Christiane
Dietrich-Buchecker
Jean-Pierre Sauvage

# Les nœuds en biologie et en chimie : de l'ADN noué à la synthèse du premier nœud de trèfle moléculaire

Symbole païen puis religieux de continuité et d'éternité, les entrelacs et nœuds occupaient déjà une place privilégiée dans l'art des civilisations les plus anciennes. Pratiqué entre autres par les Égyptiens, les Perses, les Grecs, les Arabes et les Chinois, cet art quasi universel devait connaître son apogée dans la culture celte. Les enluminures magnifiques constituées d'entrelacs très complexes du "Book of Kells" [1] témoignent de la fascination qu'exercent les tresses et les entrelacs sur l'homme. Dans ce manuscrit célèbre dû au travail de moines irlandais du 8e siècle, des figures géométriques inextricables sont transformées en représentations merveilleuses (*figure 1*).

Des gravures non moins superbes d'entrelacs seront dues un peu plus tard à Albrecht Dürer et Léonard de Vinci. Enfin, l'art contemporain a lui aussi accordé une attention particulière aux fils noués : Cornelius Escher [2] a donné plusieurs représentations du nœud de trèfle (à trois lobes et trois points d'intersection), certaines prévalant par leur simplicité alors que d'autres sont plus complexes *(figure 2)*.

En mathématique, les nœuds ont connu une certaine vogue au 19e siècle, puis sont rapidement tombés en disgrâce. Ce n'est que récemment qu'ils ont suscité un regain d'intérêt grâce au développement de la théorie des graphes et de la topologie [3]. En particulier, le problème important de l'unicité d'un nœud (pouvant avoir une infinité de représentations sur une feuille de papier) et de son codage a soulevé un grand intérêt. Des découvertes récentes relatives au traitement polynomial des nœuds ont permis d'aborder la question fondamentale suivante : étant donné deux nœuds ou deux entrelacs, peut-on déterminer avec certitude s'ils sont équivalents d'un point de vue topologique ? [4].

Les nœuds les plus anciens sont, sans conteste, ceux trouvés dans la nature. Mise dans certaines conditions, l'ADN circulaire duplex conduit à des systèmes noués étonnamment variés, allant du simple nœud de trèfle aux figures les plus complexes. On sait aujourd'hui que ces formes nouées (ou superstructures) de l'ADN jouent un rôle important dans les processus de réplication et de recombinaison. Les nœuds d'ADN, soupçonnés depuis longtemps, ont été mis en évidence pour la première fois par Liu en 1976 [5]. Grâce à une technique récente, consistant à recouvrir les brins d'ADN de protéine RecA, ce qui les rend mieux visibles au microscope électronique, nous disposons aujourd'hui de remarquables clichés de nœuds (ou de multi-anneaux entrelacés) construits sur l'ADN. Quelques exemples sont donnés dans la *figure 3*.

Une excellente revue discute en détails le point de vue du biologiste face à l'ADN noué [7].

En chimie, l'existence de molécules à topologie originale, celle des caténanes en particulier, avait été postulée dès le début de ce siècle. Dans son livre célèbre "Catenanes, rotaxanes and knots", Schill rappelle que la première mention à un caténane est due au professeur Willstäter dès 1912 [8].

Le premier texte écrit par des chimistes et qui évoque les possibilités de synthèse d'un nœud est, à notre connaissance, celui de Frisch et Wasserman publié en 1961 [9]. Dans cet article théorique, véritable "première pierre" de la *topologie chimique,* les

