

# La Chimie: une discipline à l'interface entre les sciences de la Nature et les sciences de la Matière

Leçon inaugurale du Prof. Thomas R. Ward  
vendredi 12 mars 2004

Cette leçon s'adressant à un public très hétérogène, je commencerai très en amont de la chimie qui m'occupe quotidiennement. Mon but est de vous convaincre que la chimie peut amener une contribution originale à divers domaines très en vogue : les sciences de la Matière et les sciences de la Nature.

Dans un premier temps, j'aimerais m'attarder aux corps platoniques, car je pense que les chimistes, avec leur vision de la Nature, s'apparentent largement à la vision des Grecs. En effet, pour la plupart des chimistes un atome est un objet que l'on ne peut pas casser. La chimie s'occupe principalement de construire des édifices moléculaires à partir d'atomes qui sont des briques ou des Legos.

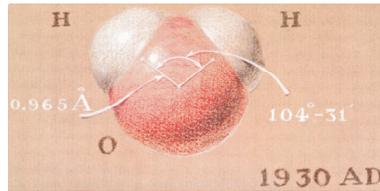
Dans la vision des Grecs, il y a cinq Eléments. Chacun de ces Eléments est associé à un corps platonique (Figure 1). Ainsi, le feu qui est associé au tétraèdre, est intimement lié à la chimie organique. L'air est associé à un octaèdre, qui est apparenté à la chimie inorganique.



**Figure 1.** Les corps platoniques et les Eléments associés à ces objets.

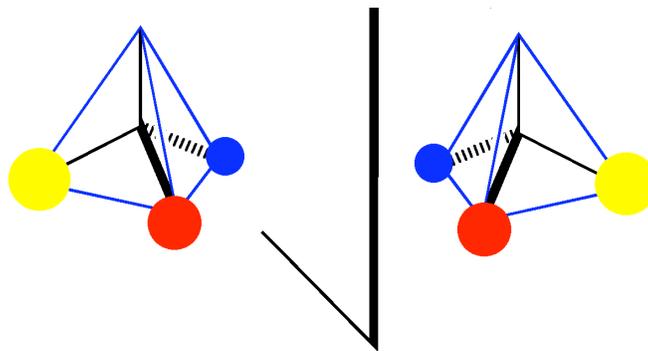
Toute personne ayant intimement compris ces deux corps platoniques apparemment anodins est capable de faire de la chimie performante. La base même de la chimie organique est fondée sur la compréhension que les atomes de carbone adoptent une géométrie tétraédrique. De même, les grandes avancées en chimie inorganique ont été réalisées après l'acceptation de la géométrie octaédrique adoptée par les métaux. Il est intéressant de noter que la représentation géométrique « exacte » de la molécule d'eau n'est apparue qu'en 1930. Avant 1930, les chimistes étaient capables de créer de très

beaux édifices moléculaires sans pour autant comprendre les détails atomiques des molécules. J'estime que l'on n'a pas nécessairement besoin d'une compréhension très détaillée de la molécule pour faire de la belle chimie. La chimie s'apparente à un jeu d'échec, il y a certaines règles à comprendre (ou à accepter), et rapidement, on peut prendre énormément de plaisir à jouer. Un étudiant, dès sa deuxième année, peut créer des nouvelles molécules intéressantes.

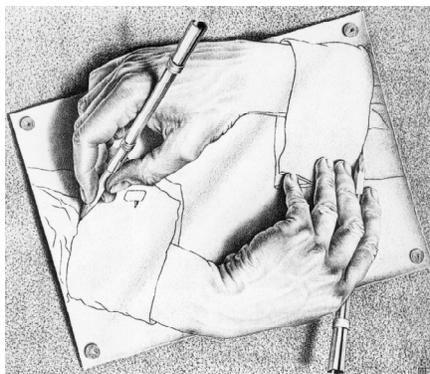


**Figure 2.** Représentation de la molécule d'eau.

Le travail quotidien d'un chimiste consiste le plus souvent à fabriquer des molécules. Puisque les atomes n'existent pas à l'état libre, le chimiste combine et transforme des petites molécules pour obtenir la molécule désirée. La chimie organique est basée sur la chimie du tétraèdre puisque le carbone adopte souvent une géométrie tétracoordonnée. Un atome de carbone lié à quatre atomes différents (Figure 3) peut adopter deux géométries qui s'avèrent être des images dans un miroir. Tels la main gauche et la main droite (Figure 4), ces deux objets sont non-superposables. On parle d'objets chiraux qui sont des énantiomères. Lorsque ces deux énantiomères sont présentes dans les mêmes proportions, on parle de racémate.



