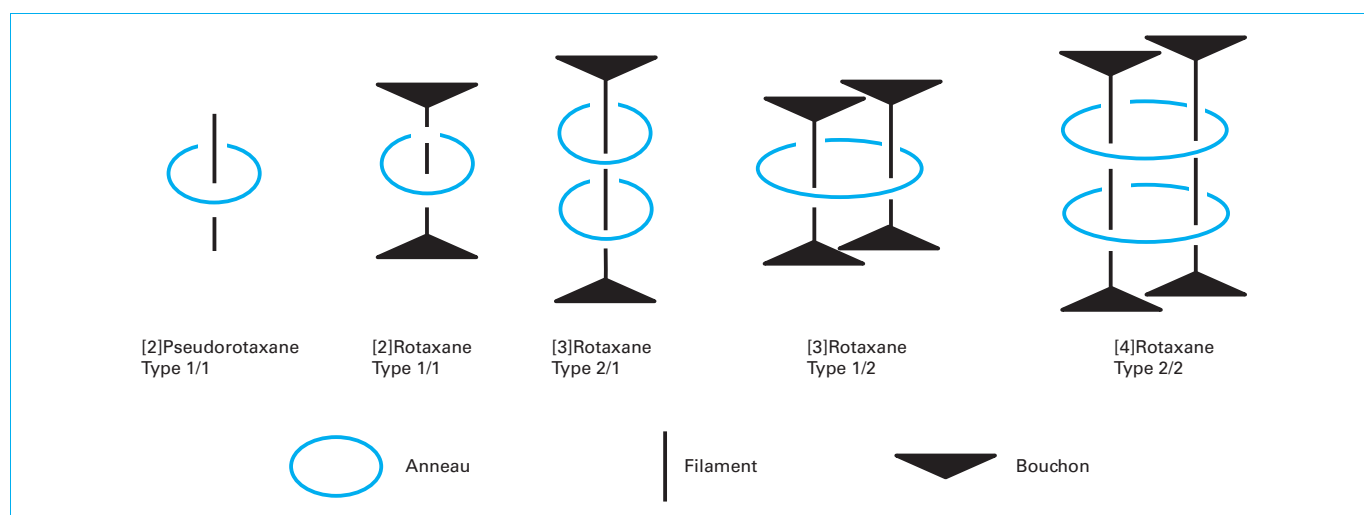


Figure 15 – Représentation schématique et nomenclature des rotaxanes [36]

Trois isomères de topologie en série [3]caténane sont représentés sur la figure 16. La forme la plus simple présente une structure en forme de chaînon où chaque anneau est entrelacé avec un ou deux voisins. Les *anneaux de Borromée*, dont le nom fait référence aux armes de la famille Borromeo, présentent une structure beaucoup plus complexe impliquant trois anneaux imbriqués (non entrelacés) maintenue au sein de la même structure par des liens d'origine mécanique. Les deux représentations les plus courantes des anneaux de Borromée sont dessinées sur la figure 16. Notons que ces deux représentations graphiques à plat diffèrent de par leur symétrie de telle sorte que l'une est chirale est l'autre non.

### 3.1.2 Synthèse des caténanes

Les stratégies de synthèse développées depuis plus de 50 ans pour accéder à des caténanes et rotaxanes sont très semblables. Pour cette raison, nous avons choisi de ne présenter dans cette partie qu'une sélection de synthèse de caténanes. Le lecteur est donc renvoyé à la consultation de revues plus spécialisées pour ce qui concerne les rotaxanes [41] [42]. La première synthèse d'un [2]caténane a été décrite en 1960 [43] [44], mais il a fallu attendre le début des années 1980 pour voir apparaître une stratégie de synthèse dirigée réellement efficace qui repose sur l'utilisation d'une matrice inorganique (*template* en anglais) [45]. L'approche non dirigée développée initialement par Wasserman (figure 17) est aujourd'hui qualifiée de « statistique » car le rendement (très faible) en [2]caténane dépend directement de la probabilité de formation d'un intermédiaire pseudorotaxane résultant de l'insertion d'une longue chaîne diester (filament) dans la cavité du cycle hydrocarboné.

#### 3.1.2.1 Approches dirigées impliquant une matrice métallique

L'approche dirigée publiée en 1984 par le groupe de J.-P. Sauvage [45][46] s'inspire des stratégies développées au début des années 1970 pour améliorer les rendements des synthèses de molécules en forme d'anneaux appelées macrocycles [47]. L'étape clef, dite de « préorganisation », consiste à utiliser un ion métallique en tant que matrice pour organiser le ou les réactifs nécessaires à la formation du cycle. L'enroulement du précurseur linéaire autour du métal est provoqué par l'établissement de liaisons entre le cation métallique et certains atomes coordinants incorporés dans le squelette organique (figure 18). La formation de ce complexe intermédiaire permet alors de « figer » le précurseur dans une conformation favorable à la cyclisation en positionnant les deux fonctions X terminales à proximité l'une de l'autre. La fermeture du cycle peut ensuite être réalisée dans une ultime étape par réaction directe entre les deux groupements fonctionnels X ou en ajoutant dans le milieu un réactif complémentaire représentant la partie « manquante » du cycle.

La complexation d'un ion métallique a donc pour effet d'organiser le précurseur et de positionner les deux groupements réactifs dans le même plan afin de favoriser la formation d'un objet bidimensionnel. Pour atteindre l'objectif visé, la taille de l'ion métallique, et les caractéristiques de sa première sphère de coordination (géométrie, coordinence) doivent être adaptées aux propriétés du précurseur et à la structure du macrocycle visé. L'ion  $Ni^{2+}$  stabilisé dans des environnements plan carré ou octaédrique est probablement l'une des matrices les plus utilisées en synthèse de macrocycles. Ce métal a par exemple été utilisé pour accéder au 1,4,8,11-

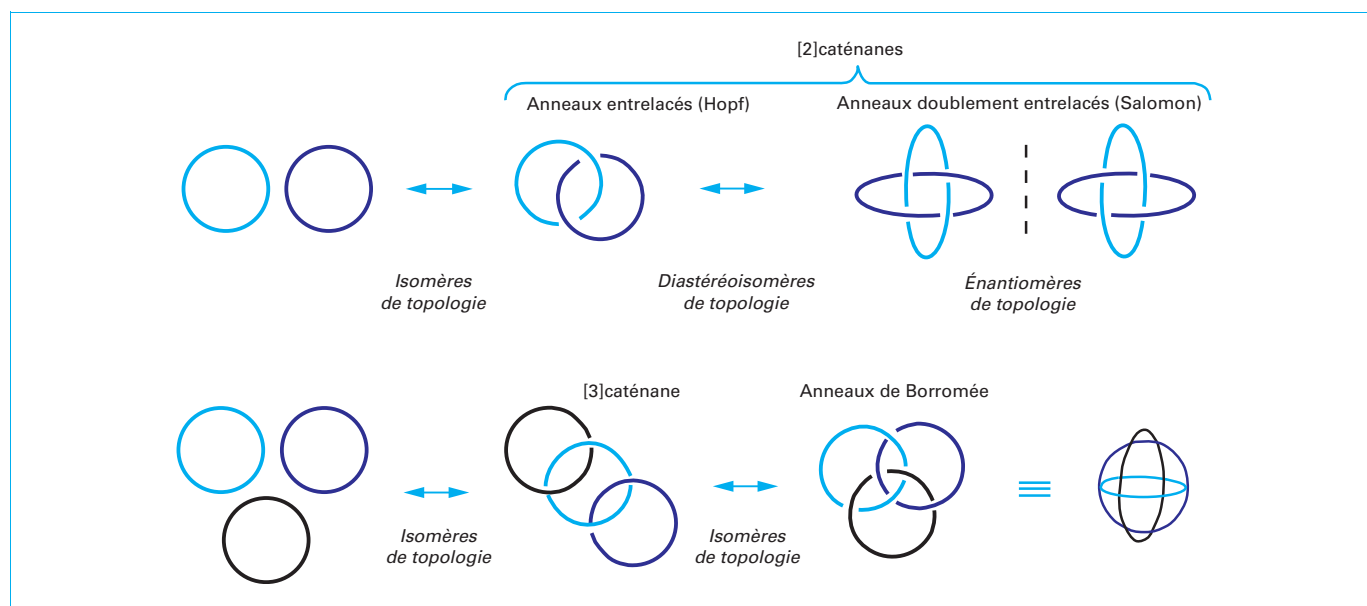


Figure 16 – Isométrie topologique : anneaux et caténanes

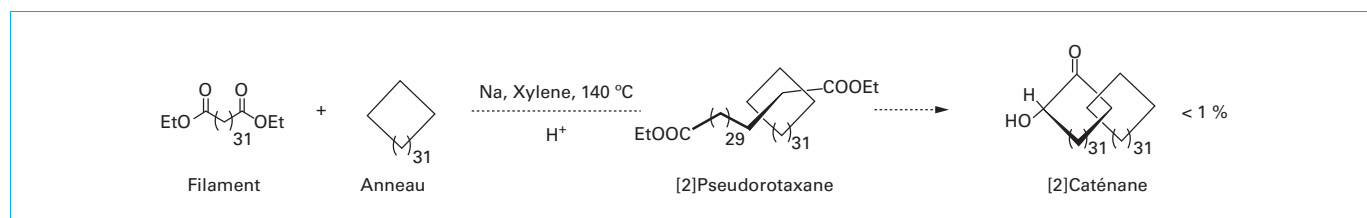


Figure 17 – Approche statistique développée par Wasserman pour accéder à un [2]caténane [43]