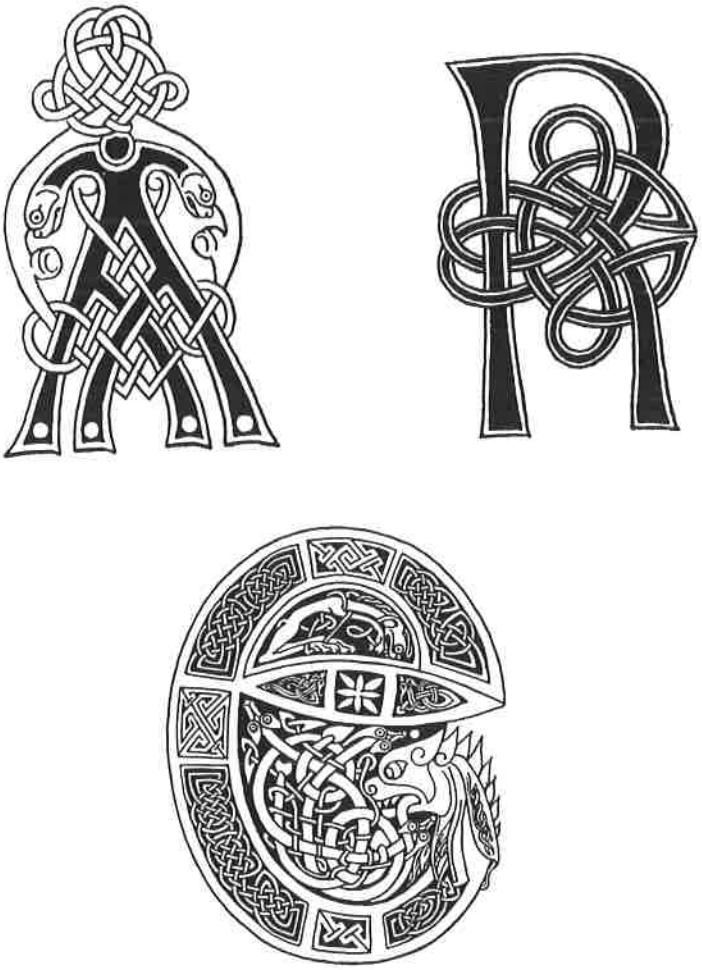

FIGURE 1. - *Dessins réalisés par G. Bain, reproduisant quelques lettres richement décorées du "Book of Kells" [1].*

*Laboratoire de Chimie Organo-Minérale (UA 422 au CNRS), 1, rue Blaise Pascal, 67008 Strasbourg Cedex.*

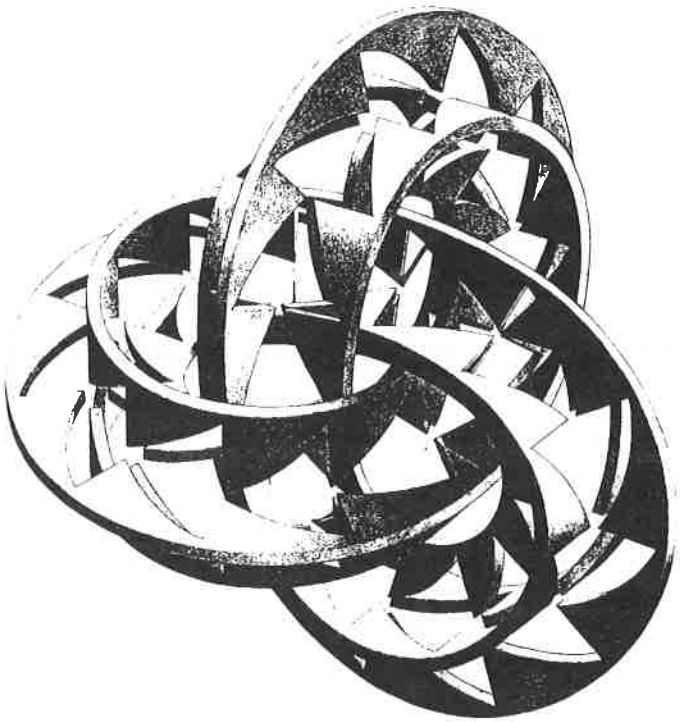

FIGURE 2. - *Nœud de trèfle dû à M.C. Escher [2].*

auteurs estiment que la jonction réalisée entre les extrémités d'un fil moléculaire constitué par plus de 50 maillons méthylène devrait conduire à deux molécules cycliques distinctes : un anneau trivial et une forme plus complexe dans laquelle le fil polyméthylénique aurait fait un nœud avant la fermeture de la boucle. Pour des raisons statistiques évidentes, la proportion de forme nouée obtenue au cours d'une telle cyclisation est attendue excessivement faible.

