

12

ARCHITECTURES MOLÉCULAIRES : SYNTHÈSES, MÉCANISMES ET PROPRIÉTÉS

Président

Jacques MADDALUNO

Membres de la section

Marie-Chantal ANDRAUD

Janick ARDISSON

Didier BOURISSOU

Stéphane DJAOUI

Elisabet DUNÄCH

Jean-Claude GUILLEMIN

Philippe JAUFFRET

Philippe KAHN

Hakim KAROUI

Stéphanie LEGOUPY

Julien LEGROS

Philippe LESOT

Alain MAGGIANI

Jean MARTINEZ

Véronique MICHELET

Gérard MIGNANI

Damien PRIM

Marc SALLÉ

Jean-Louis SCHMITT

Jieping ZHU

PRÉAMBULE

La Section 12 rassemble la plupart des chercheurs dont l'activité principale est inscrite dans les domaines de la synthèse, la structure, les propriétés et la réactivité des molécules organiques. En mars 2010, elle était la section principale pour 26 unités (dont 19 UMR et 5 FR), abritant 241 chercheurs du CNRS (145 CR, 96 DR) et environ 450 enseignants chercheurs (chiffres 2009 pour cette catégorie). Un rapport de conjoncture idéal se doit de présenter un état des lieux pour cet ensemble et décrire des pistes vers ce que l'avenir pourrait avoir de meilleur dans ce domaine scientifique. Si la vingtaine de membres de la Section 12 du Comité National peut proposer une vue d'ensemble raisonnable des sous-disciplines qui y sont rassemblées, au moins dans leurs grandes lignes, la seconde partie de cet exercice est plus périlleuse. Il est en effet difficile, même impossible, de déterminer la portée à moyen et long terme de recherches en cours ou sur le point d'être initiées, et donc de proposer des axes thématiques porteurs à soutenir en priorité. La lecture rétrospective des précédents rapports de conjoncture, rédigés pourtant par des collègues dont la compétence ne fait aucun doute, en donnerait très probablement la preuve. Par contre, et avec plus de chances de succès, nous pouvons chercher à identifier les secteurs sous-explorés ou au contraire ceux qui sont le(s) théâtre(s) d'une activité particulièrement intense à l'instant de la rédaction de ce rapport. Ces secteurs, que nous essayons de mettre en avant dans ce qui suit, ne sont pas nécessairement les eldorados de demain, mais ils devront être surveillés du fait de leur activité inventive.

Notre section partage, avec plusieurs autres, le poids d'une image de marque dégradée par un caractère expérimental qui paraît parfois fortement empirique. De ce fait, nos laboratoires sont assimilés par certains à la cuisine du « château de la chimie », dans laquelle chefs et mirlitons s'agitent en tout sens pour élaborer les rôtis et les mille-feuilles dont les chercheurs plus directement perceptibles par la société « civile », feront ensuite leurs délices. Cette réduction caricaturale de la chimie moléculaire à de simples progrès techniques relevant plus du tour de main que des avancées méthodologiques conceptuelles n'a aucun fondement. Les développements proposés dans le rapport qui suit en constituent une démonstration claire. Poursuivant les mutations entamées ces quinze dernières années, la chimie moléculaire a en effet fortement affirmé, depuis le précédent rapport de conjoncture, sa volonté de minimiser la part d'empirisme ou d'encyclopédisme dans ses travaux. Désormais, elle associe de plus en plus systématiquement les techniques, même très élaborées de la chimie analytique et/ou théorique à ses propres méthodes afin de rester, tout au long de l'étude

de la réaction, au niveau moléculaire et ainsi éviter, autant que faire se peut, les « boîtes noires » mécanistiques ou structurales. Cette démarche a été rendue possible par la mise à disposition d'un arsenal instrumental d'une sophistication sans précédent, accessible à un coût réaliste, et souvent emprunté aux disciplines voisines. La section 12 est devenue de ce fait un des meilleurs théâtres pour la confrontation entre théorie et expérience.

L'étude des structures et des transformations de la matière à l'échelle moléculaire est une source intarissable de nouvelles connaissances. Elle positionne la section à la base des développements dans de nombreux autres secteurs clés, des matériaux aux outils pour la biologie. Cette priorité aux fondamentaux doit être gardée à l'esprit alors que les moyens de financement tendent à subir les effets d'accordéon liés aux modes (ou urgences) sans cesse plus appuyés et qui sont bien sûr cause de déséquilibre entre disciplines. Il faut souligner qu'une partie significative de nos laboratoires est loin des applications et peut souffrir de difficultés à valoriser ses travaux auprès de partenaires privés mais aussi, désormais, publics. Il est pourtant indispensable de garantir aux chercheurs un espace incompressible de liberté scientifique, lieu de découvertes importantes pour le moyen et le long terme. Les choix stratégiques faits par les établissements et les agences auront de ce fait des conséquences majeures sur l'évolution des disciplines de la chimie en général et de la Section 12 en particulier. C'est par un soutien clairvoyant aux travaux spécifiques à notre secteur que les financeurs aideront à la mise en place de véritables interfaces vers les activités à vocation plus sociétales. Il convient de mettre en avant celles relevant de la chimie propre, concept auquel la Section 12 pourra donner tout son sens via la découverte de méthodologies nouvelles. La chimie moléculaire est en effet étroitement associée à la « civilisation du carbone » dans laquelle elle a propulsé, pour leur plus grand délice, les sociétés développées, mais dont il est devenu impératif de maîtriser la sortie au fil de l'épuisement des ressources fossiles.