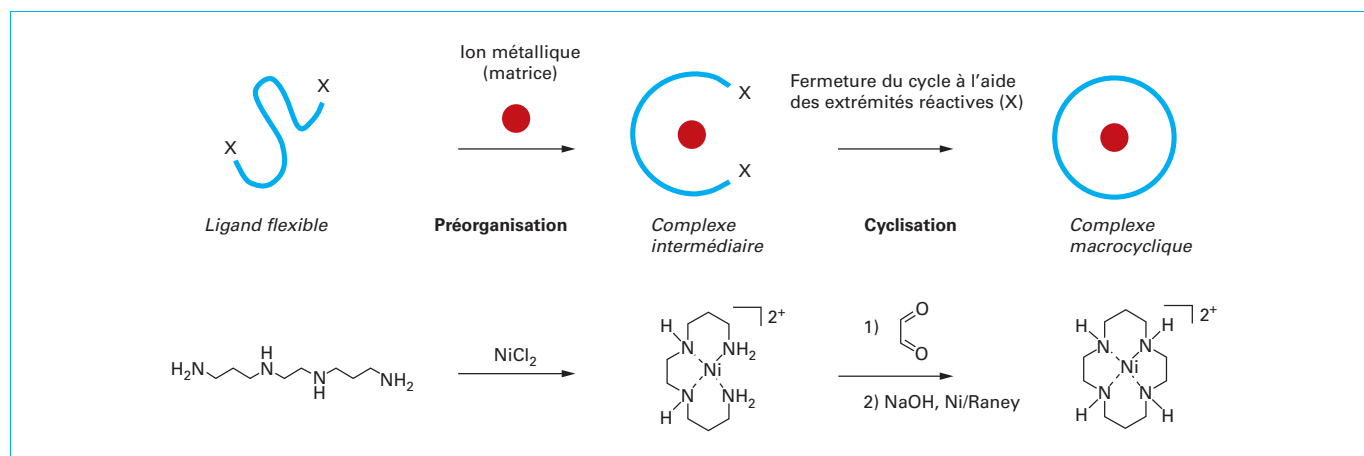


Figure 18 – Représentation schématique et illustration d'une synthèse de macrocycle favorisée par un effet de matrice [48]

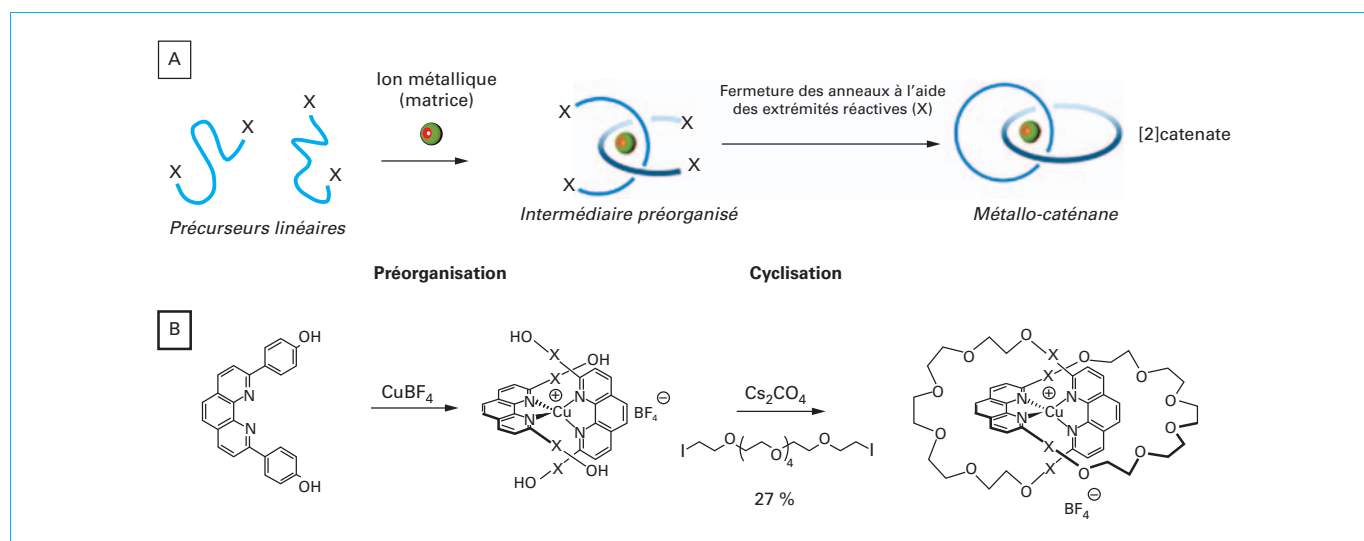


Figure 19 – Stratégie dirigée de synthèse d'un [2]caténane impliquant l'utilisation d'un ion métallique pour former un complexe intermédiaire préorganisé [45] [49]

tétrazacyclotétradécane, plus connu sous le nom de *cyclame*, à partir d'une tétraamine linéaire et du glyoxal (figure 18) [48]. Il faut également souligner que la très grande stabilité thermodynamique et l'inertie cinétique des complexes macrocycliques rend généralement l'étape de démétallation (extraction du métal pour donner le ligand libre) assez difficile. Dans le cas du cyclame, l'extraction du nickel peut être réalisée à l'aide des anions cyanures ( $\text{CN}^-$ ) pour former le complexe  $\text{Ni}(\text{CN})_6^{4-}$ .

La stratégie développée par J.-P. Sauvage et C. Dietrich-Buchecker pour accéder à des caténanes repose sur un effet de matrice tridimensionnel impliquant l'ion métallique  $\text{Cu}(\text{I})$ . Elle consiste à organiser non plus un mais deux précurseurs organiques autour d'un même atome de  $\text{Cu}(\text{I})$  (figure 19A, étape de préorganisation) de manière à créer une structure tridimensionnelle favorable à la formation d'un entrelac (figure 19A, étape de cyclisation). La propension de l'ion métallique  $\text{Cu}(\text{I})$  à former des complexes de coordination 4, où chaque ligand relié au métal occupe les sommets d'un tétraèdre, a été exploitée pour atteindre cet objectif.

Le premier exemple de [2]caténane obtenu en appliquant cette stratégie est représenté sur la figure 19B [45][49]. La première

étape consiste à former le cœur du caténane à partir d'un ion  $\text{Cu}(\text{I})$  et de deux ligands bidentes dérivés de la phénanthroline substituée en position 2 et 9 par des noyaux phénoliques. Le métal, stabilisé par quatre atomes d'azote, est au centre d'un tétraèdre formé par les deux ligands phénanthroline positionnés dans deux plans orthogonaux. Les deux fonctions phénol préalablement introduites sur les positions 2 et 9 de chaque phénanthroline sont ensuite mises en jeu dans des réactions de type Williamson en présence de longues chaînes polyéthers dihalogénées dont la longueur est adaptée à la fermeture des deux macrocycles. Le [2]caténane (le suffixe *ate* est utilisé pour signifier la présence d'un ion métallique complexé au sein de la structure organique) représenté sur la figure 19B, obtenu avec un rendement de 27 %, peut ensuite être démétallé par ajout de cyanure de potassium pour former le [2]caténane correspondant.

De nombreuses variantes de cette stratégie ont été décrites dans la littérature pour accéder à des rotaxanes et caténanes de complexités croissantes (nombre, taille et propriétés des anneaux impliqués) [50] [51] [52]. On trouve notamment quelques exemples de [2]caténanes doublement entrelacés connus sous le nom d'anneaux de Salomon (figure 16) [50].