Ces concepts importants, énoncés il y a 30 ans, ont été par la suite largement étendus et complétés. Une vision moderne de la topologie chimique, théorique et rigoureuse, a été présentée par un chimiste américain, D. Walba, synthétiste d'origine, mais ayant par la suite beaucoup collaboré avec des mathématiciens. Pour Walba, les différentes formes de la *figure 4* sont des *stéréoisomères topologiques* [10].

Ces trois isomères, comportant strictement les mêmes atomes et la même séquence de liaisons chimiques entre atomes, ne sont pas des isomères géométriques classiques. En effet, même si l'on suppose pour ces systèmes une flexibilité infinie, la seule déformation interdite étant la rupture d'une liaison, il est impossible d'interconvertir les trois espèces de la *figure 4*. On peut également remarquer que les deux formes nouées (B) et (C) peuvent être interchangées par une opération de symétrie dans un miroir : quelle que soit la représentation de (B), son image dans

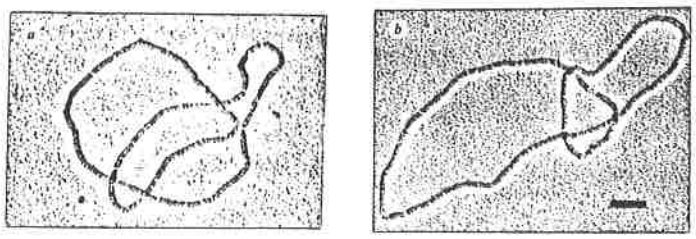


FIGURE 3. - *Molécules d'ADN nouées par l'action d'une topoisomérase. Photographies réalisées au microscope électronique. La longueur de la barre de la figure (b) est d'un dixième de micron [6].*

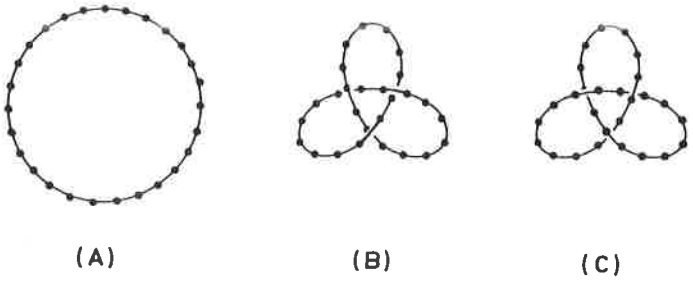


FIGURE 4. - *Stéréoisomères topologiques.*

un miroir sera équivalente à la forme (C). En revanche, il n'existe aucune manière de convertir (B) en (C) par une déformation continue dans un espace à trois dimensions. Les molécules (B) et (C), appelées *énantiomères topologiques*, s'avèrent être le prototype d'objets *topologiquement chiraux*.

Un autre écrit important, peu théorique mais très didactique, est dû au chimiste soviétique Sokolov [11]. Dans cet article, l'auteur fait état d'une idée originale consistant à utiliser un métal de transition et son octaèdre de coordination pour fabriquer un nœud de trèfle. Le principe de construction imaginé est explicité dans la *figure 5*.

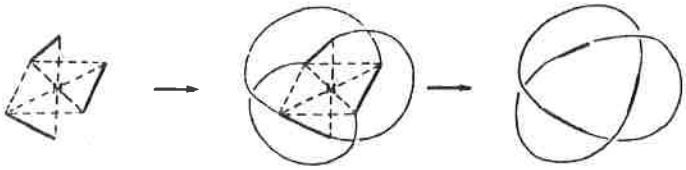

FIGURE 5. - *Schéma de la construction d'un nœud moléculaire autour d'un métal de transition dû à V.I. Sokolov [11].*

A l'évidence, la probabilité de succès du schéma de synthèse de la *figure 5* est bien faible, puisqu'il faudrait connecter six points (trois couples) d'une manière adéquate. Cependant, grâce à un contrôle géométrique strict des éléments coordinants de l'ensemble et/ou en modifiant légèrement le schéma proposé, il sera peut-être un jour possible de réaliser une synthèse basée sur ce principe. Par ailleurs, l'article de Sokolov est le premier où se trouvent rassemblés, du moins par l'esprit, métaux de transition et brins moléculaires coordinants (de type chélate) susceptibles de conduire à un nœud trifolié.