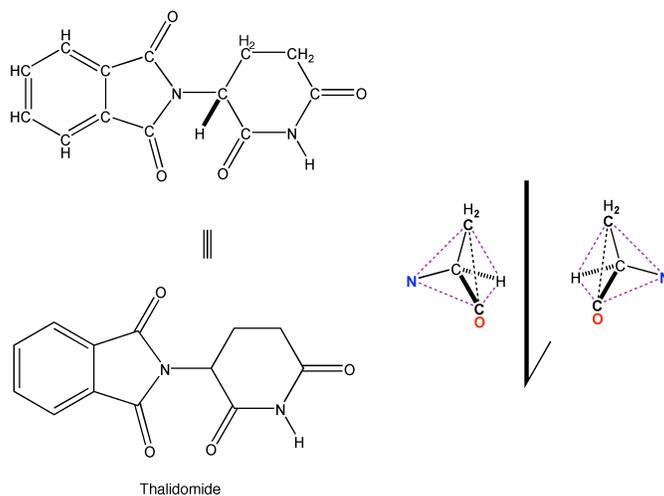
**Figure 3.** Un carbone au centre d'un tétraèdre possédant quatre substituants différents est chiral, incongruant avec son image dans un miroir.



**Figure 4.** Les deux mains de M. C. Escher illustrant le principe des énantiomères.

D'un point de vue énergétique et statistique, deux énantiomères d'un produit possèdent la même énergie et donc la même probabilité d'exister. Dans le processus de création et d'évolution de l'Univers, toutes les molécules qui constituent la Vie ont été formées que sous une seule énantiomère. Un des grands défis de la chimie actuelle réside dans le paradoxe: comment fabriquer une seule main ou énantiomère, plutôt qu'un racémate?

L'exemple tragique de la Thalidomide illustre l'importance de la chiralité. Ce composé a été largement utilisé dans les années 1960 afin de soulager les nausées matinales des femmes enceintes. La Thalidomide possède un centre de chiralité. Le médicament a été vendu dans sa forme racémique, c'est-à-dire un mélange 50/50 des deux énantiomères. Deux ans après l'introduction du produit, on a observé une augmentation dramatique du nombre de nouveaux-nés possédant des membres (bras et jambes) malformés. Dès 1962, cette malformation a été attribuée à une énantiomère tératogène de la Thalidomide et le produit a été immédiatement retiré de la vente.

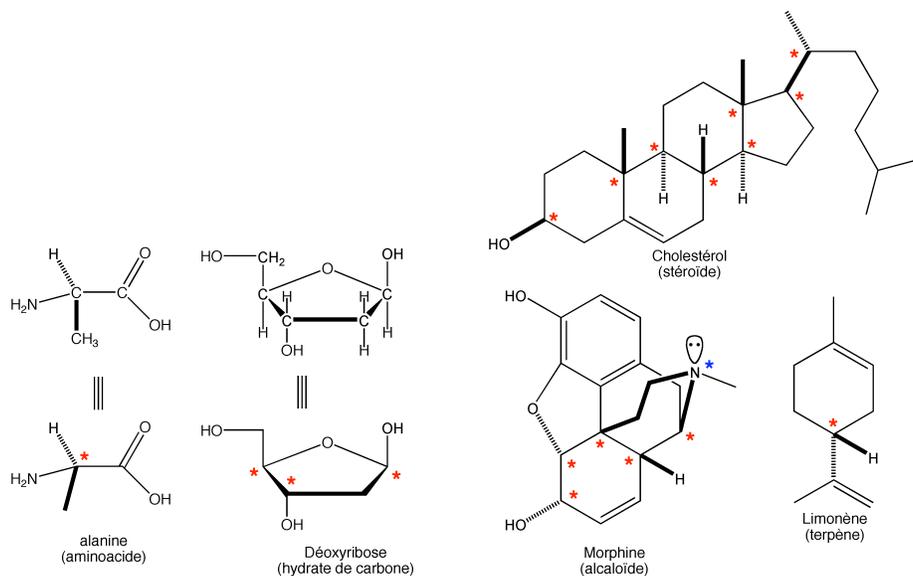


**Figure 5.** L'exemple tragique de la Thalidomide, médicament administré sous forme racémique.

Afin d'illustrer les interactions entre deux molécules chirales, prenons l'exemple de deux mains (Figure 4). En effet, de manière imagée, une main symbolise à merveille une