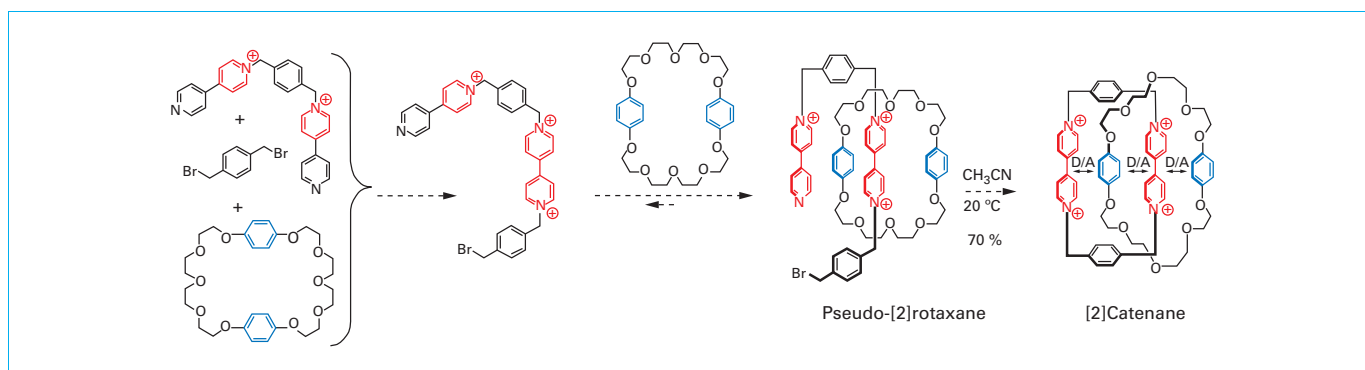


Figure 20 – Stratégie dirigée de synthèse d'un [2]caténane impliquant la formation d'un intermédiaire pseudo-rotaxane stabilisé par des interactions faibles entre motifs organiques [53]

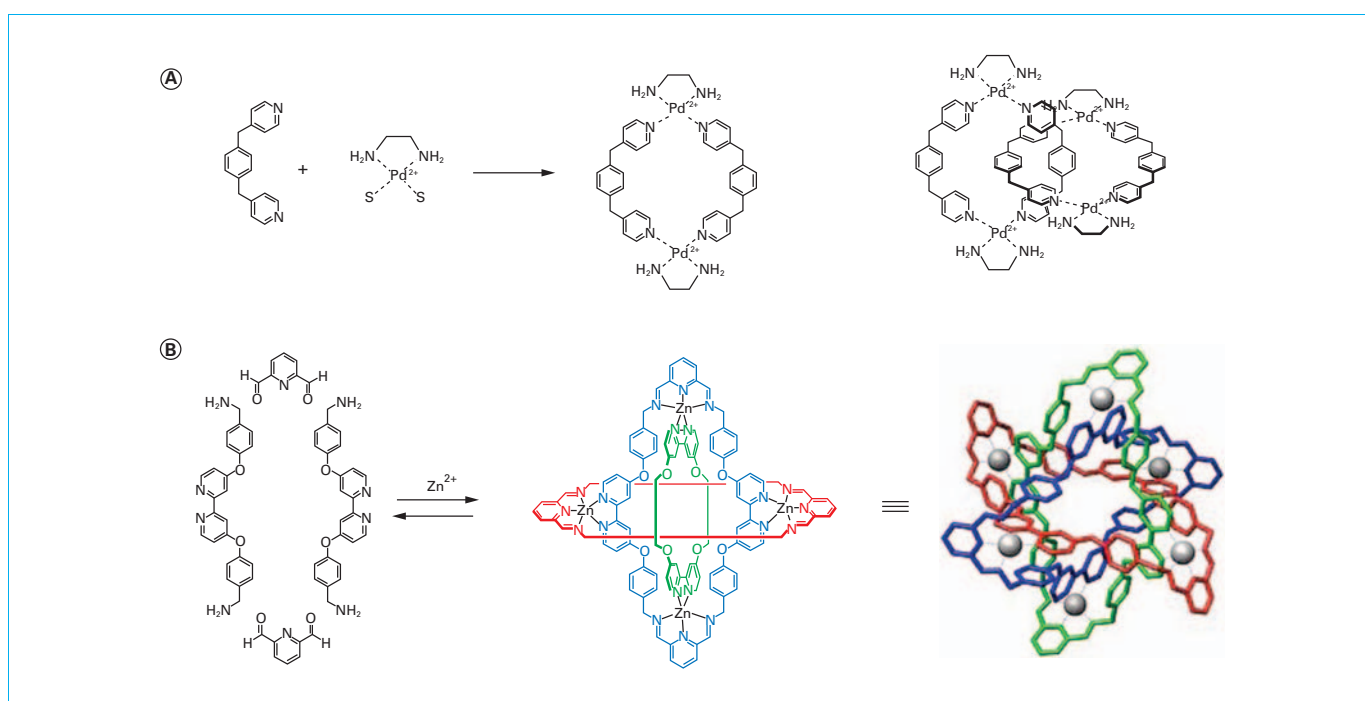


Figure 21 – Synthèse des anneaux magiques de Fujita (A), [54] et des anneaux de Borromée (B) [55] [56]

### 3.1.2.2 Approches dirigées impliquant des interactions faibles

D'autres approches, purement organiques, ont été développées pour synthétiser ce type de molécule. La préorganisation au sein des intermédiaires fait alors intervenir des liaisons non covalentes entre les différents réactifs impliqués [36]. Cette stratégie est illustrée sur la figure 20 pour l'une des premières synthèses de [2]caténane dirigée par des interactions faibles établies entre des motifs  $\pi$ -conjugués plans, riches en électrons (donneurs dialkoxybenzenes représenté en bleu), et des motifs  $\pi$ -conjugués plans, pauvres en électrons (accepteurs bipyridiniums représentés en rouge) [53]. Le [2]caténane visé est obtenu en une seule étape avec un excellent rendement de l'ordre de 70 % en passant par un intermédiaire pseudo[2]rotaxane dont la préorganisation est imposée par des interactions (D/A) entre le macrocycle porteur de groupement donneurs (D) et le filament porteur d'unités acceptrices (A) (figure 20).

### 3.1.2.3 Synthèses de caténanes sous contrôle thermodynamique

Lorsque les réactions mises en jeu dans le processus de cyclisation sont réversibles, la formation des caténanes peut être contrôlée par la thermodynamique et notamment par des données d'entropie. Un des plus beaux exemples de synthèse de caténane sous contrôle thermodynamique a été découvert de façon fortuite en 1994 par Makoto Fujita (figure 21A) [54]. Cette synthèse d'anneaux « magiques » implique la condensation du ligand bidenté 1,4-bis[(4-pyridyl)méthyl]benzène et du nitrate de palladium-éthylène diamine, présentant deux ligands nitrates échangeables, introduits en quantités stœchiométriques. Le cation métallique palladium(II) est ici utilisé non pas comme une matrice, mais comme un constituant à part entière du *metallacycle* (macrocycle incorporant des ions métalliques dans sa structure). Les analyses réalisées sur le mélange réactionnel ont montré qu'il existe en solution un équilibre entre le macrocycle initialement visé et le [2]caténane correspondant et que les proportions

relatives de ces deux espèces évoluent de façon notable avec les concentrations en réactifs. L'existence de cet équilibre entre des molécules en forme d'anneau simple (macrocycle) et d'anneaux entrelacés (caténane) est imputable à la labilité de la liaison azote-palladium (N-Pd). L'échange « rapide » des ligands liés au métal confère en effet au mélange réactionnel un caractère dynamique qui permet à plusieurs espèces de coexister en équilibre et à la réaction dans son ensemble d'être sous contrôle thermodynamique. L'existence de cet équilibre dépend bien sûr de la nature du métal et de la cinétique d'échange de la liaison métal-ligand. À titre d'exemple, lorsque cette même réaction est conduite en présence de platine, la réaction passe sous contrôle cinétique. Les proportions relatives des différents produits de condensation (macrocycle, caténane, oligomère) sont alors imposées par leurs vitesses de formation car la vitesse d'échange des ligands sur le platine est trop lente à l'échelle de temps de la réaction.

Ce concept de contrôle thermodynamique, généralement mis en œuvre dans des réactions réversibles impliquant l'ion palladium(II) et des ligands poly-pyridiniques de tailles et de structures variées, a été depuis largement exploité pour accéder en une seule étape et avec d'excellents rendements à de nombreux caténanes et rotaxanes ainsi qu'à des composés de structures encore plus complexes appartenant à la famille des *noeuds* [50] [57].