De fait, grâce à leur aptitude à rassembler et disposer des ligands dans une géométrie bien définie, les métaux de transition peuvent induire un effet de matrice. En d'autres termes, ils peuvent jouer le rôle de noyau central autour duquel peut être envisagée la construction d'édifices moléculaires complexes. Cette propriété particulière des métaux de transition a été amplement utilisée pour la synthèse de nombreux macrocycles [12] et a récemment rendu possible la synthèse de quelques très belles molécules-cages [13].

En se basant sur l'effet de matrice tridimensionnel induit par le cuivre (I), nous avons réalisé, en 1983, la synthèse d'un caténane (*figure 6a*) et très récemment celle d'un nœud moléculaire (*figure 6b*).

La stratégie de synthèse imaginée pour accéder au nœud de trèfle $D_2$ découle directement de celle qui nous avait déjà permis d'obtenir le caténane $D_1$ et repose sur la formation d'une double hélice dinucléaire $B_2$ constituée par deux brins moléculaires bischélatant $A_2$ se coordinant chacun à deux atomes de cuivre (I). Après double réaction de fermeture, réalisée à l'aide de deux brins acycliques, on devait obtenir un complexe dinucléaire $C_2$ possédant déjà toutes les propriétés topologiques caractéristi-

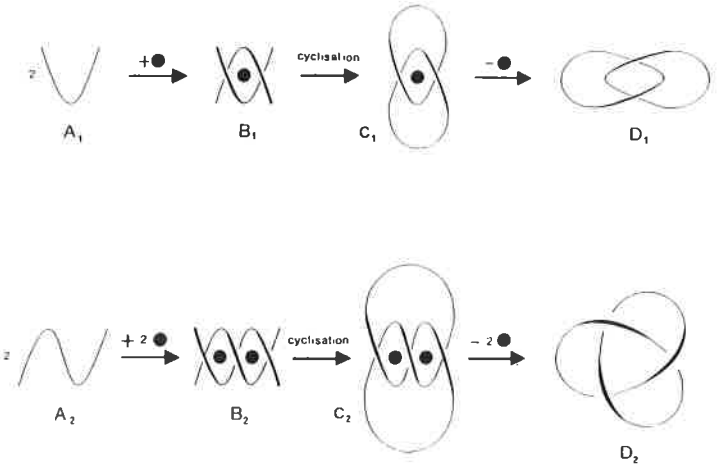


FIGURE 6. - *a) Stratégie de synthèse du [2]-caténane.*
*b) Stratégie de synthèse du nœud de trèfle.*

ques d'un nœud moléculaire. Enfin la démétallation devait conduire à la molécule cible $D_2$ rigoureusement identique d'un point de vue topologique à son précurseur métallique $C_2$. Cette stratégie, qui implique dans la dernière étape de cyclisation les connections deux à deux des quatre extrémités d'un complexe dinucléaire déjà relativement élaboré, semblait a priori plus favorable que celle imaginée par Sokolov. Cette dernière, tout en ne nécessitant que la formation préalable d'un complexe mononucléaire suppose, en revanche, les connections simultanées et adéquates de six centres réactionnels.

Le succès de cette synthèse étant étroitement lié à la formation et à la stabilité de l'intermédiaire clef $B_2$, le choix du brin moléculaire $A_2$ et plus particulièrement celui du pont reliant ses deux sous-unités chélatantes s'avéra crucial. Non seulement ce pont devait être chimiquement stable mais, de plus, il devait présenter une longueur et une flexibilité adéquates si l'on voulait éviter, dans l'étape de formation de la double hélice, l'obtention de polymères ou celle d'un complexe mononucléaire résultant du repliement du brin moléculaire $A_2$ sur lui-même.