Il semble utile, pour conclure, d'évoquer les problèmes liés à la formation et au recrutement des chercheurs, ainsi qu'aux difficultés dans les promotions et les soutiens (individuels ou à travers les unités). Si les promotions semblent faire l'objet d'un effort particulier du CNRS envers ses personnels en 2010-2011, une réflexion générale sur l'ensemble de ces problèmes sera sans doute nécessaire. Cette réflexion devra se pencher en particulier sur les dangers de la « numérisation » des performances des individus et des unités. Sans vouloir être, à notre tour, caricatural, le produit « facteur h × nombre de publications » n'est pas suffisant pour faire ressortir les chercheurs de qualité, même si des évaluateurs pressés risqueraient, dans un souci d'efficacité et de « transparence », de se satisfaire d'une méthode aussi limpide. La section devra également être attentive à protéger le cœur de son métier, en particulier contre elle-même, car les projets applicatifs conjuguent souvent l'attractivité de l'exotisme à la fascination du concret. Mais ce dernier point n'est qu'une énième défense et illustration en faveur des activités fondamentales de recherche, une notion chevillée au corps de notre organisme. Seul l'effort vers de nouveaux concepts pourra garantir l'excellence dans l'application de

demain. Il faut imaginer Sisyphe heureux...

1. MÉTHODOLOGIE ET CONCEPTS EN SYNTHÈSE

1.1 Nouvelles réactions

De nos jours, les chimistes cherchent à mettre au point des réactions non seulement chimio-, régio-, stéréo- et énantio- contrôlées, mais aussi économiques et respectueuses de l'environnement. Le développement de nouvelles transformations hautement sélectives et efficaces, facilement automatisables, utilisant des produits de départ peu coûteux, tout en minimisant la perte d'atomes est un objectif majeur.

La synthèse asymétrique a énormément progressé ces vingt dernières années grâce aux avancées réalisées dans le domaine de la biocatalyse, de la catalyse organométallique et plus récemment de l'organocatalyse. Trouver de nouveaux systèmes catalytiques multitâches, capables de promouvoir la formation de plusieurs liaisons chimiques avec un turnover très élevé représente un enjeu très important pour les futurs développements de ce domaine.

La découverte de nouveaux réactifs et catalyseurs permettant la réalisation de transformations inédites ou rendant une réaction connue plus performante constitue un domaine de recherche très prometteur. La réaction de métathèse d'oléfines constitue un exemple particulièrement remarquable puisque la découverte de nouveaux catalyseurs stables et facilement accessibles a conduit à des avancées spectaculaires en synthèse.

Le développement de nouveaux modes d'activation permettant de fonctionnaliser des liaisons réputées inactives représente également un champ d'investigation considérable.

La production de déchets dans les procédés chimiques est directement liée aux nombres d'étapes synthétiques impliquées dans une synthèse. Ainsi les nouvelles réactions qui permettent la création de plusieurs liaisons de façon « one-pot » est une des directions importantes dans le développement de la chimie éco-compatible. A cet égard, les processus domino et les réactions « multicomposants » sont particulièrement pertinents.

1.2 Catalyses

La plupart des réactions chimiques requièrent, pour avoir lieu, un apport d'énergie, l'énergie d'activation. Certaines substances, comme les catalyseurs sont susceptibles de diminuer cette énergie d'activation et favorisent donc la réaction. Les catalyseurs peuvent, de plus, être récupérés en fin de réaction, ce qui les distingue des autres partenaires réactionnels que sont les substrats et réactifs. Le phénomène de catalyse a été reconnu dès le

19ème siècle, mais il est resté longtemps très mal compris. Au début du 20ème siècle, l'étude des réactions catalytiques progressa de façon pragmatique et très empirique surtout dans le domaine de la catalyse hétérogène. La catalyse homogène s'est ensuite rapidement développée, sous ses différentes facettes (organocatalyse, catalyse organométallique et biocatalyse), au point d'être à présent un outil incontournable en synthèse. L'engouement pour la catalyse a pris récemment une nouvelle dimension, ce qui est probablement dû à une prise de conscience concernant la gestion des ressources énergétiques et matières premières et les problèmes d'environnement. Les concepts (12 principes) énoncés par Anastas et Warner en 1998 ont fait de la catalyse l'un des points centraux de la chimie moderne. Elle permet en effet de limiter les quantités de réactifs utilisés, d'économiser l'énergie en augmentant l'efficacité des procédés, et de faciliter les séparations en augmentant les sélectivités.