Cette approche a notamment permis d'accéder en une seule étape à une molécule en forme d'anneaux de Borromée (figure 21B). Celle-ci est obtenue quantitativement (86 %) par auto-assemblage de deux composants organiques dirigés par des cations zinc. Le contrôle thermodynamique de cette réaction repose sur la réversibilité des réactions mises en jeu entre aldéhydes et amines et sur la labilité de la liaison Zn-azote. Les anneaux de Borromée sont formellement obtenus par imbrication de trois macrocycles organiques identiques (type *base de Schiff*) assemblés les uns aux autres par six atomes de zinc stabilisés au sein d'octaèdres déformés impliquant une bipyridine (coordination 2, complexation *endo*) et un fragment pyridine-diimine (coordination 3, complexation *exo*) [55] [56]. Notons que cette procédure simple et directe peut être conduite à l'échelle du gramme dans le cadre de travaux pratiques à destination de jeunes étudiants [56].

## 3.2 Nœuds moléculaires

### 3.2.1 Définition

Il s'agit d'une autre famille de molécules présentant une topologie « non triviale » [58]. Les nœuds ont de tout temps occupé une place à part dans les sociétés humaines. Notre histoire est en effet

jalonnée de représentations de nœuds dans les domaines religieux, artistiques et scientifiques. La théorie des nœuds a notamment fait l'objet de nombreux développements mathématiques dont les premiers pas datent du XIX<sup>e</sup> siècle [42]. On trouve également des nœuds extrêmement complexes à base d'ADN produits naturellement par des enzymes de type *topoisomérases* [59].

Il existe une très grande variété de nœuds. Certains d'entre eux, en particulier les *nœuds premiers*, sont décrits dans des tables. La nomenclature d'Alexander-Briggs est fréquemment utilisée pour nommer et différencier les caténanes et les très nombreuses combinaisons décrites dans la table des nœuds dont certaines formes simples sont représentées sur la figure 22. Chaque nœud est identifié par trois lettres écrites sous la forme  $x\frac{y}{z}$  où  $x$  représente le nombre minimum de croisements envisageables pour les projections de cette structure,  $y$  le nombre de composants moléculaires impliqués dans la structure et  $z$  sa place au sein de la série possédant le même nombre de croisements et de composants. Contrairement aux caténanes, les nœuds sont constitués d'un seul et même anneau plus ou moins entrelacé. Tous les nœuds sont donc caractérisés par une valeur de  $y$  commune et égale à 1. L'anneau simple  $0_1$  est le non nœud et  $2_1^2$  représente un caténane formé de deux anneaux simplement entrelacés dont la représentation nécessite deux croisements. Le premier représentant de la table des nœuds,  $3_1$ , est plus communément appelé nœud de trèfle à trois feuilles ou nœud trifolié. Sa projection à plat présente 3 croisements et il s'agit du premier nœud de cette série. Les nœuds  $4_1$  et  $5_1$ , connus respectivement sous les noms de nœud de huit et de nœud de trèfle à cinq feuilles, présentent respectivement 4 et 5 croisements.

#### Nœuds premiers

Par analogie avec des nombres premiers qui n'admettent comme diviseurs entiers que 1 et eux-mêmes, l'adjectif « **premier** » est utilisé pour désigner tous les nœuds qui ne sont pas décomposables en produit de nœuds non triviaux (dont la représentation nécessite au moins un croisement).

Comme pour les caténanes, un nœud est dit topologiquement chiral lorsqu'il est impossible de le superposer avec son image dans un miroir. À titre d'exemple, le nœud trifolié  $3_1$  est le plus petit nœud chiral, il existe donc sous la forme de deux énantiomères de topologie (figure 22). À l'inverse, le nœud en forme de huit  $4_1$  n'est pas topologiquement chiral puisqu'il est possible de passer de la forme « droite » à la forme « gauche » par une

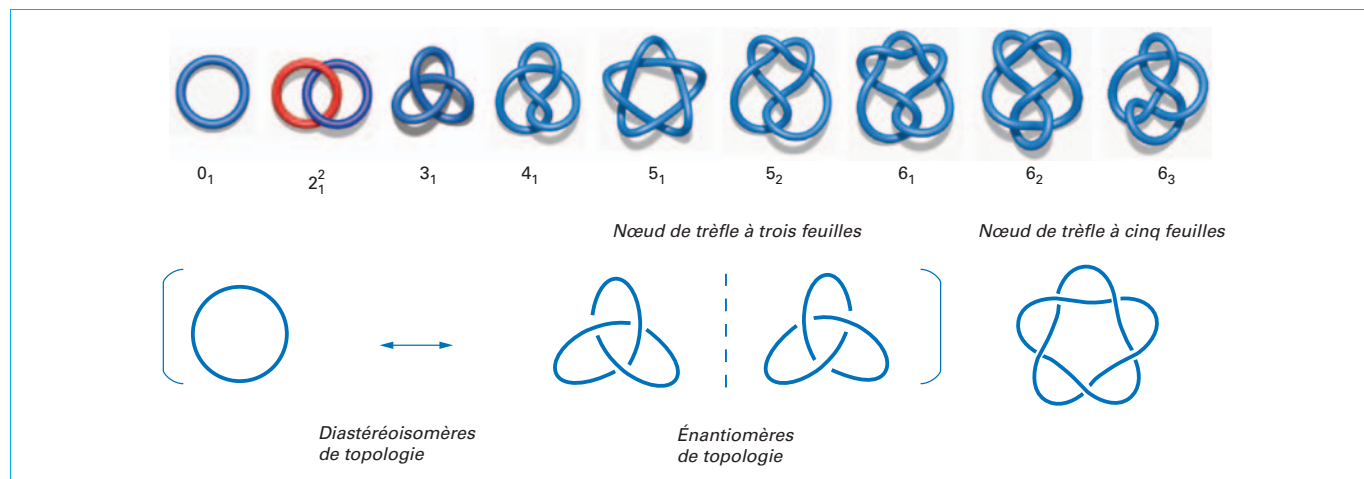


Figure 22 – Représentations schématiques du non nœud  $0_1$ , du caténane  $2_1^2$ , et de quelques nœuds premiers

déformation continue de la molécule. Notons cependant que les représentations gauche et droite de cette molécule dans le plan ne sont pas superposables.

L'accès aux nœuds moléculaires a toujours représenté un véritable challenge synthétique. Des progrès très importants réalisés dans ce domaine depuis plus de cinquante ans permettent aujourd'hui de produire des nœuds complexes à l'échelle du gramme avec d'excellents rendements. Les bases de cette chimie ont été posées dans la deuxième moitié du XX<sup>e</sup> siècle avec des tentatives de synthèse du nœud de trèfle.

### 3.2.2 Synthèse des nœuds

#### 3.2.2.1 Approches dirigées impliquant une matrice métallique

Les premières publications traitant de la synthèse du nœud de trèfle datent du début des années 1960 [60]. De nombreuses stratégies de synthèse ont été proposées depuis lors pour obtenir ce nœud premier noté 3<sub>1</sub>. Par extension de l'approche proposée initialement pour la synthèse des caténanes, J.-P. Sauvage et C. Dietrich-Buchecker ont développé une stratégie impliquant le cuivre(I) en tant que matrice permettant d'organiser deux précurseurs linéaires dans une conformation hélicoïdale favorable à la cyclisation [61]. Le premier nœud de trèfle synthétisé en 1989 suivant cette stratégie est représenté sur la figure 23. L'intermédiaire clé de cette synthèse est un hélicate stabilisé par deux complexes tétraédriques de cuivre(I) formés avec les ligands phénanthroline introduits dans la brique moléculaire organique flexible. Des études complémentaires réalisées dans le prolongement de ce travail pionnier montrent que le rendement global de cette synthèse dirigée, qui peut atteindre 74 %, dépend essentiellement de la nature et de la longueur des espaces organiques introduits entre les deux motifs phénanthrolines et entre les deux extrémités halogénées [42].

Le terme **hélicate** est formé par association du mot « helix » (du grec ελιξ), qui introduit la notion d'hélicité, et du suffixe « ate » utilisé pour signifier la présence d'un métal complexé [62]. Ce terme est couramment utilisé pour désigner les complexes constitués d'une structure organique organisée en double hélice autour d'un ou de plusieurs ions métalliques.

Notons que des approches comparables impliquant la formation de complexes de Zn<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Cu<sup>+</sup>, Ag<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup> de coordinence 4 ou 6 ont également été développées pour accéder à une grande variété de nœuds moléculaires (3<sub>1</sub>, 5<sub>1</sub>, 4<sub>2</sub><sup>1</sup>...) [42] [52] [57].

