

La chimie du futur

« **Chimie Horizon 2000. Quelles perspectives ?** » Tel était le thème de la conférence prononcée par le **Professeur J.-M. Lehn**, à l'ouverture du Colloque international pour le centenaire de l'École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la ville de Paris.

*
**

La chimie contribue de façon déterminante à l'évolution des sciences, des techniques et de notre manière de vivre. De surcroît, elle a certainement un rôle de science de transfert et de communication entre les domaines fondamentaux et appliqués. Enfin, et c'est sa caractéristique la plus attrayante, la chimie crée son objet au fur et à mesure de son évolution (comme l'a si bien dit Berthelot).

Après ces brefs rappels sur cette science « très créatrice », le Professeur J.-M. Lehn s'est attaché, essentiellement, à développer le thème de la chimie moléculaire et de ses extensions vers la chimie supramoléculaire.

**Par-delà la molécule :
LA CHIMIE SUPRAMOLÉCULAIRE**

- une chimie des **INTERACTIONS MOLÉCULAIRES**;
- une chimie des **SYSTÈMES** sur la base d'une chimie des **ESPÈCES** et des **RÉACTIONS**.

Complexité, Organisation	Réactions et Fonctions	Systèmes
Supermolécules	Reconnaissance moléculaire	Récepteurs
Couches moléculaires	Catalyse	Catalyseurs
Membranes	Transport	Transporteurs
Vésicules	Auto-assemblage, organisation	Corécepteurs
(Chimie des surfaces et interfaces moléculaires)	Coopérativité	Cocatalyseurs
	Allostérie	Cotransporteurs
	Régulation	Microréacteurs *
	Communication (information)	Cellules artificielles *
	Réplication	* <i>Horizon 2000</i>

L'élaboration de l'objet chimique, avec une efficacité et une sélectivité sans cesse accrues, requiert le développement ininterrompu des méthodes de la synthèse chimique. Cette discipline est toujours actuelle et le restera, soit sous la forme de la synthèse organique qui vise à construire des molécules de plus en plus complexes, soit sous la forme de la synthèse inorganique, dont le but est la combinaison des atomes, des ions et des molécules. « On est loin d'avoir exploité la multitude des possibilités a précisé le conférencier. Imaginez les combinaisons multiples et variées qui peuvent résulter de l'union des molécules connues en chimie organique, avec les ions des atomes du tableau périodique ! »

L'évolution vers des réactions à faible coût en matières premières et en énergie, l'accent mis sur la fabrication de molécules nouvelles en vue de propriétés nouvelles et, enfin, les nouveaux composés de coordination à activité catalytique * sont autant de facteurs qui laissent présager d'une transformation profonde de la synthèse des produits chimiques dans les années à venir.

Au regard de cette synthèse organique et inorganique de base, il est un domaine peu exploité mais qui tend à se développer : l'édification des structures supramoléculaires et la chimie des liaisons qui les supportent, les interactions intermoléculaires. Le Professeur J.-M. Lehn l'a défini en ces termes : « aller par-delà la molécule signifie qu'à partir de substances fabriquées synthétiquement par formation de liaisons covalentes, on peut très

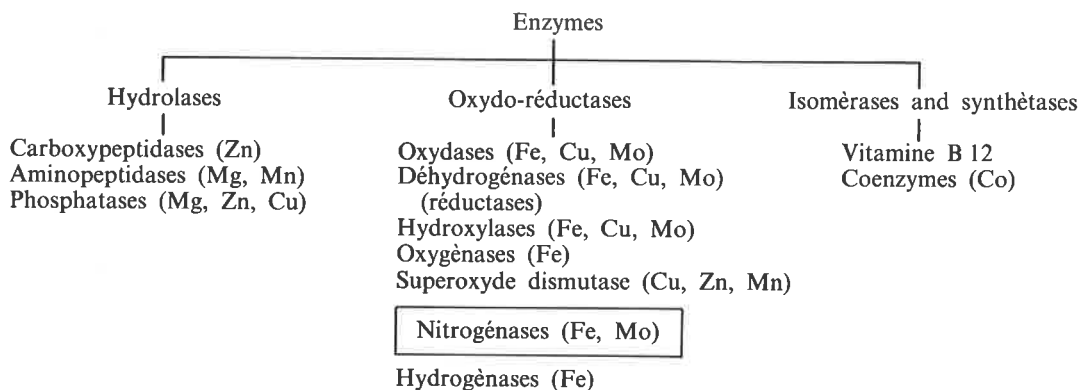
* Voir encadré 1.