1.2.1 Organocatalyse

Si la catalyse métallo-assistée a longtemps dominé le champ de la catalyse homogène, une approche complémentaire a émergé ces dernières années: l'organocatalyse. L'organocatalyse a pour objet l'utilisation de « petites molécules organiques » pour promouvoir des transformations chimiques. Si le concept même d'organocatalyse n'est pas nouveau puisqu'il trouve ses fondements au début du siècle dernier, le terme a été introduit en 2000 et l'activité de recherche correspondante connaît depuis un essor considérable. L'organocatalyse combine les avantages classiques de la catalyse homogène comme l'économie d'énergie d'activation, d'étapes ou d'atomes à celui de l'absence de métal. Elle contribue ainsi fortement au développement d'une chimie plus verte et/ou durable en répondant aux enjeux et problèmes sociétaux actuels (et futurs ?). Le mécanisme d'action des organocatalyseurs est d'ailleurs souvent fondamentalement différent de celui des métaux de transition et pourrait se rapprocher davantage de celui des enzymes.

Les « organo-promoteurs » peuvent généralement être trouvés parmi les bases et acides de Lewis ou de Brønsted. Parmi les plus étudiés, se trouvent la proline et ses dérivés, des thiourées, sels de thiazoliums ou dérivés de phosphore, le binol et ses dérivés. Sont également à signaler des molécules naturelles (ou leurs dérivés) comme celles de la famille des quinines. Le contrôle de l'énantiosélectivité est obtenu via des interactions covalentes, électrostatiques ou des liaisons hydrogènes.

Depuis ses balbutiements jusqu'aux développements les plus récents, l'organocatalyse a concerné principalement les transformations synthétiques de dérivés carbonylés comme les réactions de Michael, de Mannich, les réactions d'époxydation, de cycloaddition ou plus récemment de transfert d'hydrogène. En dépit des efforts récents et de l'utilisation souvent judicieuse d'étapes organocatalysées pour atteindre des cibles de complexité croissante, le concept souffre toujours de certaines limitations : une faible diversité de transformation chimique et une charge catalytique relativement élevée.

Les avantages liés à l'utilisation d'organo-promoteurs, par comparaison avec leurs analogues métalliques, résident à la fois dans leur stabilité vis-à-vis de l'oxydation et de leur faible toxicité mais aussi dans leur prix de revient. Peut-on pour autant, envisager de remplacer les catalyseurs organométalliques? A l'heure de la rédaction de ce texte, la réponse est non car la complémentarité des deux types de catalyse est évidente. La communauté scientifique semble s'orienter actuellement vers des concepts de « seconde génération » qui visent à associer des catalyses organique et métallique ou à combiner plusieurs promoteurs organiques. Des efforts sont entrepris pour abaisser les charges catalytiques et permettre des séquences multiétapes séquentielles ou en version domino. La création de véritables systèmes catalytiques comportant de multiples sites d'activation différents est une approche séduisante susceptible de conduire à de nouvelles réactivités et/ou à un meilleur contrôle de la chimio-, régio- et stéréosélectivité.

La mise au point de nouveaux systèmes catalytiques plus efficaces et plus sélectifs constitue l'un des enjeux majeurs du domaine, dans un contexte international particulièrement concurrentiel.

1.2.2 Catalyse organométallique

La conjonction des recherches sur les complexes organométalliques au niveau international (travaux de Ziese, Langer, Mond, Roelen, Reppe, Woodward, et Fischer, ...) et des besoins de l'industrie chimique (dans tous les domaines de la chimie) ont créé une stimulation à l'origine de nombreuses découvertes en catalyse organométallique et de la mise au point des procédés industriels associés. Plusieurs de ces découvertes majeures ont été récompensées par la communauté scientifique (prix Nobel de Chimie entre 1973 et 2005: Wilkinson, Fischer, Ziegler, Natta, Noyori, Sharpless, Knowles, Schrock, Grubbs et Chauvin).

Des avancées spectaculaires ont été réalisées en France et dans le monde à la fois pour la formation des liaisons carbone-hydrogène, carbone-carbone et carbone-hétéroatome. Un essor particulièrement important peut être souligné dans le domaine des réactions de couplages catalysées par les métaux de transition, y compris avec des substrats peu ou pas fonctionnalisés et avec des métaux jusque-là peu utilisés dans ce cadre. La recherche de conditions douces, régio-, chimio- et stéréosélectives, tolérantes vis-à-vis des fonctions chimiques et toujours plus respectueuses de l'environnement fait partie des objectifs de plusieurs équipes de la Section 12. Cette quête du « meilleur catalyseur », même si elle est stratégique pour l'industrie, ne se limite pas à des optimisations technologiques (TON, TOF). En effet, une partie de la recherche en catalyse en France est dédiée à la découverte de nouvelles réactivités et de nouvelles réactions tandem permettant d'augmenter la complexité des squelettes formés, tout en limitant la production de déchets. Notre communauté a vu fleurir de nombreuses découvertes dans le domaine des réactions à économie d'atome, des processus tandem, et dans la compréhension des procédés catalytiques, cette dernière impliquant parfois des équipes des Sections 13 et 14 de l'INC.

La catalyse asymétrique, que ce soit pour la formation de liaisons C-H, C-C ou C-X, fait également partie des enjeux majeurs des recherches actuelles. D'une part, il reste encore des verrous technologiques importants à lever dans le contrôle des centres stéréogènes. D'autre part, il est nécessaire et toujours d'actualité de mettre au point des outils catalytiques performants et sélectifs, en jouant sur le métal employé, mais également sur les ligands chiraux associés au métal.