#### 3.2.2.2 Approches dirigées impliquant des interactions faibles

La préorganisation des briques moléculaires impliquées dans la formation d'un nœud peut-être également réalisée de manière spontanée par auto-assemblage dirigé par des liaisons non covalentes. Les interactions de type liaisons hydrogène ou entre fragments π conjugués (π-π ou π-donneur/π-accepteur) sont parmi les plus utilisées pour imposer des conformations favorables à la cyclisation. Cette approche est illustrée sur la figure 24 par deux synthèses de nœuds de trèfle à trois feuilles purement organiques passant par des intermédiaires auto-organisés.

Dans un domaine aussi complexe que la chimie des nœuds, la sérendipité occupe une place prépondérante. Le nœud de trèfle à trois feuilles représenté sur la figure 24A est un bel exemple de découverte accidentelle faite, dans ce cas particulier, lors de l'étude de la condensation d'une diamine flexible avec le chlorure d'acide de l'acide dipicolinique. Dans un premier article publié en 2000, les auteurs démontrent que cette condensation conduit en une seule étape à la formation d'un nœud de trèfle à trois feuilles 3<sub>1</sub> avec un rendement proche de 20 %. Des études complémentaires réalisées quelques années plus tard sur une série d'oligopeptides révèlent que cette réaction passe par un intermédiaire clé en forme de nœud « ouvert » qui peut être isolé puis cyclisé par différents chlorures d'acides pour former des nœuds dissymétriques

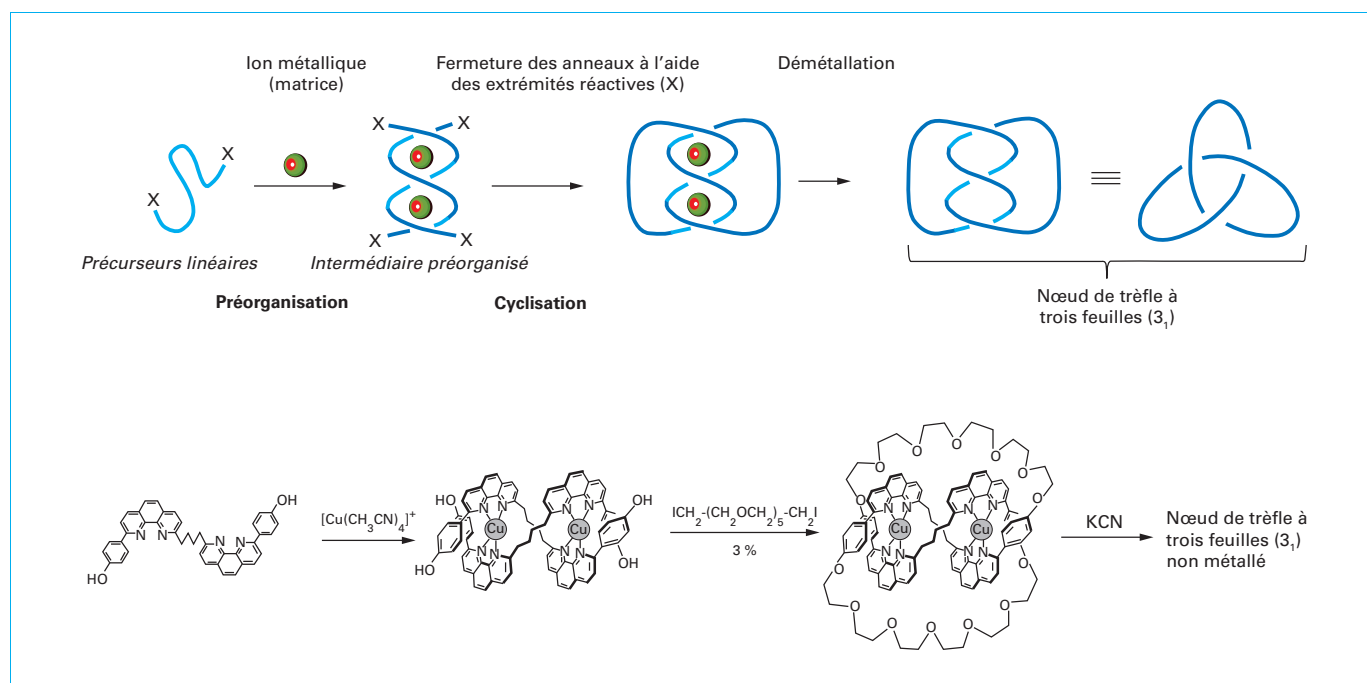
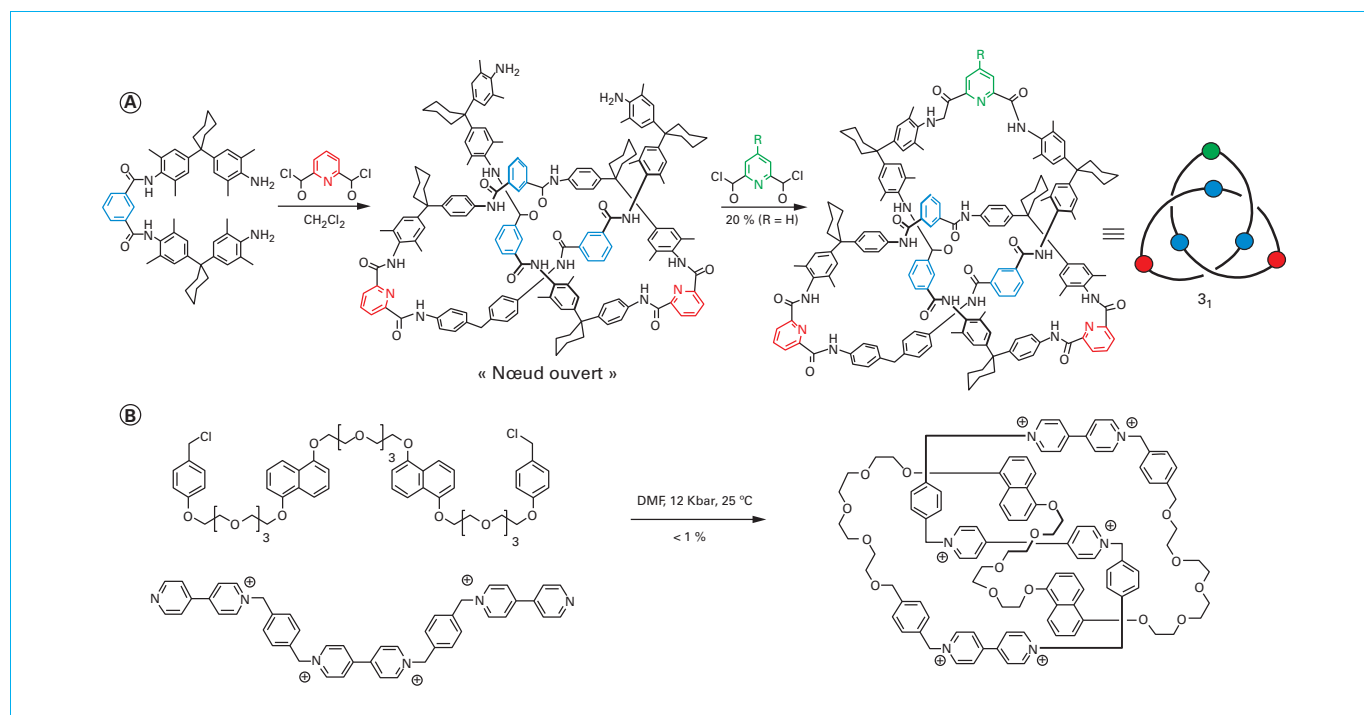


Figure 23 – Synthèse du nœud de trèfle par Sauvage et Dietrich-Buchecker [61]



**Figure 24 – Synthèses de nœuds de trèfle à trois feuilles impliquant une auto-organisation dirigée par des interactions non-covalentes [63] [64] [65] [66]**

(R ≠ H). Le rendement très élevé en nœud est donc attribué à l'auto-organisation du produit linéaire de condensation [3 + 3] sous l'effet de liaisons hydrogène impliquant les nombreuses liaisons peptidiques (–CONH–) de l'oligomère [65] [66].

Par analogie, la formation du nœud hexacationique représenté sur la figure **24B** repose sur des interactions entre les motifs  $\pi$ -donneurs et  $\pi$ -accepteurs présents au sein des deux réactifs mis en jeu dans la réaction. Dans ce cas particulier, le nœud de trèfle est obtenu sous haute pression avec un rendement inférieur à 1 %, probablement dû à la faiblesse des constantes d'association entre motifs  $\pi$ -conjugués. Cette découverte initiale a été largement développée, notamment par le groupe de J.F. Stoddart, pour accéder à divers rotaxanes et caténanes [63] [64].