Composés de coordination

- Complexation sélective (extraction, séparation, purification, désintoxication).
- Catalyse. Il existe une très grande richesse de structures et de propriétés potentielles.

Quelques exemples : 1) complexes polynucléaires, multivalences (homo- et hétéro-polymétalliques); 2) édifices organo-minéraux en grappes et agrégats (contrôle moléculaire assuré par le ligand).

Exemples biologiques de composés de coordination : les métalloenzymes.

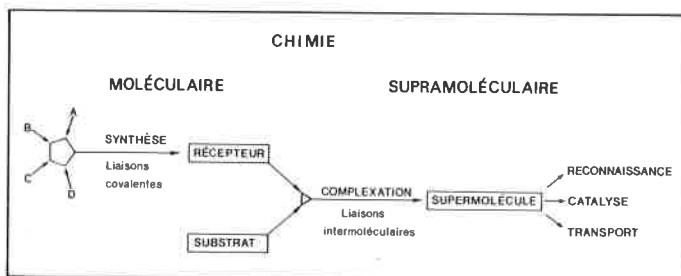


- Utilisation très fine et sélective de sites métalliques.
- Ajustage très fin des géométries et des propriétés des sites métalliques.

Exemple des nitrogénases, qui, dans le milieu naturel, sont capables de réduire l'azote en utilisant des sites à fer et à molybdène dans des conditions normales de température et de pression. En laboratoire, cette réaction n'est pas encore possible.

bien envisager la formation d'une « supermolécule », association de plusieurs molécules entre elles, non pas sous une forme de simple agrégat, mais par liaisons spécifiques, à structures et à fonctions déterminées ».

Les fonctions que peuvent opérer ces espèces supramoléculaires sont diverses : elles vont de la reconnaissance du substrat par le récepteur, en passant par la catalyse, jusqu'au transport du substrat lui-même.



Cette chimie des interactions inter-moléculaires est la base d'un très grand nombre de phénomènes biologiques. Pour ne citer que quelques exemples : l'assemblage de la protéine du virus de la mosaïque du tabac qui utilise des attractions entre groupes carboxylates et cations ammonium ou guanidinium d'acides aminés, ou bien encore l'agglutination de cellules par des lectines, les interactions entre groupes OH, liaisons H...

L'élaboration d'une chimie « artificielle », utilisant des récepteurs synthétisés pose de nombreux problèmes :

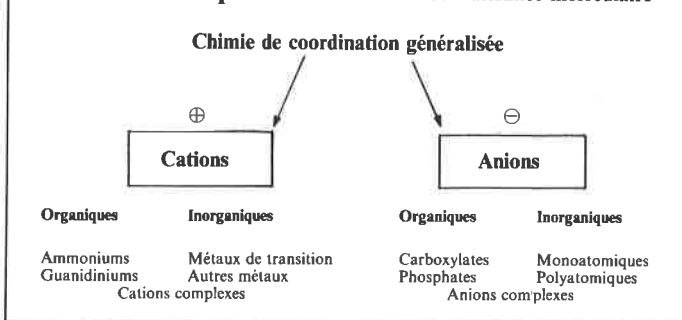
- en premier lieu, celui de la complémentarité des formes et des interactions entre récepteur et substrat (propriété fondamentale requise);
- d'autre part, la reconnaissance moléculaire requiert une certaine énergie d'interaction pour stabiliser l'espèce complexée, et une certaine information doit être stockée dans le récepteur pour pouvoir sélectionner le substrat au sein d'une collection de substrats.