La découverte de nouveaux systèmes catalytiques organométalliques a également pu être associée récemment à d'autres systèmes catalytiques (enzymatique ou organique), et l'utilisation synergique de deux types de catalyse (organométallique/enzymatique et organométallique/organique) a permis de réaliser des transformations jusque-là impossibles. Ces travaux sont encore rares, mais ils connaîtront certainement un essor important dans les prochaines années.

L'ensemble des découvertes en catalyse organométallique a posé des jalons essentiels pour les chimistes de synthèse, dont les cibles nécessitent souvent des outils « chirurgicaux ». Les collaborations de plus en plus nombreuses entre les différentes communautés de chimistes ont été particulièrement profitables pour la découverte de nouveaux systèmes catalytiques et méritent d'être encouragées à l'avenir. Notons enfin que la recherche de conditions permettant l'utilisation de très faibles taux de catalyseurs métalliques est actuellement très active et s'inscrit dans la perspective « développement durable ».

1.2.3 Biocatalyse

L'industrie a su de longue date mettre à profit biocatalyse et biotransformations pour fabriquer des produits chimiques, de la petite échelle (industrie pharmaceutique) jusqu'à plusieurs milliers de tonnes (agro-alimentaire), en faisant appel soit à des enzymes isolées, soit à des cultures cellulaires lorsqu'un cofacteur est nécessaire, ou dans le cas où l'activité enzymatique est supportée par un complexe protéique.

Pour le chimiste organicien, l'intérêt majeur de la biocatalyse réside dans la régio- et la stéréo- sélectivités des transformations enzymatiques, mais aussi dans une complémentarité avec les outils classiques de la chimie (transformations irréalisables par des voies conventionnelles). D'abord utilisée pour la production d'intermédiaires chiraux optiquement purs (résolution enzymatique), la biocatalyse apparaît comme l'outil de choix pour la mise en œuvre de stratégies de synthèse via l'utilisation d'intermédiaires réactionnels à symétrie latente.

Les progrès réalisés ces dernières décennies tant en génie génétique qu'en chémoinformatique (modélisation moléculaire incluse) ont considérablement diminué le prix de revient et le temps nécessaire à l'optimisation d'une enzyme pour un processus donné (adaptation du pH, de la stabilité thermique, de la spécificité de substrat, recherche des conditions optimales de fonctionnement, ...). De ce fait, les industriels n'hésitent plus à développer des procédés

incluant une ou plusieurs étapes biocatalytiques. Ceci d'autant plus que cette démarche s'inscrit dans le cadre du développement durable et de la chimie verte [longévité des biocatalyseurs, production par des micro-organismes génétiquement modifiés (surexpression), faibles quantités de déchets, retraitement de ces derniers souvent inutile, économies d'énergie (température de réaction en général < 40°C), et globalement économies tout court].

Réparties en six groupes (hydrolases, oxydoréductases, ligases, transférases, isomérases, lyases), les enzymes des deux premiers groupes restent jusqu'ici les plus étudiées et les plus utilisées en chimie de synthèse alors que les transformations réalisables par celles des quatre autres groupes sont pourtant loin de manquer d'intérêt. Un effort notable dans cette direction semble nécessaire, d'autant plus que commencent à émerger, dans le domaine des biotransformations utilisant des cultures cellulaires, des biotransformations "deux en un" via le génie génétique, premier pas vers des biotransformations multiétapes dans une seule cellule.

Après les solvants organiques, les solvants ioniques commencent à être utilisés en biocatalyse/biotransformation. Une exaltation de l'activité catalytique, de la stabilité thermique, et/ou de la régio- et énantio-sélectivité a été parfois observée dans ces milieux pauvres en eau (réduction des effluents).

Les premiers exemples de Résolution Cinétique Dynamique couplant une réaction chimique équilibrée avec une étape de biotransformation sont parus récemment dans la littérature. Parce qu'elles permettent d'accéder à des composés énantiomériquement purs à partir de racémiques, la recherche et le développement de ces stratégies hybrides doivent être encouragés.

Terminons ce paragraphe avec la mise au point de biocarburants qui a constitué un des enjeux notoires des biotransformations durant la dernière décennie du fait de la quasi-permanence des crises pétrolières ; leur obtention fait l'objet de polémiques multiples. A côté des méthodes chimiques classiques, complexes et polluantes, les lipases peuvent paraître comme une alternative, mais leur coût et leur faible vitesse de réaction constituent, aujourd'hui encore, un des obstacles majeurs à la production de biocarburant par voie enzymatique.

1.2.4 Catalyse de polymérisation

Les polymères occupent une place particulièrement importante dans notre vie quotidienne. Ils interviennent dans tous les secteurs d'activités et la demande en matériaux polymères présentant des propriétés de plus en plus sophistiquées ne cesse de croître. Afin de satisfaire ce besoin, le contrôle des réactions de polymérisation est une préoccupation majeure des chercheurs. En effet, la préparation de polymères de masses molaires et d'architectures prédéfinies et contrôlées permet de moduler précisément leurs propriétés physico-chimiques. Dans ce contexte, les études effectuées en catalyse organique ou organométallique permettent régulièrement de réaliser des avancées significatives. Elles sont au cœur du développement de méthodologies de polymérisation

plus respectueuses de l'environnement.