**Nota :** la sérendipité (de l'anglais *serendipity*) est un terme devenu courant en sciences et définit une découverte scientifique ou technologique inattendue, due à un concours de circonstances fortuit. L'Académie française parle de « don de faire par hasard des découvertes fructueuses ».

### 3.2.2.3 Synthèses sous contrôle thermodynamique impliquant des ions métalliques

Des progrès très importants ont été réalisés en chimie supramoléculaire en appliquant les concepts de la chimie combinatoire dynamique. Depuis les travaux pionniers de Fujita, cette approche s'est révélée parfaitement adaptée à la synthèse de nœuds très complexes à l'échelle du gramme.

Cette approche est illustrée sur la figure **25** par la synthèse du nœud premier  $8_{19}$  obtenu en deux étapes à partir du chlorure de Fer(II) et d'un substrat organique flexible constituée de trois motifs bipyridines et de deux chaînes terminales porteuses de fonctions éthyléniques. L'intermédiaire clef de cette synthèse est obtenu avec un rendement de 60 % par chauffage pendant 24 heures des deux réactifs dans le diméthylformamide. La structure de cet hélicate tétramétallique est imposée par le schéma de coordination du fer(II) (octaèdre, coordinence 6) et par la labilité des liaisons Fe-N qui permet à la multitude de produits formés intermédiairement

en solution (oligomères, polymères) d'évoluer progressivement vers ce puits de potentiel thermodynamique [67]. La proximité spatiale des chaînes terminales fonctionnelles éthyléniques consecutive à l'arrangement en triple hélice est ensuite mise à profit pour accéder, *via* une réaction de couplage utilisant un catalyseur de Hoveyda-Grubbs, au nœud  $8_{19}$  avec un rendement de 62 %. Celui-ci peut être caractérisé par spectroscopie de RMN du proton, par spectrométrie de masse et par dichroïsme circulaire du fait de la chiralité inhérente à la topologie du nœud. Les ions métalliques ayant servi à organiser les briques élémentaires peuvent être extraits du nœud par ajout d'hydroxyde de sodium pour former de l'hydroxyde de fer et le nœud libre [68].

## 4. Conclusion

La chimie supramoléculaire est un domaine fascinant à l'interface de nombreuses disciplines. Le prix Nobel 1987 décerné conjointement à J.M. Lehn, D.J. Cram et C.J. Pedersen célébrait les premiers pas d'une discipline émergente qui allait trouver des développements spectaculaires aussi bien en synthèse organique, en biologie, en physique, qu'en science des matériaux. La première source d'inspiration a été le vivant. L'objectif était alors de comprendre, de reproduire et d'exploiter des processus de reconnaissance sélectifs impliquant des molécules et/ou des macromolécules d'origine biologiques. Ces travaux fondateurs, célébrés par la plus haute distinction scientifique de notre temps, ont permis de mieux définir le périmètre de ce domaine en plein essor comme étant celui de la chimie « au-delà de la molécule », impliquant des liaisons non covalentes dites « faibles », par opposition aux liaisons covalentes de fortes énergies utilisées classiquement en synthèse organique pour construire pas à pas des molécules à partir d'atomes.

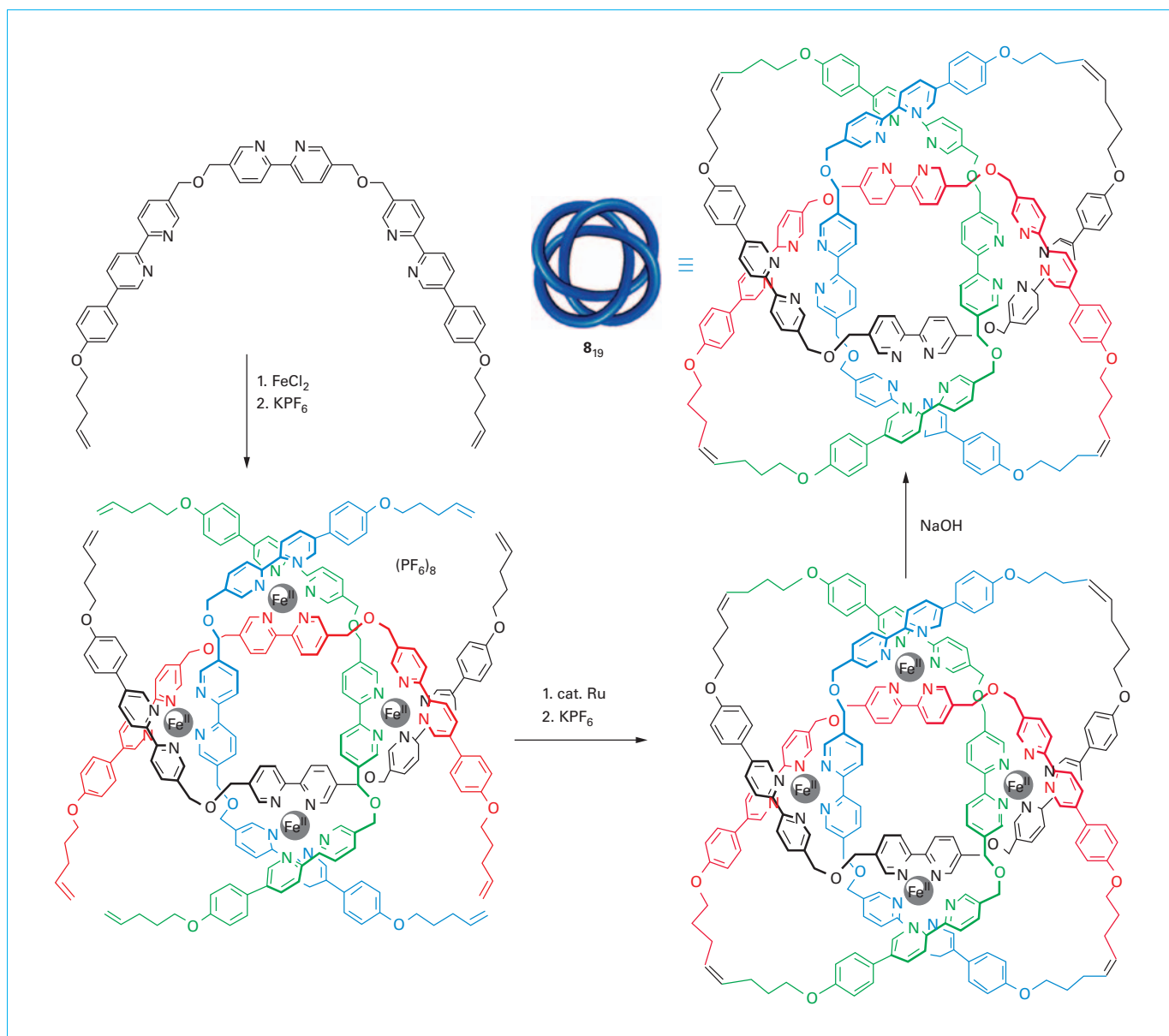


Figure 25 – Schéma de synthèse du nœud premier  $8_{19}$  [66]

La chimie supramoléculaire a beaucoup évolué depuis le début des années 1980. Le principe de reconnaissance moléculaire, énoncé par les pionniers de la discipline, est par exemple à la base du développement de la chimie combinatoire dynamique, qui permet de sélectionner et d'amplifier une molécule donnée au sein d'une bibliothèque dynamique. De nouvelles orientations ont également vu le jour avec l'avènement des nanosciences au début des années 2000. La chimie supramoléculaire a en effet su s'adapter pour répondre à de nouveaux enjeux à l'interface de la chimie et de la physique et notamment en électronique ou dans le domaine des matériaux moléculaires. Le concept d'auto-assemblage a ainsi pu être exploité pour accéder à des matériaux supramoléculaires doués de propriétés exceptionnelles liées au caractère dynamique des interactions « faibles » mises en jeu. On parle aujourd'hui de matériaux « intelligents » autoréparables ou stimulables [69].

La chimie supramoléculaire a été de nouveau mise à l'honneur en 2016 par le prix Nobel décerné à J.-P. Sauvage, F. Stoddart et B. Feringa. Cette nouvelle distinction prestigieuse récompense une créativité intellectuelle rare mise au service du développement de *machines moléculaires*, capables de produire un travail mécanique en réponse à des stimuli externes. Ces découvertes se sont accompagnées de progrès majeurs en topologie moléculaire avec des synthèses aujourd'hui très efficaces de structures extrêmement complexes caractérisées par des liens mécaniques, comme les rotaxanes, les caténanes et les nœuds moléculaires.