Après maints essais infructueux, nous avons trouvé que deux phénanthroline-1,10 reliées par un pont tétraméthylène pouvaient convenir comme brin moléculaire bis-chélatant et qu'il formait bien une double hélice par complexation avec le cuivre (I). Après fonctionnalisation aux extrémités du brin et double réaction de cyclisation à l'aide du dérivé diiodé de l'hexaéthylèneglycol, nous avons ainsi pu accéder au nœud moléculaire **3**$^{++}$ *(figure 7)*.

La structure nouée du complexe **3**$^{++}$, obtenu avec un rendement de 3 %, n'a guère été aisée à établir car la double hélice dinucléaire **2**$^{++}$, dont les extrémités fonctionnalisées sont connectées deux à deux au cours de l'étape de fermeture, peut conduire avec des probabilités à peu près semblables non seulement au nœud moléculaire mais aussi à un macrocycle et à un [2]-caténane *(figure 8)*.

On pouvait s'attendre à ce que ces complexes isomères dérivant d'une double hélice chirale, aux spectres de RMN très semblables, soient eux-mêmes chiraux dans la mesure où la double hélice dinucléaire était conservée dans les molécules fermées. La très jolie résolution par RMN des deux énantiomères de **3**$^{++}$ observée après addition du réactif chiral de Pirkle [14] ne pouvait donc permettre de trancher entre les différentes possibilités. En revanche, après démétallation, seul un ligand possédant une structure de nœud trifolié pouvait demeurer chiral tout en ne contenant aucun élément classique de chiralité (par exemple, un ou plusieurs carbones asymétriques). Deux énantiomères topologiques étaient attendus pour le nœud moléculaire *(figure 9)*.

La comparaison des ligands **4** et **5** (également formé dans la réaction de cyclisation) a effectivement permis l'identification non

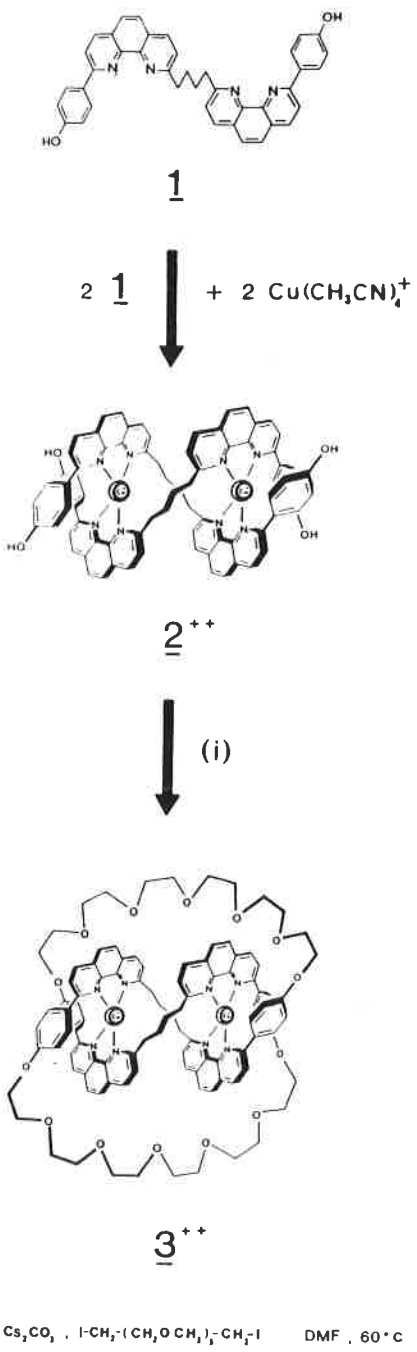


FIGURE 7. - *Synthèse du complexe dinucléaire noué* **3**$^{++}$.

ambiguë du nœud de trèfle **4**.

Non seulement **4** et **5** (très différents en RMN) avaient la même masse (1690), mais, de plus, l'allure générale et les fragmentations observées sur leurs spectres de masse étaient parfaitement identiques. Ni l'un ni l'autre ne présentait les fragmentations caractéristiques attendues pour un [2]-caténane.