Au cours de ces dernières années, de nombreux exemples ont illustré de manière remarquable l'apport fondamental de la catalyse pour la polymérisation contrôlée des oléfines et des hétérocycles que ce soit au niveau académique ou industriel. Dans ce contexte, les principaux enjeux sont la mise au point de nouveaux catalyseurs pour les différentes techniques de polymérisation utilisées (radicalaire, ionique, métathèse...), la compréhension des mécanismes de polymérisation associés à ces catalyseurs ou encore le recyclage et l'élimination de ces systèmes catalytiques. En conséquence, la catalyse de polymérisation permettra sans aucun doute de relever dans le futur de grands défis actuels dans le domaine des polymères. En effet, la mise au point de systèmes catalytiques universels et toujours plus performants est plus que jamais d'actualité pour la préparation de polymères de spécialités. D'autre part, dans le contexte de la disparition programmée des ressources d'origine fossile, le développement de catalyseurs originaux permettant la synthèse de nouveaux matériaux à partir de synthons bio-ressourcés apparaît également comme essentiel.

1.3 Milieux et activations

Des milieux réactionnels alternatifs et de nouvelles méthodes d'activation ont émergé en synthèse organique comme des outils de choix pour le développement de procédés plus efficaces et plus sélectifs. En permettant de limiter les effluents polluants, d'améliorer le transfert d'énergie et de réduire la dangerosité des procédés, ces recherches sont propices au développement d'une chimie éco-compatible et durable. La miniaturisation des procédés est une approche complémentaire qui souscrit à la même démarche d'optimisation réactionnelle et de réduction du risque.

Le développement d'alternatives aux solvants organiques a vu l'émergence de nouveaux milieux comme les fluides supercritiques, les microémulsions, les liquides ioniques, les phases fluorées mais aussi la synthèse en phase aqueuse ou la chimie sans solvant. Si l'eau est désormais considérée comme compatible avec nombre de réactions de synthèse organique, la mise au point de nouvelles techniques de séparation et de recyclage constitue un enjeu majeur. Les réactions sans solvant représentent également une approche particulièrement intéressante d'un point de vue environnemental et économique, l'enjeu étant ici de gérer au mieux les transferts de matière et de chaleur.

Les méthodes d'activations dites alternatives (ou extrêmes) comprennent les ultrasons, les micro-ondes, la photochimie... Ces techniques sont utilisées de plus en plus fréquemment dans les étapes de synthèse, permettant à la fois d'optimiser les conditions de réaction, et parfois d'augmenter l'efficacité et/ou la sélectivité. Bien que plus spécifiques, l'utilisation des très hautes pressions et les approches dites de mécano-chimie doivent aussi être mentionnées ici.

Enfin, les systèmes microfluidiques attirent une attention

croissante liée à l'augmentation unique du rapport surface/volume qu'ils permettent d'obtenir. Grâce aux micro-réacteurs, il est possible d'optimiser les processus limités en batch par les transferts de chaleur et de masse, de diminuer leur dangerosité et de repousser les limites des réactions mettant en jeu des intermédiaires à courte durée de vie.

Une meilleure connaissance et maîtrise de ces différentes approches et techniques devraient permettre de développer encore leur utilisation et leur portée, à la fois à petite échelle au laboratoire et à grande échelle dans l'industrie.

1.4 Synthèse totale

La synthèse totale correspond à la construction de molécules cibles sophistiquées à partir de produits de départ relativement simples. Elle comprend quatre phases déterminantes : la sélection de la molécule cible (un produit naturel ou une molécule issue du « design »), le choix de la stratégie de synthèse puis celui de la tactique (c'est-à-dire la sélection des réactifs et des conditions opératoires), avec au final la réalisation sur le plan expérimental. Selon le degré de difficulté rencontré au cours de l'exécution de la synthèse, un réajustement, et même parfois une redéfinition, de la stratégie et de la tactique sont nécessaires.

Les travaux de Woodward et de Corey (prix Nobel de Chimie en 1965 et 1990) ont inspiré des générations de chimistes dans leurs recherches dédiées à la synthèse totale de molécules de plus en plus complexes. On peut également citer ici le pentasaccharide mime de l'héparine et le discodermolide, qui sont des illustrations de l'industrialisation potentielle de molécules des plus complexes dont les propriétés biologiques sont remarquables.

De nos jours, la synthèse totale a un très fort impact sur les disciplines connexes (chimiques, médicales, de la biologie et des matériaux) via la découverte croissante de molécules actives de structure variée et complexe. Cependant, la communauté est toujours à la recherche de procédés à la fois plus efficaces, plus économiques, plus sûrs et plus respectueux de l'environnement. Divers types de stratégie se développent tels que les approches biomimétiques, les réactions en un seul pot, cascades réactionnelles, ... La synthèse totale a également pu progresser grâce à l'apparition de nouvelles méthodologies. Il est important de remarquer à ce stade, que très souvent, les méthodes ont pu évoluer, voire devenir plus novatrices, grâce aux besoins de la synthèse totale (problèmes de faisabilité, de chimio-, régio-, stéréosélectivité spécifiques à chaque molécule). Les nouvelles méthodologies développées permettent d'ailleurs souvent la préparation d'analogues, ce qui constitue un enjeu important pour améliorer les propriétés biologiques.