« Cette chimie des récepteurs est une chimie de coordination généralisée, a ajouté l'orateur. On se préoccupe, depuis peu, de

De surcroît, l'auto-assemblage, l'organisation induite par la structure elle-même, la coopérativité, la communication et la replication sont des buts que l'on peut se fixer, a souligné l'orateur. Ce genre de domaine ne se limite évidemment pas à des associations de deux ou trois molécules. D'après le degré de complexité ou d'organisation, on peut distinguer les supermolécules, les couches moléculaires, les membranes avec des associations en double couche et, enfin, les vésicules fonctionnalisées.

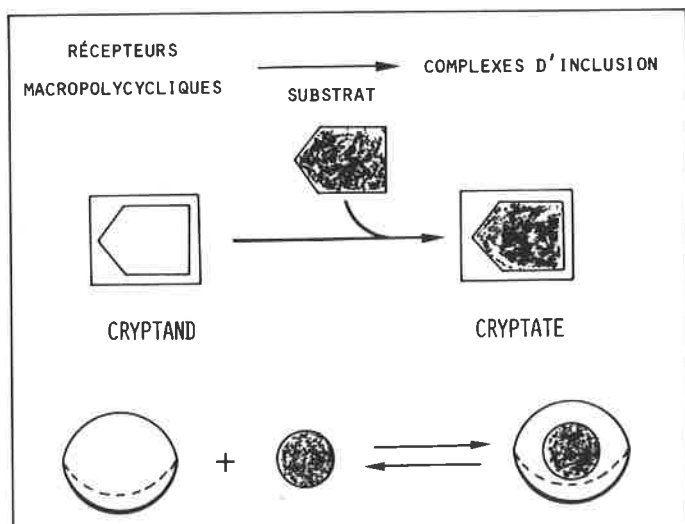
« Dans le cas, où l'on utiliserait les vésicules fonctionnalisées, on pourrait aboutir à des microréacteurs chimiques ou peut-être, à des modèles de cellules artificielles; ce sont deux thèmes à horizon 2000 » a précisé le Professeur J.-M. Lehn.

Chimie des récepteurs → Reconnaissance moléculaire



questions telles que : comment peut-on lier spécifiquement des groupes ammonium au guanidinium?, comment lier d'autres métaux que les cations de transition ou bien encore envisager la liaison d'anions organiques ou inorganiques par des molécules construites « sur mesure »? »

De leur côté, les biologistes utilisent ce type d'interaction pour expliquer, par exemple, la liaison des phosphates ou d'ATP, AMP à leur site. La mise au point de substances synthétiques complexant les divers anions et permettant de comprendre ces propriétés d'interaction est récente et devrait se développer. Comment construire un récepteur? A cette question, le Professeur Lehn répond en ces termes : « Complexer un substrat veut dire lui procurer une molécule réceptrice, capable de le reconnaître et de le lier. Pour que la reconnaissance soit la meilleure possible, la molécule doit parfaitement entourer le substrat. C'est donc l'architecture, la façon dont vous avez construit cette molécule qui va déterminer ce qui sera lié. » Dès lors, de multiples structures peuvent s'imaginer : cercles, ellipsoïdes, cylindres, sphères... La chimie moléculaire a été, principalement, une chimie des molécules pleines et ce n'est que très récemment que s'est développée une chimie des « molécules creuses, concaves et des cavités moléculaires ».