Aujourd'hui, la chimie supramoléculaire est une discipline incontournable, riche d'une très grande diversité, avec des implications aussi bien en chimie analytique, en catalyse, en biologie, en chimie des matériaux que dans certaines branches de la physique.

## 5. Glossaire

**ADN, acide desoxyribonucléique ; *desoxyribonucleic 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).

**ARN, acide ribonucléique ; *ribonucleic acid***

Macromolécule similaire à l'ADN où le sucre est un ribose.

**CCD, chimie combinatoire dynamique ; *dynamic combinatorial chemistry***

La chimie combinatoire dynamique est une extension de la chimie combinatoire où les divers éléments d'un mélange en solution s'associent de manière réversible via des *liaisons réversibles*, covalentes ou non. La constitution des mélanges réactionnels, c'est-à-dire la proportion de chaque combinaison possible, est imposée par les équilibres mis en jeu et par les conditions opératoires. On parle de bibliothèque dynamique de produits.

**Polynucléotide ; *polynucleotide***

Polymère formé par l'assemblage de nucléosides liés entre eux par des liaisons phospho-diester. Par exemple, l'ADN est constitué de deux chaînes polynucléotides complémentaires formant une structure en double hélice.

**Protéine ; *protein***

Macromolécule (polymère) composée d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés. On compte vingt types d'acides aminés constituant les protéines. La structure tridimensionnelle des protéines est caractérisée par : 1) la structure primaire, c'est à dire l'enchaînement des acides aminés (structure chimique) ; 2) la structure secondaire qui décrit la conformation de ces enchaînements (hélice- $\alpha$ , feuillet- $\beta$ , etc.) ; 3) la structure tertiaire qui correspond à l'arrangement spatial des différentes structures secondaires ; 4) la structure quaternaire qui décrit l'association de plusieurs de ces structures tertiaires.

**Enzyme ; *enzyme***

Protéine présente dans les cellules et ayant des propriétés catalytiques.

# Introduction à la chimie supramoléculaire

## Du vivant à l'ingénierie moléculaire

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] WATSON (J.D.) et CRICK (F.H.C.). – *Nature*. 171, 737-738 (1953).
- [2] KENDREW (J.C.), BODO (G.), DINTZIS (H.M.), PARRISH (R.G.), WYCKOFF (H.) et PHILLIPS (D.C.). – *Nature*. 181, 662-666 (1958).
- [3] KENDREW (J.C.), DICKERSON (R.E.), STRANDBERG (B.E.), HART (R.G.), DAVIES (D.R.), PHILLIPS (D.C.) et SHORE (V.C.). – *Nature*. 185, 422-427 (1960).
- [4] RICHARDSON (J.S.). – *Advances in Protein Chemistry*. 34, 167-339 (1981).
- [5] PERUTZ (M.F.), ROSSMANN (M.G.), CULLIS (A.F.), MUIRHEAD (H.), WILL (G.) et NORTH (A.C.T.). – *Nature*. 185, 416-422 (1960).
- [6] FERMI (G.), PERUTZ (M.F.), SHAANAN (B.) et FOURME (R.). – *J. Mol. Biol.* 175, 159-174 (1984).
- [7] KLUG (A.). – *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*. 354, 531-535 (1999).
- [8] KOEPKE (J.), HU (X.), MUENKE (C.), SCHULTEN (K.) et MICHEL (H.). – *Structure*. 4, 581-597 (1996).
- [9] PAN (X.), LIU (Z.), LI (M.) et CHANG (W.). – *Curr. Opin. Struct. Biol.* 23, 515-525 (2012).
- [10] On peut consulter le site web : <https://pdb101.rcsb.org/learn/videos/how-enzymes-work>  
Il présente de manière très pédagogique le fonctionnement des enzymes. Plus généralement, le site <https://pdb101.rcsb.org/> est dédié à des présentations 3D des structures et fonctions des protéines et des acides nucléiques.
- [11] MEUNIER (B.), DE VISSER (S.P.) et SHALK (S.). – *Chem. Rev.* 104, 3947-3980 (2004).
- [12] WANG (V.C.-C.), MAJI (S.), CHEN (P.P.-Y.), LEE (H.K.), YU (S.S.-F.) et CHAN (S.I.). – *Chem. Rev.* 117, 8574-8621 (2017).
- [13] Pour le cytochrome P450 et les systèmes enzymatiques en général, des informations généralistes et très informatives sont disponibles via des sites web dédiés.
- [14] EKROOS (M.) et SJÖGREN (T.). – *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 13682-13687 (2006).
- [15] NEBERT (D.W.) et RUSSELL (D.W.). – *Lancet*. 360, 1155-1162 (2002).
- [16] SEVRIOUKOVA (I.F.) et POULOS (T.L.). – *Dalton Trans.* 42, 3116-3126 (2013).
- [17] BREWSTER (M.E.) et LOFTSSON (T.). – *Adv. Drug Delivery Rev.* 59, 645-666 (2007).
- [18] MA (X.) et ZHAO (Y.). – *Chem. Rev.* 115, 7794-7839 (2015).
- [19] SOUSSAN (E.), CASSEL (S.), BLANZAT (M.) et RICO-LATTES (I.). – *Angew. Chem. Int. Ed.* 48, 274-288 (2009).
- [20] YOON (H.-J.) et JANG (W.-D.). – *J. Mater. Chem.* 20, 211-222 (2010).
- [21] REINECCIUS (T.A.), REINECCIUS (G.A.) et PEPPARD (T.L.). – *J. Food Sci.* 67, 3271-3279 (2002).
- [22] McINNES (F.J.), ANTHONY (N.G.), KENNEDY (A.R.) et WHEATE (N.J.). – *Org. Biomol. Chem.* 8, 765-773 (2010).
- [23] LIU (S.), RUSPIC (C.), MUKHOPADHYAY (P.), CHAKRABARTI (S.), ZAVALIJ (P.Y.) et ISAACS (L.). – *J. Am. Chem. Soc.* 127, 15959-15967 (2005).
- [24] BREWSTER (M.E.) et LOFTSSON (T.). – *Adv. Drug Delivery Rev.* 59, 645-666 (2007).
- [25] WALKER (S.), OUN (R.), MCINNES (F.J.) et WHEATE (N.J.). – *Isr. J. Chem.* 51, 616-624 (2011).
- [26] COUGNON (F.B.) et SANDERS (J.K.M.). – *Acc. Chem. Res.* 45, 2211-2221 (2012).
- [27] CORBETT (P.T.), LECLAIRE (J.), VIAL (L.), WEST (K.R.), WIETOR (J.-L.), SANDERS (J.K.M.) et OTTO (S.). – *Chem. Rev.* 106, 3652-3711 (2006).
- [28] CONSTABLE (E.C.) et HOUSECROFT (C.E.). – *Chem. Soc. Rev.* 42, 1429-1439 (2013).
- [29] ANDERSON (S.), ANDERSON (H.) et SANDERS (J.K.M.). – *Acc. Chem. Res.* 26, 469-475 (1993).
- [30] MELSON (G.A.) et BUSCH (D.H.). – *J. Am. Chem. Soc.* 87, 1706-1710 (1965).
- [31] GORAL (V.), NELEN (M.I.), ELISEEV (A.V.) et LEHN (J.-M.). – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 98, 1347-1352 (2001).
- [32] LEHN (J.-M.) et ELISEEV (A.V.). – *Science*. 291, 2331-2332 (2001).
- [33] KIERAN (A.L.), BOND (A.D.), BELENGUER (A.M.) et SANDERS (J.K.M.). – *Chem. Comm.* 2674-2675 (2003).
- [34] HUC (I.) et LEHN (J.-M.). – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 94, 2106-2110 (1997).
- [35] SAUVAGE (J.-P.). – *Angew. Chem. Int. Ed.* 56, 11080-11093 (2017).
- [36] YERIN (A.), WILKS (E.S.), MOSS (G.P.) et HARADA (A.). – *Pure Appl. Chem.* 80, 2041-2068 (2008).
- [37] SCHILL (G.) et ZÖLLENKOPF (H.). – *Nachr. Chem. Tech.* 15, 149 (1967).
- [38] HARRISON (I.T.) et HARRISON (S.). – *J. Am. Chem. Soc.* 89, 5723-5724 (1967).