Il convient de souligner, pour terminer ce paragraphe, que la pratique de la synthèse totale nécessite la constitution d'équipes de chercheurs de taille suffisante pour pouvoir accéder, en un temps raisonnable, à la molécule cible. Cette exigence est rendue aigue par

le contexte international particulièrement compétitif et des besoins thérapeutiques parfois très importants.

2- Molécules pour le Vivant

De nombreux acteurs de la recherche rattachés à la Section 12 sont impliqués dans des travaux sur des biomolécules aussi variées que les saccharides, les lipides, les acides aminés et leurs dérivés, les molécules naturelles (alcaloïdes, macrocycles, etc...), les acides nucléiques et dérivés, les protéines, les molécules des origines de la vie. Ils démontrent une attention particulière à la valorisation de leurs recherches. Ce secteur d'activités recouvre par essence certaines des thématiques listées dans le reste de ce document (en particulier la synthèse totale et certaines méthodologies organiques dédiées, les matériaux biocompatibles, ...).

Les thématiques spécifiques qui concernent ces molécules du vivant incluent :

(i) De nouvelles avancées dans les domaines de la vectorisation des molécules bioactives, en particulier par la conception et la synthèse de nouveaux vecteurs issus de la chimie supramoléculaire et des systèmes auto-organisés (dendrimères, liposomes, etc).

(ii) La conception et la synthèse de molécules pour le diagnostic et l'imagerie, en particulier de sondes de structure permettant d'étudier les interactions moléculaires et les assemblages complexes. Dans cette thématique, le développement de nouveaux marqueurs fluorescents, permettant l'étude non-invasive de la dynamique de la cellule à l'échelle moléculaire, et l'obtention d'une résolution 3D du milieu intracellulaire, comparable à celle obtenue par la microscopie confocale, est particulièrement important. Il existe un réel besoin de systèmes moléculaires optimisés sur le plan de leurs propriétés optiques, compatibles avec le marquage des biomolécules (faible taille, solubilité dans l'eau, fonctions de greffage, etc...). Plus généralement la synthèse de molécules destinées à l'étude et la compréhension des mécanismes biologiques de reconnaissance moléculaires et d'assemblages moléculaires complexes est une des préoccupations de la Section 12.

(iii) Le domaine très compétitif des biopuces dans lequel des avancées techniques importantes sont encore nécessaires, en particulier pour améliorer les étapes de greffage, d'immobilisation, de détection, visualisation et quantification, pour augmenter les affinités entre partenaires. Des travaux en cours visent à la mise au point de biopuces à oligosaccharides pour la détection des interactions saccharides-lectines importantes pour étudier les communications inter-cellulaires.

(iv) La «Chimiothèque Nationale» dédiée à la conservation du patrimoine chimique des laboratoires académiques et à la valorisation de ce patrimoine, en favorisant les collaborations à l'interface chimie-biologie. De nombreux laboratoires de la Section 12 sont associés à cette action transverse. L'extension des décryptages génomiques multipliant les cibles potentielles, le criblage à haut ou moyen débit offre des perspectives intéressantes d'utilisation des petites molécules pour comprendre et soigner le vivant. Des résultats significatifs ont déjà été obtenus et la prochaine création d'un TGIR «Chemical

Biology» associant la Chimiothèque Nationale à un réseau de plates-formes de criblage et à un réseau de compétences en chémo-informatique permettra d'amplifier cette thématique où la France apparaît comme un leader européen.

3- CHIMIE SUPRAMOLECULAIRE

La chimie supramoléculaire et les processus d'auto-association permettent la conception d'architectures parfois complexes, le plus souvent inaccessibles par le seul biais de la chimie covalente. Cette chimie s'appuie sur l'utilisation raisonnée de liaisons faibles, conduisant pour partie aux nanosciences et à la multiplicité en plein essor de leurs applications potentielles. Ce domaine scientifique vaste et varié, est bien représenté en France.

La chimie supramoléculaire s'appuie sur un continuum de la conception- synthèse de molécules à la mise en œuvre et à la caractérisation des processus supramoléculaires et d'autoassociation. Aussi, ce domaine est typiquement transdisciplinaire et se nourrit des échanges et rapprochements entre chimistes, physicochimistes, physiciens et biologistes. En particulier, le besoin de méthodes d'analyses spécifiques de ces systèmes complexes est permanent et doit être encouragé. Par ailleurs, les cibles visées s'appuient pour nombre d'entre-elles, sur des mécanismes bio-inspirés (transfert d'électron, conversion d'énergie, catalyse supramoléculaire), sur la base d'une approche bottom-up. Dès lors, ces mêmes mécanismes sont exploités dans la conception d'objets couvrant un large domaine d'application relevant de la reconnaissance moléculaire, tant à la frontière avec la biologie qu'avec celle des matériaux (composants à propriétés physiques particulières).