La chiralité topologique de **4**, difficile à prouver à cause des mouvements conformationnels lents dans la molécule, a cependant pu être mise en évidence dans le complexe que forme le potassium avec ce ligand. L'addition du réactif chiral de Pirkle à ce complexe s'accompagne d'un net dédoublement de signaux,

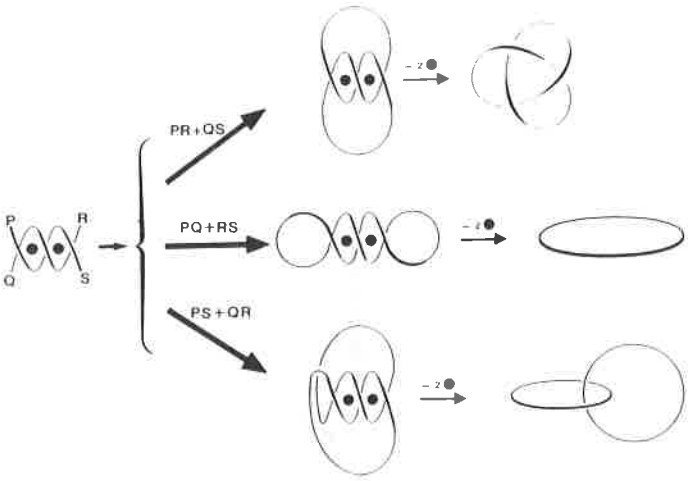


FIGURE 8. - *Différents modes de connections possibles en partant d'une double hélice dinucléaire.*

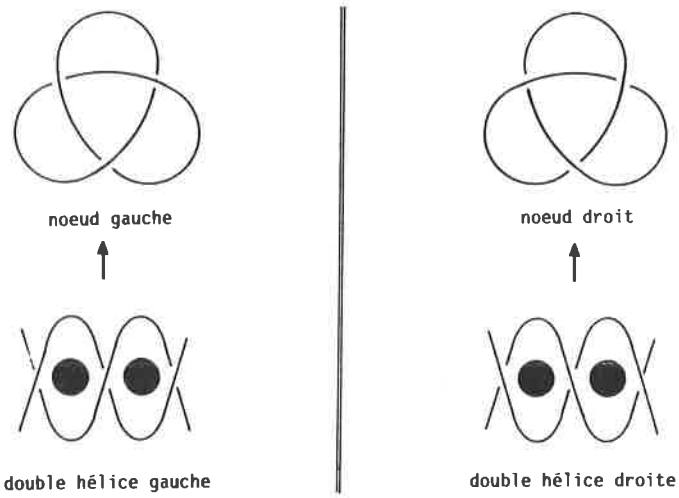


FIGURE 9. - *La chiralité topologique du nœud de trèfle.*

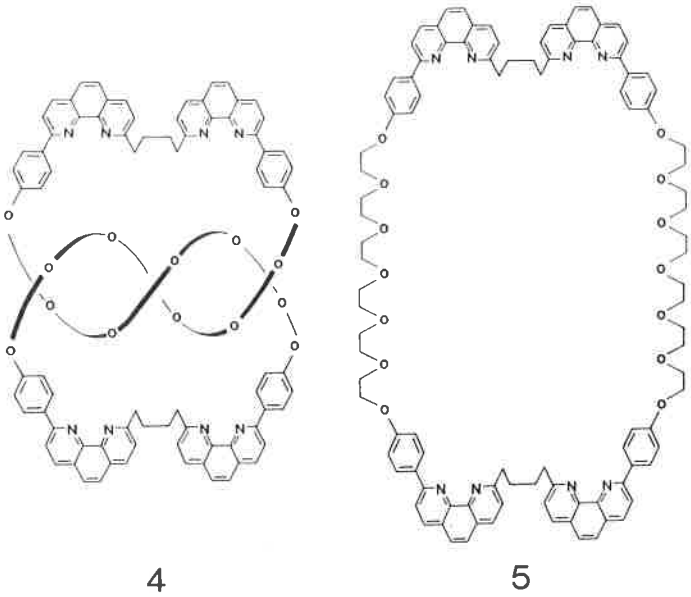


FIGURE 10. - *Les deux isomères topologiques **4** et **5**.*

alors qu'aucune discrimination n'est observée pour le complexe analogue que forme le potassium avec le macrocycle **5** topologiquement achiral. La mise en évidence de cette chiralité topologique devait être l'ultime argument qui, joint à tous ceux donnés par la RMN, la spectrométrie de masse et la logique de la synthèse elle-même, nous ont amenés à conclure en faveur d'une structure de nœud moléculaire pour le ligand **4**.