molécule chirale. J'emploierai cette analogie tout au long de mon exposé. La sensation que vous éprouvez lorsque vous serrez avec votre main droite la main droite de votre voisin est très différente de la sensation que vous éprouvez lorsque vous serrez avec votre main droite la main gauche de votre voisin. De même, votre corps qui est constitué de molécules de type « main droite », interagit différemment en présence de Thalidomide « main droite » qu'en présence de Thalidomide « main gauche ». Une des énantiomères de la Thalidomide a un effet soulageant, alors que l'autre énantiomère a un effet tératogène sur l'embryon !

La grande majorité des molécules qui constituent les êtres vivants sont chirales et présentes sous forme d'une seule énantiomère (main gauche ou main droite). Les molécules de la vie sont réparties dans cinq grandes classes : les acides aminés, les hydrates de carbone, les stéroïdes, les alcaloïdes et les terpènes. Chaque classe est représentée par un exemple dans la Figure 6.



**Figure 6.** Les molécules de la Vie sont présentes dans la Nature sous la forme d'une seule énantiomère. (Les centres de chiralité sont marqués par une étoile).

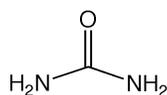
Lorsqu'une molécule possède plusieurs centres de chiralité, le nombre de combinaisons possibles croît de manière exponentielle. Pour une molécule possédant N centres de chiralités, il existe  $2^N$  possibilités de combiner la chiralité. Pour éviter cette complexité, la Nature n'a fabriqué qu'une seule de ces molécules (parmi les  $2^N$  possibilités). Pour ce faire, la Nature utilise des briques énantiomériquement pures (d'une seule main). La question fondamentale est : comment la Nature a-t-elle procédé pour synthétiser ces briques sous forme énantiomériquement pure ? Dans le même esprit, les physiciens peinent à expliquer pourquoi l'Univers contient-il plus de matière que d'anti-matière, ou pourquoi le temps ne se déroule-t-il que dans une seule direction ?

Ayant isolé et réussi à déterminer la structure moléculaire des constituants de la Vie, les chimistes se sont évidemment intéressés à synthétiser (c'est-à-dire à fabriquer) ces

molécules. Je vais tenter de résumer deux cents ans de l'histoire de la chimie en quelques minutes avec des exemples pour illustrer l'évolution de la compréhension de la chimie.

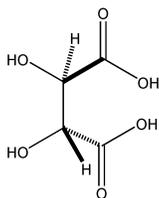
En philosophie, c'est Descartes qui a prôné une approche cartésienne de la Science. L'alchimie laisse sa place à la chimie, l'influence de l'expérimentateur sur le résultat d'une expérience est minimisée. L'élément éther de la philosophie grecque est radié de la Science !

Dans un même esprit, Woehler a été le premier à démontrer que le concept de la Force Vitale était faux. Dans ce but, ce chimiste allemand a synthétisé l'urée en 1828, une molécule organique à partir de constituants purement inorganiques. Jusqu'à lors, il était admis que les molécules organiques possédaient un « esprit » : on ne pouvait imaginer fabriquer des molécules organiques à partir de molécules inorganiques. Ce tour de force marque le début du projet de chimie synthétique.



**Figure 7.** L'urée, la première molécule organique synthétisée à partir de composés inorganiques.

En 1848, Louis Pasteur démontre la forme tétraédrique du carbone : il parvient à séparer la main gauche de la main droite d'une molécule qui forme un dépôt dans le vin et qui s'appelle l'acide tartrique. Cette découverte ajoute une nouvelle dimension à la chimie, puisqu'on peut dès lors imaginer les molécules comme des objets tridimensionnels.