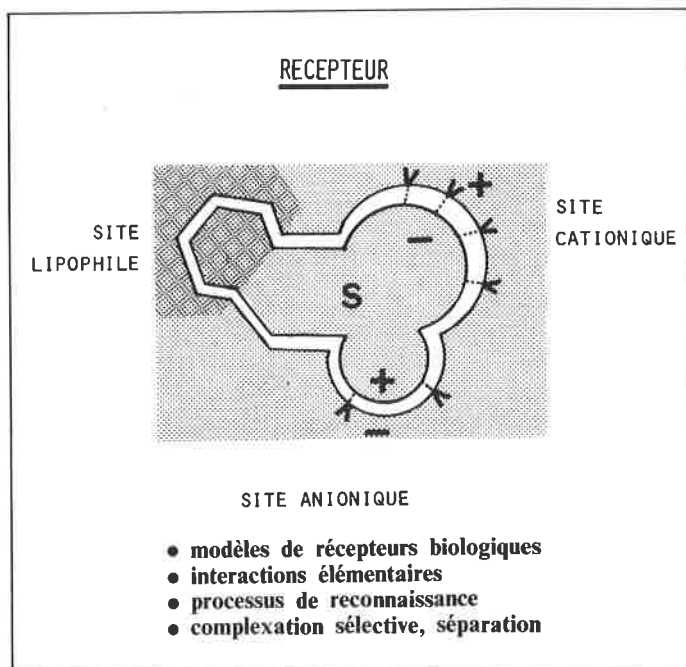
Chimie des molécules creuses, concaves, des cavités moléculaires

Le récepteur sera donc une molécule contenant une *cavité*, une *molécule creuse*, concave, le substrat étant convexe. La chimie des associations récepteur-substrat est ainsi une chimie des creux et des bosses, des cavités et des saillies, du concave et du convexe. La chimie moléculaire a principalement été une chimie des molécules pleines, qui résistent à l'interpénétration et dont toutes les fonctionnalités sont dirigées vers l'extérieur. Ce n'est que récemment que s'est développée l'étude des molécules qui possèdent un intérieur autant qu'un extérieur, qui délimitent des régions de l'espace. La chimie des récepteurs moléculaires se traduit ainsi par un *passage du convexe au concave*.

Il est certain que l'étude des interactions et des associations va permettre d'une part, une connaissance plus approfondie des interactions élémentaires à utiliser pour induire une sélectivité, et va permettre, d'autre part, d'étudier les processus de reconnaissance, de fabriquer des modèles de récepteurs biologiques et d'effectuer une complexation de plus en plus sélective. (Exemple des séparations d'espèces moléculaires ou ioniques.) Lorsque le récepteur n'a plus un seul site mais plusieurs, on peut très bien envisager une coopération entre les sites. C'est un domaine qui n'en est qu'à ses débuts. De surcroît, la liaison de plusieurs substrats, leur transport simultané ou leur mise en contact dans des

co-récepteurs, des co-transporteurs ou des co-catalyseurs pourraient donner naissance à des phénomènes de régulation, de coopérativité, d'allostérie et de communication d'un domaine de l'espace à un autre.

« La synthèse chimique permet, en quelque sorte, de fabriquer « sur mesure » des molécules réceptrices capables de complexer sélectivement les substrats », a précisé J.-M. Lehn. » Tous les problèmes ne sont cependant pas résolus : on ne sait pas encore, par exemple, complexer par un ligand artificiel un groupe $-N(CH_3)_3^+$, qui, avec l'acétylcholine jouent un rôle important dans la transmission de l'influx nerveux. La réalisation d'un tel procédé apporterait une meilleure connaissance du site biologique et des récepteurs biologiques qui permettent l'interaction de l'acétylcholine avec l'acétylcholine estérase ou avec les récepteurs des terminaisons nerveuses.



A côté de ces interactions moléculaires sans transformation existent des interactions « avec transformation » qui font appel à l'activation chimique, soit par agents chimiques (catalyse), soit par agents physiques.

La catalyse peut prendre plusieurs formes : tout d'abord la catalyse moléculaire organique, la catalyse inorganique par complexes métalliques et agrégats, enfin la catalyse supramoléculaire. De l'avis de l'orateur, la mise au point de « catalyseurs moléculaires » par adjonction de groupes réactifs à un récepteur fournit des voies d'accès à l'étude des étapes élémentaires de la catalyse, à de nouveaux réactifs et procédés chimiques plus efficaces et sélectifs *, enfin à des modèles d'enzymes ou « enzymes artificielles » permettant de comprendre leur mécanisme d'action.