## Conclusion

Cette première synthèse d'un nœud moléculaire, fondée sur l'effet de matrice tridimensionnel induit par un métal de transition, ouvre la voie à un nouveau domaine de la chimie topologique. Après amélioration des rendements, on pourra envisager la séparation réelle des deux énantiomères de cet objet topologiquement chiral, ainsi que l'étude de la chimie de coordination de ce nouveau ligand à la géométrie très particulière. Enfin, il est permis de rêver et d'imaginer la synthèse de molécules topologiquement bien plus complexes, au départ de diverses doubles hélices polynucléaires telles que celles décrites récemment dans la littérature [15].

## Références

[1] Bain (G.), The methods of construction of celtic art, *Dover Publications,* New York, **1973.**
[2] Locher (J.C.), The world of M.C. Escher, *H. N. Abram,* New York, **1971.**
[3] Michel (F.), Weber (C.), Une présentation pour non-spécialistes de la théorie mathématique des nœuds et entrelacs, à paraître dans *La Recherche.*
[4] Brandt (R.), Lickorish (R.), Millet (K.), A polynomial invariant for unoriented knots and links, *Inventiones Mathematicae,* **1986,** *84,* 563 ; De la Harpe (P.), Kervaire (M.), Weber (C.), On the Jones polynomial, l'*Enseignement mathématique,* **1986,** *32,* 271.
[5] Liu (L.F.), Depew (R.E.), Wang (J.C.), *J. Mol. Biol.,* **1976,** *106,* 439. Liu (L.F.), Liu (C.), Alberts (B.M.), *Cell,* **1980,** *19,* 697.
[6] Krasnow (M.A.), Stasiak (A.), Spengler (S.J.), Dean (F.), Koller (T.), Cozzarelli (N.R.), *Nature,* **1983,** *304,* 559.
[7] Wasserman (S.A.), Cozzarelli (N.R.), *Science,* **1986,** *232,* 951.
[8] Schill (G.), Catenanes, rotaxanes and knots, *Academic Press,* New York, **1971.**
[9] Frisch (H.L.), Wasserman (E.), *J. Am. Chem. Soc.,* **1961,** *83,* 3789.
[10] Walba (D.M.), *Tetrahedron,* **1985,** *41,* 3161.
[11] Sokolov (V.I.), *Russian Chemical Reviews,* **1973,** *42* (6), 452.
[12] Melson (G.A.), Coordination chemistry of macrocyclic compounds, *Plenum,* New York, **1979** et références citées.
[13] Creaser (I.I.), MacB. Harrowfield (J.), Herlt (A.J.), Sargeson (A.M.), Springborg (J.), Geue (R.J.), Snow (M.R.), *J. Am. Chem. Soc.,* **1977,** *99,* 3181 ; Creaser (I.I.), Geue (R.J.), MacB. Harrowfield (J.), Herlt (A.J.), Sargeson (A.M.), Snow (M.R.), Springborg (J.), *J. Am. Chem. Soc.,* **1982,** *104,* 6016 ; McMurry (T.J.), Rodgers (S.J.), Raymond (K.N.), *J. Am. Chem. Soc.,* **1987,** *109,* 3451.
[14] Pirkle (W.), Hoekstra (M.S.), *J. Am. Chem. Soc.,* **1976,** *98,* 1832.
[15] Lehn (J.-M.), Rigault (A.), Siegel (J.), Harrowfield (J.), Chevrier (B.), Moras (D.), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* **1987,** *84,* 2565 ; Lehn (J.-M.), Rigault (A.), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.,* **1988,** *27,* 1095.