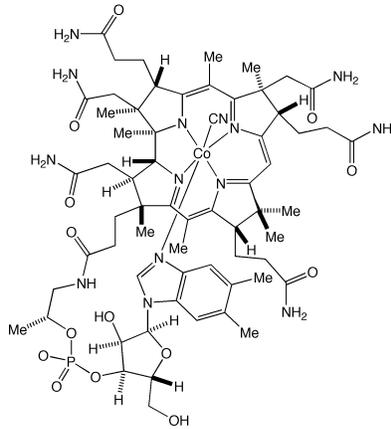


**Figure 8.** L'acide tartrique, démontrant la géométrie tétraédrique de l'atome de carbone tétravalent.

Au début du vingtième siècle, c'est le chimiste allemand, Emil Fischer, qui a introduit le concept de **clé + serrure**, pour symboliser une interaction faible entre un substrat et un récepteur. Ce concept est central dans ma recherche car celle-ci est basée sur des interactions faibles et non sur des interactions fortes. J'y reviendrai dans un instant.

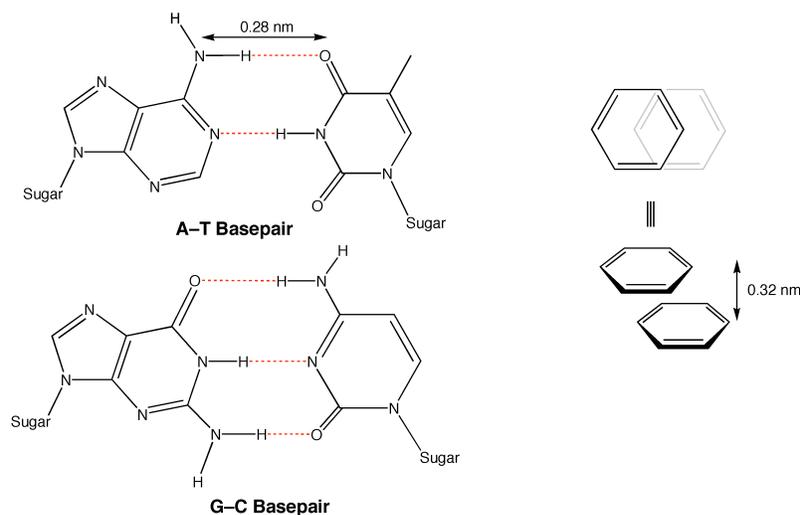
A la fin des années 50, les deux meilleurs chimistes du moment, R. B Woodward à Harvard et A. Eschenmoser à l'ETHZ se sont lancés dans la synthèse de la vitamine B<sub>12</sub> (Figure 9). Cette dernière était la molécule la plus complexe connue. Après l'équivalent de trois cents ans de travail pour une personne, la molécule a été préparée. Cette molécule synthétique est identique en tout point à la vitamine B<sub>12</sub> « naturelle ». Suite à cette démonstration magistrale, la chimie a été perçue comme une science mature ou une

technologie. Cette catégorisation est justifiée par le fait que l'on peut aujourd'hui synthétiser n'importe quelle molécule. Seule notre imagination limite la complexité de l'objet...



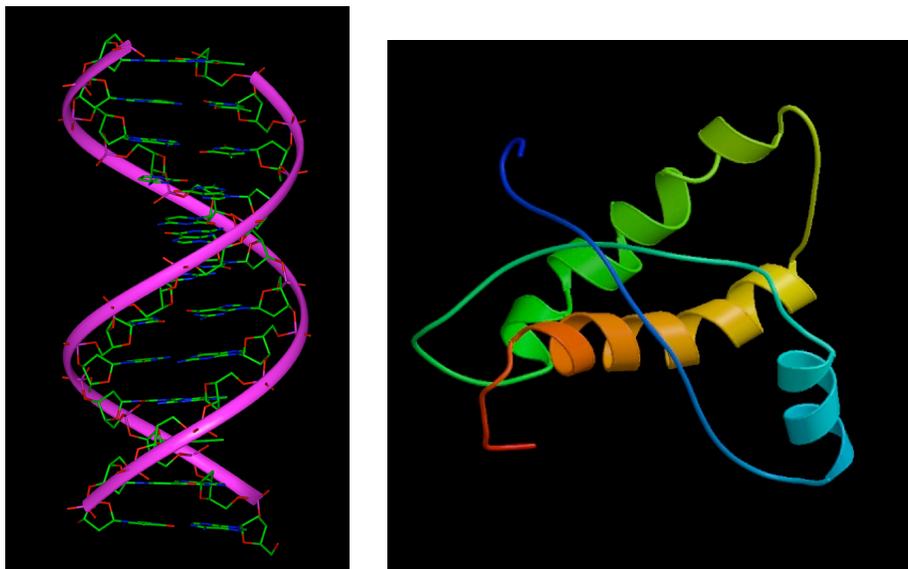
**Figure 9.** La vitamine B<sub>12</sub>, illustrant la complexité des molécules présentes dans la Nature.