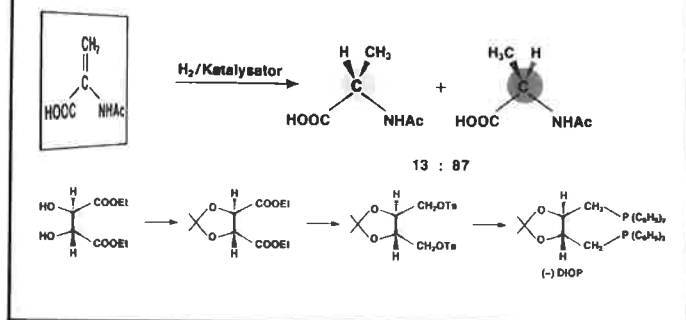
Quant à l'activation par effets physiques, elle englobe différents domaines comme l'électrochimie, la photochimie et la radiochimie. La photochimie, bien qu'ancienne, est un secteur qui connaît de nouvelles applications : les transformations et le stockage de l'énergie, la décomposition de l'eau, la fixation de CO_2 et N_2 , enfin la chimie du CO. Beaucoup de ces réactions font appel à des mécanismes polyélectroniques et polysites, mettant en jeu, simultanément, plusieurs électrons et plusieurs centres réactionnels. L'an 2000 verra peut-être la réalisation de catalyseurs capables de les effectuer.

* Voir encadré 2.

Sélectivité

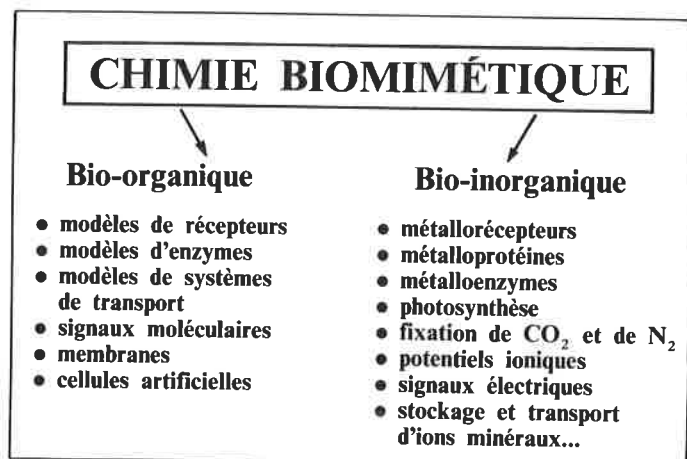
2

La sélectivité chirale a été déjà réalisée pour l'hydrogénation asymétrique à l'aide de complexes métalliques (équipe de Kagan, Orsay). L'époxydation sélective que Sharpless a récemment mise au point et d'autres réactions du même style permettront, sans nul doute, de définir les mécanismes qu'il faut mettre en jeu pour aboutir à cette sélectivité.



Les processus de transport peuvent aussi être considérés comme une catalyse par effet physique. Exemple : la catalyse de translocation de part et d'autre d'une membrane. « Un des thèmes à développer, a poursuivi le Pr. J.-M. Lehn, est la mise au point de transporteurs efficaces et sélectifs, qui pourront conduire à une meilleure compréhension des phénomènes naturels ainsi qu'à la mise au point de procédés de purification et de séparation par des membranes diverses imprégnées de transporteurs sélectifs et efficaces. »

Il se dégage de l'ensemble de l'exposé un parallélisme constant entre phénomènes artificiels et naturels. Ce qui vaut le nom de « biomimétique » à la partie de cette chimie qui modèle les structures et les réactions de fonctions biologiques. En d'autres termes, reproduire ce qui se passe dans la nature pour mieux comprendre, éventuellement modifier et simplifier. Face à cette chimie biomimétique, existe une chimie abiotique, siège d'une « évolution chimique », qui s'adresse à des fonctions cette fois-ci non biologiques, ayant une efficacité, une sélectivité de type biologique, et aboutissant à une chimie « douce ».