Notons que la chimie supramoléculaire s'appuie, pour la synthèse des précurseurs, sur une chimie organique souvent déjà éprouvée, mais employée dans des conditions expérimentales inhabituelles ou avec des exigences de sélectivité et de réactivité extrêmes. On peut à ce titre, mentionner l'exploitation remarquable de la nature réversible des processus d'associations (chimie combinatoire / constitutionnelle dynamique), conduisant à des cibles par ailleurs difficiles d'accès. On peut également mentionner, les travaux visant à contrôler les propriétés collectives d'organisation via des processus d'auto-association, comme par exemple les organogels, nanoparticules, micelles, vésicules, nanosphères, cristaux liquides, etc.

Globalement, la chimie supramoléculaire reste donc dans le domaine de la création et la conception d'objets nouveaux, doués de propriétés spécifiques, propriétés souvent inatteignables avec des systèmes covalents conventionnels. Cette part de créativité fondamentale et l'aspect transdisciplinaire doivent être encouragés. Quelques exemples d'application peuvent être cités ce qui, compte tenu de la variété des domaines concernés, est évidemment très réducteur. Ainsi des propriétés de reconnaissance entre un récepteur et un invité peuvent conduire avec une grande sélectivité à des systèmes complexes, trouvant des applications tant dans le domaine du vivant (détection, vectorisation, libération contrôlée, ...), que dans celui des matériaux à propriétés

spécifiques ou encore de l'environnement (séparation, détection,...). On peut enfin citer le domaine en plein essor des nanomachines. Ces systèmes restituent une propriété collective de molécules ou correspondent à un travail sur une molécule unique. Ils sont éventuellement commutables à l'aide d'un stimulus extérieur comme, par exemple, les moteurs moléculaires à base ou non de systèmes entrelacés. Les applications potentielles sont immenses et touchent, là encore, des domaines très variés comme les capteurs, la logique et l'électronique moléculaires, etc.

4- MATERIAUX MOLECULAIRES

D'une façon générale, les matériaux moléculaires s'avèrent de plus en plus prometteurs dans différents domaines tels que l'électronique, le magnétisme, la photonique, l'imagerie biologique, la médecine ou le développement durable, en offrant un champ d'action très large dans la conception de matériaux fonctionnels (voire multifonctionnels), de l'échelle des nano- à celle des macro-technologies. L'électronique, la photonique, la biophotonique ou le magnétisme moléculaire connaissent actuellement un grand développement.

Dans ce cadre, les chimistes doivent développer une ingénierie moléculaire et/ou supramoléculaire ciblée pour des matériaux répondant à un cahier des charges bien précis pour l'application visée. On citera ainsi :

- l'ingénierie de « fonction » destinée à adapter les propriétés (spectroscopiques, physiques, magnétiques, catalytiques...) des molécules ou assemblages à l'application visée. Bien que dans de nombreux domaines une relation structure moléculaire / propriétés ait été largement établie, l'optimisation des propriétés moléculaires ou l'utilisation de nouveaux outils (par exemple microscopes confocaux à absorption biphotonique) requièrent un investissement important des chimistes molécularistes. A cet égard, la collaboration avec des chimistes théoriciens est généralement primordiale. Par ailleurs, l'engouement pour les systèmes multi-fonctionnels (mise en œuvre dans le même matériau, d'au moins deux propriétés telles que l'opto-magnétique, l'opto-mécanique, la conduction/magnétisme, la luminescence/propriétés d'optique non-linéaire, ...) résulte de la richesse remarquable des structures moléculaires permises par une chimie organique de synthèse toujours plus performante. De telles associations de propriétés dépassant généralement leur simple juxtaposition, l'étude des propriétés conjointes engendrées pourraient conduire à des fonctionnalités très riches et à de nouvelles applications à exploiter.

- l'ingénierie de « forme » qui doit être réalisée de façon à optimiser les propriétés de la molécule fonctionnelle dans son environnement d'application. Cette phase se place au-delà du choix de la molécule modèle, dont les propriétés microscopiques auront été optimisées en vue de l'application choisie. Ce travail d'ingénierie impliquera une fonctionnalisation des molécules modèle (i) pour le passage au matériau (greffage en matrice sol-gel ou polymère pour la photonique, l'électronique, à la surface de nanoparticules métalliques, de systèmes mésoporeux...) ou (ii) pour la compatibilité aux milieux ou systèmes biologiques visés pour l'imagerie, la thérapie ou le diagnostic (hydrosolubilité, amphiphilie pour l'imagerie

au sein des membranes, introduction de fonctions de ciblage). Cette adaptabilité au milieu de fonctionnement devra prendre en compte la modulation des propriétés des molécules dans leur environnement d'application : modification des propriétés de luminescence en milieu biologique, effet plasmon avec les nanoparticules métalliques, interactions moléculaires en matrice sol-gel ou polymère

D'une façon générale, le devenir des matériaux moléculaires fonctionnels est lié à la mise en œuvre de matériaux non seulement présentant des propriétés de plus en plus sophistiquées, mais également adaptés au cahier des charges en termes de qualité (stabilité thermique, photochimique, innocuité...) en vue d'une utilisation industrielle.