Les quelques exemples décrits ci-dessus représentent des molécules où les interactions entre les atomes constituants sont fortes. On parle de liaisons covalentes. C'est ce genre d'interaction qui est très bien maîtrisé et exploité en chimie. Dans les systèmes complexes présents dans les sciences de la Nature ou les sciences de la Matière, ce sont des interactions beaucoup plus faibles qui sont exploitées pour créer des édifices complexes. On parle de ponts-hydrogènes, d'interactions  $\pi$ - $\pi$ , etc. De telles interactions, illustrées dans la Figure 10, sont trente à cinquante fois plus faibles que les liaisons covalentes. Il est donc beaucoup plus difficile de maîtriser de telles forces. La chimie actuelle, la biologie moléculaire et la nanotechnologie tentent, avec leurs outils respectifs, de maîtriser et d'exploiter ces interactions faibles.



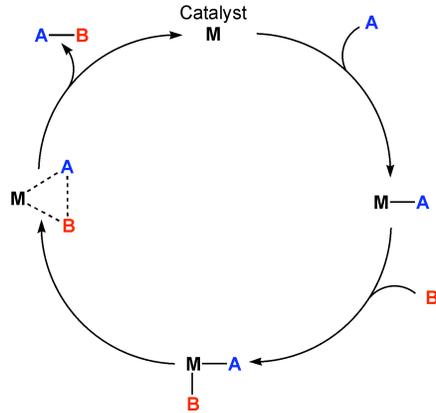
**Figure 10.** Illustration des interactions faibles: les ponts-hydrogènes (à gauche) et les interactions  $\pi$ - $\pi$  (à droite).

J'ai choisi deux exemples tirés de la biologie pour illustrer l'importance de ces interactions faibles dans la Nature. L'efficacité que possède l'acide désoxyribonucléique (ADN) à stocker, à répliquer et à muter le patrimoine génétique est basée sur des interactions de type ponts-hydrogènes et interactions  $\pi$ - $\pi$  (Figure 11). La protéine du prion est présente chez beaucoup d'êtres vivants. Cette macromolécule, dans son état non-pathogène, adopte une structure désordonnée. Un signal, mal compris à ce jour, déclenche une réorganisation de cette molécule, qui a pour but de maximiser le nombre des interactions faibles possibles dans cette protéine. La protéine du prion adopte alors la structure illustrée en Figure 11 qui est mortelle !



**Figure 11.** Un double brin d'ADN (à gauche) et la protéine du prion (à droite), illustrant l'importance des interactions faibles dans la Nature.

La manière la plus économique et la plus élégante à mes yeux de synthétiser des molécules est basée sur la catalyse. La catalyse est le sujet central de mes recherches. Un catalyseur est une substance qui accélère la vitesse d'une réaction chimique sans subir d'altération permanente. Si le but d'une réaction est de synthétiser une molécule AB, un catalyseur va servir d'intermédiaire, permettant à A de s'approcher et de se lier à B. Lorsque A se lie à B, le catalyseur M est régénéré. Il peut être réutilisé dans un nouveau cycle catalytique, Figure 12. Le pot catalytique est un exemple de catalyseur. Il se trouve dans les pots d'échappement automobile et permet de transformer les oxydes d'azote  $\text{NO}_x$  très nocifs en azote moléculaire  $\text{N}_2$  et en oxygène  $\text{O}_2$ . Ce catalyseur transforme donc des molécules toxiques en molécules utiles pour la Nature.



**Figure 12.** Un cycle catalytique: une molécule  $M$  favorise la formation d'une molécule  $AB$  à partir de constituants  $A$  et  $B$ .