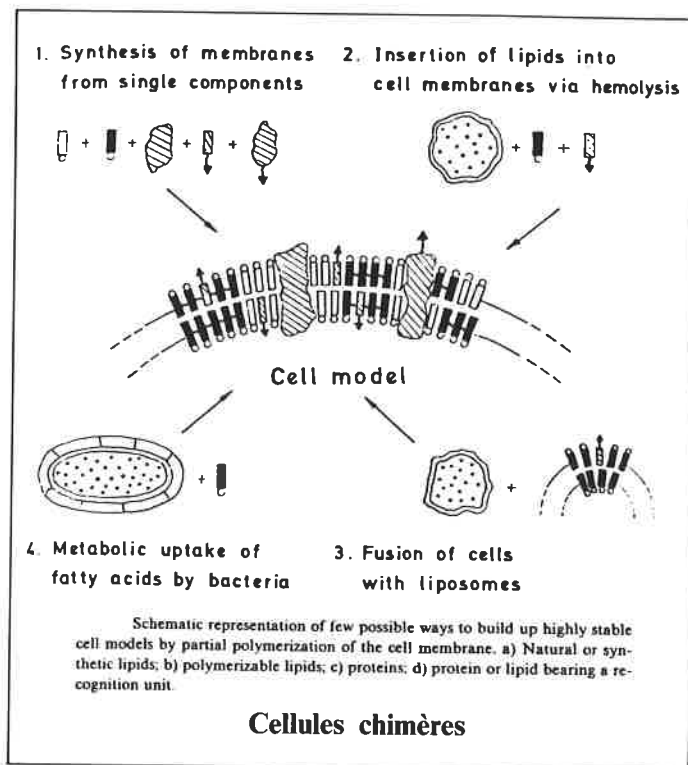


La chimie bio-organique peut conduire à l'élaboration de modèles de récepteurs, d'enzymes, de systèmes de transport et de communication par signaux moléculaires.

La maîtrise de la photosynthèse, la fixation de CO₂ et N₂*, le stockage de l'énergie solaire et le transport d'ions minéraux (3) sont autant de thèmes parmi d'autres où approches abiotiques et biomimétiques conjuguent leurs efforts.

* Voir encadré 1.

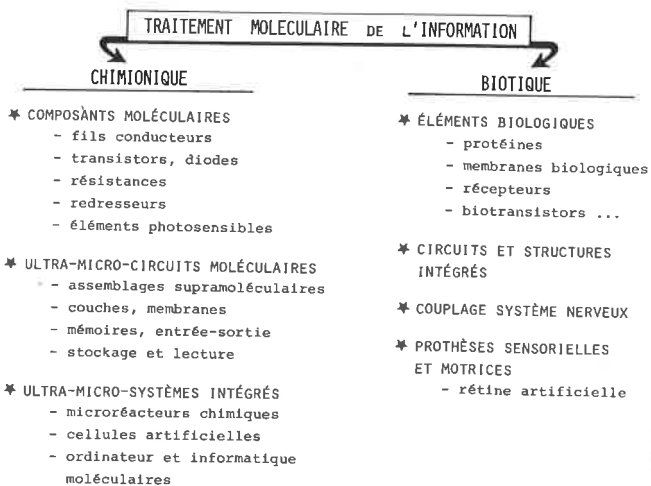
Pour réaliser ces différents projets, les vésicules fonctionnelles semblent être un matériel de choix puisqu'elles combinent, à la fois, organisation, transformation et translocation. Si la mise au point d'un traitement de l'information*, de cellules artificielles ou de microréacteurs sont encore du domaine du futur (comme l'a



Le traitement moléculaire de l'information

3

« On peut envisager d'abord une « chimionique » qui s'attacherait à réaliser des composants moléculaires, à les assembler en ultra-circuits moléculaires conduisant à des ultra-micro systèmes intégrés a souligné l'orateur. » De son côté, la « biotique » consistera à utiliser les propriétés des molécules biologiques, à les combiner à des éléments de la chimie moléculaire et de la biologie pour mettre au point des circuits intégrés, de couplage avec le système nerveux, peut-être aussi réaliser des prothèses sensorielles et motrices artificielles.