- [39] LÜTTRINGHAUS (A.), CRAMER (F.), PRINZBACH (H.) et HENGLIN (F.M.). – *Liebigs Annal. Chem.* 613, 185-198 (1958).
- [40] WALBA (D.M.). – *Tetrahedron.* 41, 3161-3212 (1985).
- [41] LOEB (S.J.). – *Chem. Soc. Rev.* 36, 226-235 (2007).
- [42] FORGAN (R.S.), SAUVAGE (J.-P.) et STODDART (J.F.). – *Chem. Rev.* 111, 5434-5464 (2011).
- [43] WASSERMAN (E.). – *J. Am. Chem. Soc.* 82, 4433-4434 (1960).
- [44] SCHILL (G.) et LÜTTRINGHAUS (A.). – *Angew. Chem. Int. Ed.* 3, 546-547 (1964).
- [45] DIETRICH-BUCHECKER (C.O.), SAUVAGE (J.-P.) et KERN (J.-M.). – *J. Am. Chem. Soc.* 106, 3043-3035 (1984).
- [46] DIETRICH-BUCHECKER (C.), SAUVAGE (J.-P.) et KINTZINGER (J.-P.). – *Tetrahedron Lett.* 24, 5095-5098 (1983).
- [47] DIETRICH (B.), VIOU (P.) et LEHN (J.-M.). – *Aspects de la chimie des composés macrocycliques.* EDP Sciences – Collection Savoirs Actuels, Inter-Éditions/Éditions du CNRS (1991).
- [48] BAREFIELD (E.K.). – *Inorg. Chem.* 11, 2273-2274 (1972).
- [49] DIETRICH-BUCHECKER (C.) et SAUVAGE (J.-P.). – *Chem. Rev.* 87, 795-810 (1987).
- [50] CHAMBRON (J.C.) et SAUVAGE (J.-P.). – *New J. Chem.* 37, 49-57 (2013).
- [51] SAUVAGE (J.-P.) et DIETRICH-BUCHECKER (C.) (Eds.). – *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots : A Journey Through the World of Molecular Topology.* (Wiley VCH) (2008).
- [52] STODDART (J.F.). – *Chem. Soc. Rev.* 38, 1521-1529 (2009).
- [53] ASHTON (P.R.), GOODNOW (T.T.), KAIFER (A.), REDDINGTON (M.V.), SLAWIN (A.M.Z.), SPENCER (N.), FRASER STODDART (J.), VICENT (C.) et WILLIAMS (D.J.). – *Angew. Chem. Int. Ed.* 28, 1396-1399 (1989).
- [54] FUJITA (M.), IBUKORO (F.), HAGIHARA (H.) et OGURA (K.). – *Nature.* 367, 720-723 (1994).
- [55] CHICHAK (K.S.), CANTRILL (S.J.), PEASE (A.R.), CHIU (S.-H.), CAVE (G.W.V.), ATWOOD (J.L.) et STODDART (J.F.). – *Science.* 304, 1308-1311 (2004).
- [56] PENTECOST (C.D.), TANGCHAVANG (N.), CANTRILL (S.J.), CHICHAK (K.S.), PETERS (A.J.) et STODDART (J.F.). – *J. Chem. Educ.* 84, 855-859 (2007).
- [57] SAUVAGE (J.-P.). – *Acc. Chem. Res.* 23, 319-326 (1990).
- [58] FIELDEN (S.D.P.), LEIGH (D.A.) et WOLTERING (S.L.). – *Angew. Chem. Int. Ed.* 56, 11166-11194 (2017).
- [59] LIM (N.C.H.) et JACKSON (S.E.). – *J. Phys. : Condens. Matter.* 27, 354101 (2015).
- [60] FRISCH (H.L.) et WASSERMAN (E.). – *J. Am. Chem. Soc.* 83, 3789 (1961).
- [61] DIETRICH-BUCHECKER (C.O.) et SAUVAGE (J.-P.). – *Angew. Chem. Int. Ed.* 28, 189-192 (1989).
- [62] LEHN (J.-M.). – *Supramolecular Chemistry : Concepts and Perspectives.* Weinheim, p. 281 (1995).
- [63] ASHTON (P.R.), MATTHEWS (O.A.), MENZER (S.), RAYMO (F.M.), SPENCER (N.), STODDART (J.F.) et WILLIAMS (D.J.). – *Liebigs Ann./Recueil.* 2485-2494 (1997).
- [64] GRIFFITHS (K.E.) et STODDART (J.F.). – *Pure Appl. Chem.* 80, 485-506 (2008).
- [65] BRÜGGEMANN (J.), BITTER (S.), MÜLLER (S.), MÜLLER (W.M.), MÜLLER (U.), MAIER (N.M.), LINDNER (W.) et VÖGTLE (F.). – *Angew. Chem. Int. Ed.* 46, 254-259 (2007).
- [66] SAFAROWSKY (O.), NIEGER (M.), FRÖHLICH (R.) et VÖGTLE (F.). – *Angew. Chem. Int. Ed.* 39, 1616-1618 (2000).
- [67] HASENKNOFF (B.), LEHN (J.-M.), BOUMEDIENE (N.), DUPONT-GERVAIS (A.), VAN DORSSELAER (A.), KNEISEL (B.) et FENSKE (D.). – *J. Am. Chem. Soc.* 119, 10956-10962 (1997).
- [68] DANON (J.J.), KRÜGER (A.), LEIGH (D.A.), LEMONNIER (J.-F.), STEPHENS (A.J.), VITORICA-YREZABAL (I.J.) et WOLTERING (S.L.). – *Science.* 355, 159-162 (2017).
- [69] LEHN (J.-M.). – *Chem. Soc. Rev.* 36, 151-160 (2007).

## À lire également dans nos bases

BUCHER (C.) et DUTASTA (J.-P.). – *Introduction à la chimie supramoléculaire. Concepts – Chimie hôte-invité.* [NM 220] (2018).

APPAIX (F.), MONNEREAU (C.) et VAN DER SANDEN (B.). – *Visualisation 3D de la vascularisation cérébrale par microscopie à deux photons.* [MED 500] (2014).

VAUTHIER (C.) et COUVREUR (P.). – *Nanotechnologies pour la thérapie et le diagnostic.* [NM 4 010] (2016).

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

BADENS (E.). – *Mise en forme de principes actifs pharmaceutiques en phase supercritique.* [CHV 4 010] (2009).

COUFFIN (A.-C.) et DELMAS (T.). – *Vecteurs lipidiques en tant que nanomédicaments.* [J 2 310] (2013).

QUELLET (C.). – *Microencapsulation des parfums en cosmétique.* [J 2 216] (2016).

DURAND (J.-O.) et RAEHM (L.). – *Nanoparticules mésoporeuses de silice (MSN) et applications biologiques.* [NM 4 050] (2009).

BAUELLE (R.). – *Chimie combinatoire.* [P 3 270] (2000).

## Outils logiciels

Visualisation des structures moléculaires complexes (protéines, polynucléotides) : *the NGL Viewer* :

AS Rose, AR Bradley, Y Valasatava, JM Duarte, A Prlić and PW Rose. *Web-based molecular graphics for large complexes.* Bioinformatics : bty 419, 2018. doi:10.1093/bioinformatics/bty 419

AS Rose and PW Hildebrand. *NGL Viewer : a web application for molecular visualization.* Nucl Acids Res (1<sup>st</sup> July 2015) 43 (W1) : W576-W579 first published online April 29, 2015. doi:10.1093/nar/gkv402

Visualisation 3D des protéines et autres molécules : Proteopedia :

Prilusky J, Hodis E, Canner D, Decatur W, Oberholser K, Martz E, Berchanski A, Harel M, Sussman JL. Proteopedia : A status report on the collaborative, 3D web-encyclopedia of proteins and other biomolecules. *J Struct Biol.* 2011 Apr 23. PMID:21536137 doi:10.1016/j.jsb.2011.04.011.

NGL Viewer : Figure 3 (PDB ID : 3RGR, DOI:10.1016/S0022-2836(05)80181-0). Figure 4 (PDB ID : 2hbb, DOI:10.1016/0022-2836(84)90472-8). Figure 5B (PDB ID : 1LGH, DOI:10.1016/S0969-2126(96)00063-9). Figure 6 (PDB ID : 2J0D, DOI:10.1073/pnas.0603236103).

Proteopedia : Figure 5A (PDB ID : 2TMV, DOI:10.1016/0022-2836(89)90391-4).

## Sites Internet

*Theoretical and Computational Biophysics Group* de l'Université de l'Illinois à Urbana-Champaign (USA) :

<http://www.ks.uiuc.edu/>

Sur le fonctionnement des enzymes :

<https://pdb101.rcsb.org/learn/videos/how-enzymes-work>

Sur les structures cristallographiques des macromolécules biologiques :

<https://www.rcsb.org/>

## 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.

# 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](http://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](mailto: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](http://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](mailto:infos.clients@teching.com)