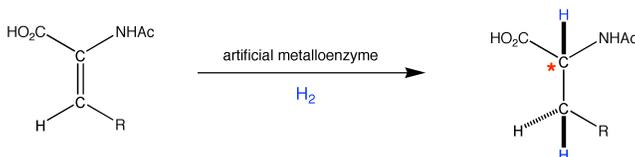
On distingue trois types de catalyseurs : hétérogènes, enzymatiques et homogènes. Le corps humain possède quelques milliers d'enzymes, favorisant la digestion, permettant le transport de l'oxygène dans le sang etc. Les enzymes sont constituées par des protéines, qui sont donc de larges molécules. Les catalyseurs homogènes sont constitués d'un métal et d'une petite enveloppe organique qu'on appelle ligand. D'une manière générale, les enzymes sont plus performantes que les systèmes synthétiques (catalyseurs homogènes). Néanmoins, ces derniers possèdent certaines caractéristiques intéressantes. Ma recherche à Neuchâtel s'est attelée à combiner des protéines à des catalyseurs homogènes afin de créer des métalloenzymes artificielles. Ce concept est illustré dans la Figure 13. La protéine symbolisée par le gant de baseball incorpore un catalyseur homogène, la molécule au centre. L'incorporation du catalyseur dans la protéine se base sur des interactions faibles uniquement. Nous avons utilisé le système biotine-avidine, connu des biologistes sous le nom de velcro moléculaire. Ainsi combinée, la métalloenzyme artificielle permet de synthétiser des molécules chirales sous forme d'une seule énantiomère. En effet, la protéine (le gant de baseball) favorise la formation d'une seule main, la gauche dans cet exemple. Dans l'esprit de la clé + serrure, ce sont des interactions faibles entre la main et le gant qui déterminent la qualité du catalyseur.



**Figure 13.** Une métalloenzyme artificielle, combinant une protéine (gant de baseball) avec un catalyseur homogène (molécule au centre). En présence de la protéine, une seule énantiomère du produit chiral de catalyse est formée.

Les métalloenzymes artificielles que nous avons développées ces trois dernières années à Neuchâtel possèdent des propriétés catalytiques remarquables. Elles permettent de synthétiser des aminoacides sous forme d'une seule énantiomère par hydrogénation d'un alcène. La réaction est illustrée en Figure 14. L'optimisation des performances de ces métalloenzymes artificielles se fait par des méthodes chimiques et des méthodes génétiques. Ceci permet d'optimiser la protéine (le gant) et le catalyseur chimique qui est responsable de la réaction. Le catalyseur chimique accélère la réaction, mais formerait, en l'absence de la protéine, le produit sous sa forme racémique (mélange main gauche, main droite).

Le pari d'utiliser des interactions faibles (plutôt que des liaisons covalentes) pour incorporer le catalyseur dans la protéine s'est donc avéré payant.



**Figure 14.** L'hydrogénation d'un alcène, catalysée par une métalloenzyme artificielle, permet d'obtenir des aminoacides chiraux sous forme d'une seule énantiomère.

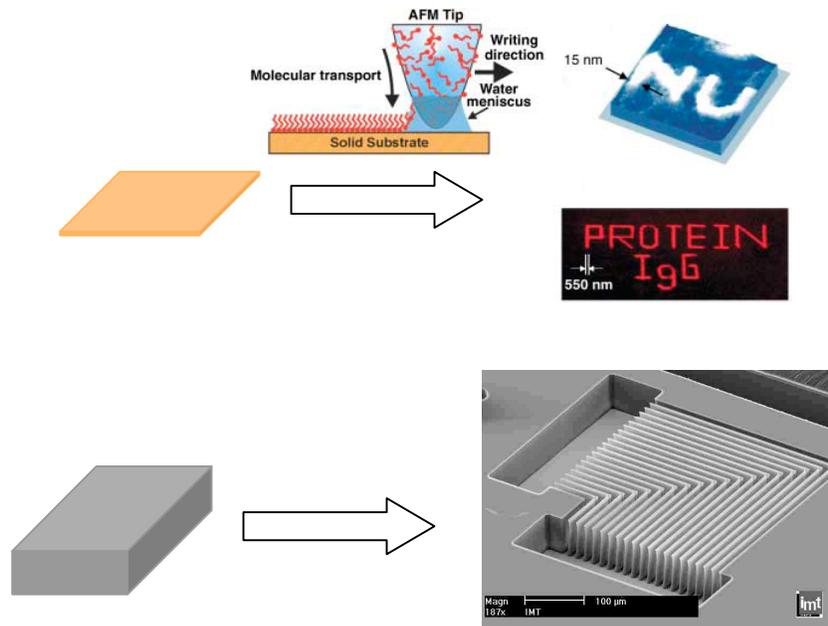
Mon second sujet de prédilection concerne la nanotechnologie. A mes yeux, l'approche des chimistes de la nanotechnologie est tout à fait complémentaire à celle des microtechniciens et des physiciens. Il s'agit tout d'abord de définir la nanotechnologie : pour rappel, un nanomètre représente  $10^{-9}$  m, soit un millionième de millimètre. La nanotechnologie est la science de la miniaturisation à l'échelle nanométrique ; le but étant de créer des objets de taille nanométrique. Une molécule de taille moyenne est un objet nanométrique par excellence !