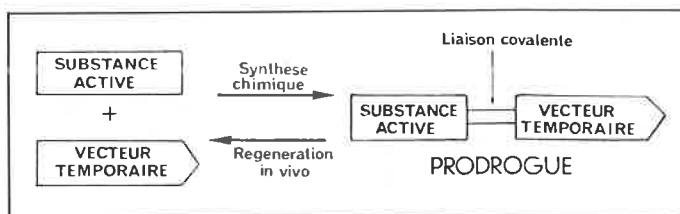


* Voir encadré 3.

déjà précisé J.-M. Lehn), en revanche « la modélisation » de certaines fonctions cellulaires, à l'aide de ces vésicules, sont à l'ordre du jour. En témoignent quelques articles de la littérature scientifique qui font état de la possibilité d'utiliser ces vésicules lipidiques pour introduire des matériaux dans des cellules, de faire de l'extraction sélective de protéines membranaires et d'effectuer la phagocytose de ces vésicules lorsqu'elles sont modifiées par des sucres. Enfin, un dernier article mentionne que des métastases pulmonaires spontanées ont été détruites par injection de liposomes contenant un activant cellulaire.

« On a aussi réalisé, récemment, a ajouté le Pr J.-M. Lehn, des vésicules polymérisées plus stables qui peuvent trouver des applications dans le transport des médicaments ou de la séparation de l'énergie et, pourquoi ne pas envisager également la fabrication de cellules chimères qui uniraient des composants membranaires naturels et artificiels ? ».

La chimie a des prolongements extrêmement importants dans divers domaines scientifiques. Aux confins de la biologie, on peut citer la chimie des petites molécules à activité biologique (enképhalines) et l'importance donnée aux neurotoxines et aux prodrogues. Elle est présente également en physique, par le biais des métaux moléculaires, des ferro-aimants organiques et des matériaux à propriétés optiques nouvelles. L'ordinateur, déjà utilisé dans les firmes pharmaceutiques pour la modélisation des récepteurs, complétera, dans les années à venir, la panoplie du laboratoire. « On peut constater, a conclu le Pr. J.-M. Lehn,



Le principe d'une prodrogue repose sur l'association d'un principe actif avec un vecteur temporaire au moyen d'une liaison covalente facile à rompre *in vivo*.

l'évolution d'une chimie des espèces (ions, atomes, molécules) vers une chimie des systèmes.»

Une notion fondamentale est à retenir : la chimie est capable de créer ces objets de toutes pièces, de réaliser ce qu'imagine le chimiste. La diversité des thèmes reste une condition nécessaire à cette évolution et, « si la diversité est une façon de parer au possible » comme l'a souligné François Jacob (à propos de l'évolution biologique) la diversité des recherches est aussi la condition de l'évolution des connaissances, car, en paraphrasant Alain « le plus important secret de la recherche (il disait la vie) c'est attendre ce qu'on n'a pas prévu ».

Maryse Damiens

Parlez-vous correctement « chromatographie » ? Ce n'est pas certain ?



Alors, achetez sans tarder...

LE COMPENDIUM DE LA NOMENCLATURE EN CHIMIE ANALYTIQUE

Traduction française du « Compendium of analytical nomenclature » (règles définitives de 1977) publié, en 1978, par la Division de chimie analytique de l'IUPAC.

1 volume de 256 pages édité par la S.C.F.

- Prix pour France, Europe, Afrique du Nord : 300 F. T.T.C.
- Pour les autres pays : 330 F.
- Pour les Membres de la S.C.F. (1 exemplaire par personne physique ou morale) : 180 F. T.T.C.

Adresser les commandes à la Société Chimique de France, 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris, accompagnées du règlement par chèque bancaire ou chèque postal (280-28 Paris W) à l'ordre de la Société Chimique de France. Le livre est aussi en vente au siège de la Société.