La recherche en France dans le domaine des matériaux moléculaires est bien implantée. En particulier, l'essor des nanosciences est actuellement croissant et le rôle des chimistes et notamment celui de la Section 12 est essentiel dans plusieurs domaines : - conception de « labo sur puce » (« lab on chip ») et conception de microsystèmes pour différentes applications en électronique, optoélectronique, micro-fluidique en lien avec une évolution vers la miniaturisation ; - conception de nanomatériaux intelligents et fonctionnels organiques ou hybrides ; - conception de nanomatériaux pour les sciences de la vie (biologie, thérapie ou diagnostic en médecine) : nanobiosondes pour l'imagerie, nanocargos pour des processus de vectorisation, nanoparticules pour la thérapie, ...

5. SPECTROSCOPIES

Les avancées majeures réalisées en Sciences Chimiques sont indissociables des évolutions analytiques théoriques et méthodologiques. En effet, les techniques d'analyse ont un rôle essentiel dans le processus de création et d'identification moléculaire dont l'automatisation grandissante explique le regain d'intérêt.

En spectrométrie de masse, des progrès conceptuels et instrumentaux considérables ont été réalisés récemment. Ainsi, le développement d'appareillages à très haute-résolution et de l'imagerie par SM permet de couvrir des applications analytiques aux frontières de la chimie (patrimoine, toxicologie, analyse de traces, ...). Parallèlement, les recherches sur les multiples méthodes d'ionisation doivent être poursuivies, car ces outils permettent désormais l'analyse de composés de poids moléculaire important (> 100 000) via les ions multichargés. De même, des améliorations sur les analyseurs existants (Tof, trappes) ou la conception de nouveaux systèmes restent un défi à relever, en particulier pour les analyses in situ, c'est-à-dire sur des mélanges, voire à terme in vivo.

En RMN, les cryosondes de mesure multinoyaux ont conduit à des avancées significatives en protéomique, métabolomique, et en chimie structurale ou analytique. En parallèle, de nombreux développements méthodologiques RMN (acquisition rapides ou sélectives, traitements du signal, transferts dynamiques de polarisation) sont activement explorés, et des applications prometteuses en routine sont attendues. L'installation en 2009 du tout premier spectromètre RMN opérant à 1 GHz sur le sol français reste un événement majeur dans la communauté

des chimistes et des spectroscopistes. Equipé pour la RMN en solution et du solide, cet appareil parfaitement polyvalent sera capable de relever de nombreux défis analytiques. Dans la mesure où les performances de la RMN du solide commencent à égaler celles du liquide, une harmonisation de ces deux outils, a priori si différents, apparaît désormais plausible.

D'autres combinaisons multi-techniques sont proposées actuellement, et devraient conduire à l'apparition de stratégies originales: la RMN en solution couplée à l'HPLC et/ou à la HRMS. Dans le domaine de l'analyse des matériaux composites, hétérogènes ou confinés, le couplage entre la RMN et la microscopie électronique, la diffraction des rayons X ou des neutrons aux petits angles s'améliore sans cesse. A cet égard, la mise en place d'une plateforme nationale proposant un ensemble de spectromètres RMN à hauts champs, équipés de sondes multinoyaux à très fort gradients ($> 2000 \text{ G/cm}$) devrait être envisagée pour répondre aux demandes d'analyse de noyaux « exotiques » dans la matière molle, organisée ou non (polymères, cristaux liquides, liquides ioniques, ...). Une telle plateforme offrirait la possibilité d'étudier la dynamique moléculaire à une échelle de temps jamais atteinte jusqu'à présent, un atout important pour comprendre les relations structure-propriétés.

La diffraction des rayons X reste la méthode de choix en chimie structurale lorsque l'obtention des monocristaux est possible. En effet, cette problématique un peu oubliée des chimistes rejoint les préoccupations des biochimistes lors de la purification d'édifices moléculaires de très grande taille, et pourraient répondre à certaines interrogations liées aux phénomènes de polymorphisme.

L'analyse de la chiralité moléculaire reste un enjeu majeur pour les spectroscopies. Le dichroïsme circulaire vibratoire dans l'infrarouge y contribue en permettant une détermination des configurations absolues en combinaison avec la modélisation moléculaire, et le développement de cette technique semble prometteur. D'autres approches analytiques plus généralistes comme la reconnaissance de forme par RMN dans les systèmes organisés chiraux (cristaux liquides, milieux micellaires, ...) ou encageants sont en émergence. Très récemment, des études ont montré que la SM de rapport isotopique (SMRI) permettait la quantification de la pureté optique dans le cas de mélanges de quasi-énantiomères isotopiques. Enfin, une telle liste ne saurait être exhaustive sans mentionner les techniques de microscopie de champ proche. Les attentes ultimes des chimistes seraient ici la visualisation in situ des atomes, dans l'espoir d'observer la chiralité moléculaire directement, par exemple.

Le développement des outils spectroscopiques et spectrométriques doivent être mené par des équipes ou des laboratoires spécialisés de physico-chimistes organiciens utilisant : i) des équipements mi-lourds propres, ii) des instruments performants accessibles sur les plateformes scientifiques telles que le centre « Synchrotron-SOLEIL », ou les divers sites « TGE-RMN ». Quel que soit le mode d'interaction entre chimistes et physico-chimistes, il est souhaitable de tisser des liens synergiques entre ces différents acteurs. Cependant, le soutien de thématiques de recherche propres aux équipes de physico-chimistes doit rester une priorité absolue.