Les objectifs de la nanotechnologie sont de fabriquer, caractériser et exploiter des objets nanométriques. Les applications que l'on promet aux investisseurs se trouvent principalement dans le domaine de la technologie de l'information, des ordinateurs d'une taille minuscule ou dans le diagnostic médical. A ce stade, la nanotechnologie a des applications beaucoup plus modestes : revêtement des balles de tennis, papier pour imprimante ink-jet haut de gamme etc.

Face aux défis nanotechnologiques, il existe deux approches complémentaires. Mes collègues microtechniciens utilisent principalement des méthodes « top-down ». Les chimistes préfèrent une approche « bottom-up ».

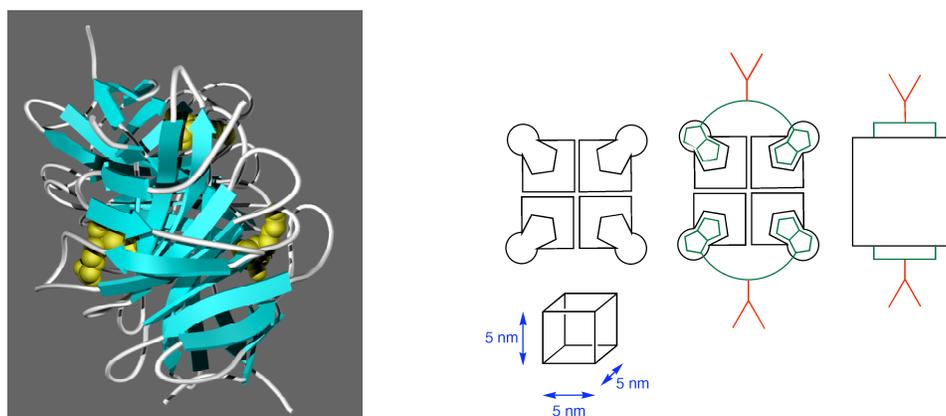
Un microtechnicien prendra typiquement un gros objet qu'il sculptera avec des outils très précis jusqu'à obtenir un objet de taille nanométrique. La miniaturisation et les performances des téléphones portables et des ordinateurs illustrent à merveille les mérites de cette approche.

Un chimiste, quant à lui, recourt à des interactions faibles pour aligner des molécules afin de créer des structures nanométriques. Bien que cette approche en soit à ses balbutiements, certains y voient la prochaine révolution technologique.



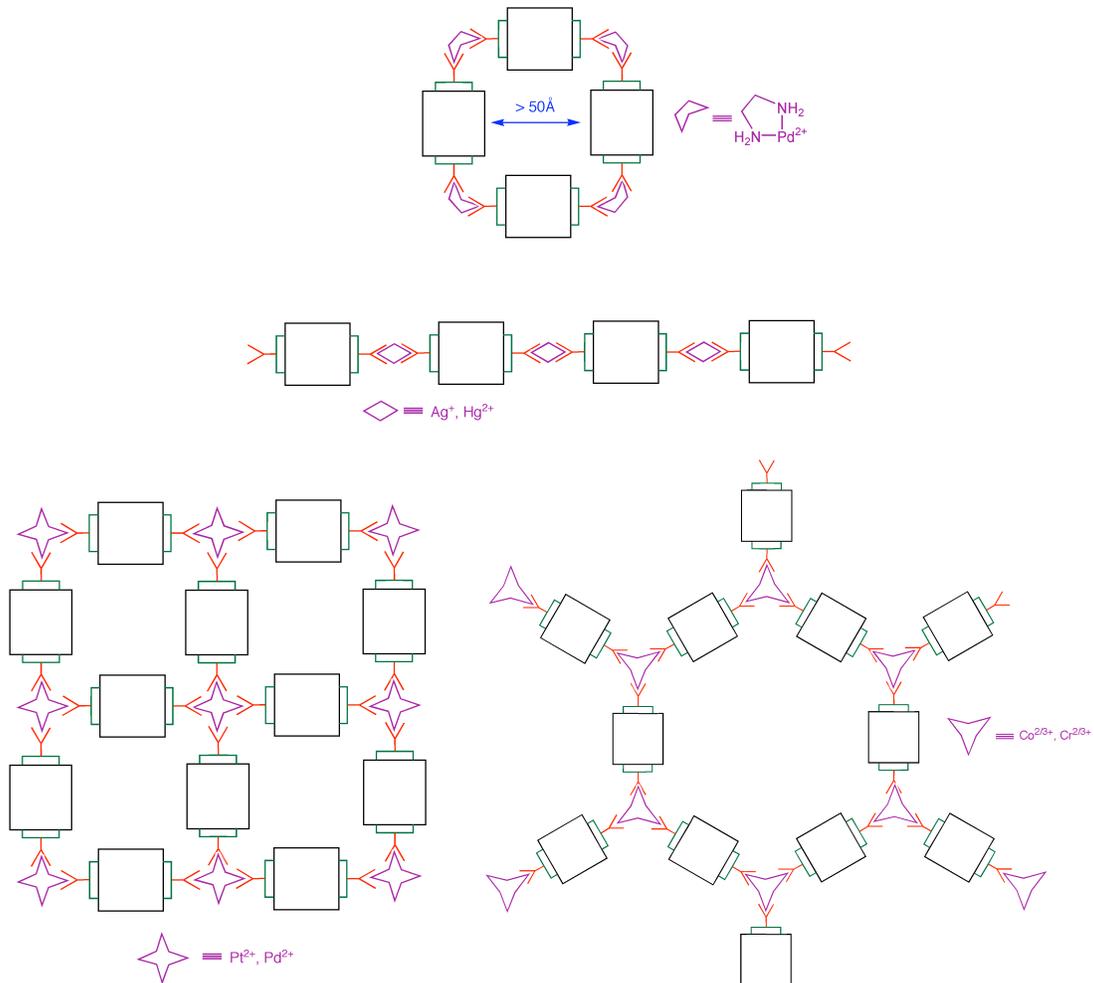
**Figure 15.** L'approche *bottom-up* des chimistes (en haut) et l'approche *top-down* des microtechniciens (en bas) permet de créer des objets de taille nanométrique.

L'approche que nous poursuivons au sein du groupe pour créer des objets nanométriques est basée sur le principe du velcro moléculaire. La protéine et son velcro, le système biotine-avidine, que nous utilisons en catalyse, peuvent être visualisés comme un Lego cubique de 5 nm x 5 nm x 5 nm. De plus, ce Lego nanométrique possède quatre sites d'attachement pour la biotine (Figure 16).



**Figure 16.** Le système tétramérique biotine-avidine (substrat-récepteur) utile aussi bien pour les métalloenzymes artificielles que pour la nanotechnologie dans le groupe.

En combinant cette protéine avec des métaux, on peut imaginer créer des structures périodiques bi- ou tri-dimensionnelles. C'est la géométrie dictée par le métal qui détermine la structure du réseau contenant la protéine cubique et le métal (Figure 17). Imaginez-vous combiner un Lego cubique avec des objets complémentaires de formes platoniques. Les combinaisons possibles sont quasi illimitées. Dans ce jeu de Lego, un chimiste possède un atout de taille puisqu'il connaît les règles qui régissent la géométrie et la réactivité des objets moléculaires



**Figure 17.** Dépendant de la nature et de la géométrie du métal, la combinaison métal + biotine-avidine donne lieu à des structures régulières et variées.

En guise de conclusion, j'aimerais citer le chimiste français Marcelin Berthelot qui écrivait en 1860: « La chimie crée son objet. Cette faculté créatrice, semblable à celle de l'art lui-même, la distingue essentiellement des sciences naturelles et historiques » Aujourd'hui, les sciences de la Nature et les sciences de la Matière sont elles aussi à même de créer leurs objets. La chimie y contribue à sa manière, avec ses outils.