



Une nouvelle architecture au cœur des molécules

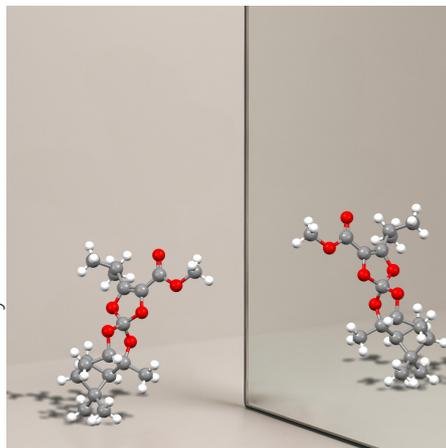
Une équipe de l'UNIGE et de l'Université de Pise a conçu des assemblages moléculaires étonnamment stables, ouvrant la voie à de nouvelles configurations médicamenteuses et à des matériaux à géométrie contrôlée.

Peut-on imaginer qu'une molécule puisse sauver des vies mais que sa «jumelle» soit un poison mortel? Aussi surprenante qu'elle puisse paraître, cette réalité chimique est connue sous le nom de «chiralité». Comme une main droite et une main gauche, deux molécules peuvent avoir la même composition, mais une forme et une image différentes dans l'espace. Cette différence peut tout changer. La compréhension et le contrôle de ce phénomène sont cruciaux pour la conception de médicaments. Une équipe de l'Université de Genève (UNIGE), en collaboration avec l'Université de Pise, a mis au point une nouvelle famille de molécules chirales d'une stabilité remarquable. Ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives pour la conception de médicaments à géométrie contrôlée. Ils sont publiés dans le *Journal of the American Chemical Society*.

Une molécule, ou tout objet, est chirale si elle ne peut être superposée à son image miroir par une combinaison quelconque de rotations, de translations et de changements géométriques. Un peu comme nos deux mains qui semblent identiques mais qu'on ne peut pas superposer quand on les regarde côté dos ou côté paume. Cette asymétrie moléculaire universelle impose aux chimistes de concevoir des molécules chirales capables d'interagir de manière précise avec les systèmes vivants.

Au sein d'une molécule, la chiralité naît souvent de la présence d'un ou plusieurs centres d'asymétrie, appelés «centres stéréogènes». Ils sont souvent constitués d'un atome de carbone central, lui-même lié à quatre groupes ou chaînes d'atomes différents, le plus souvent de carbone également. Le groupe de Jérôme Lacour, professeur ordinaire au Département de chimie organique de la Section de chimie et biochimie de la Faculté des sciences de l'UNIGE, a créé un nouveau type de centre stéréogène. Cette fois, l'atome de carbone central n'est pas entouré de chaînes de carbone ou d'hydrogène, mais uniquement d'atomes d'oxygène et d'azote. Une première dans le domaine de la chimie.

«Des molécules possédant ce nouveau type de centre stéréogène n'avaient jamais été isolées sous forme tridimensionnelle stable auparavant. Leur synthèse et leur caractérisation marquent une avancée conceptuelle et expérimentale majeure», explique Jérôme Lacour.



© Pierrick Berruyer

Les molécules miroirs synthétisées dans cette étude présentent un carbone asymétrique entièrement substitué par des atomes d'oxygène, une configuration inédite en chiralité moléculaire. Les atomes de carbone sont en gris, les atomes d'oxygène en rouge et les atomes d'hydrogène en blanc.

Illustrations haute définition

Une stabilité hors norme

La stabilité des molécules chirales est un paramètre particulièrement important. En effet, les couples de molécules miroirs sont très proches structuralement et dans de nombreux cas le passage spontané de l'un à l'autre est possible, par exemple sous l'effet de la température. Comme si une main gauche se transformait subitement en main droite. On pourrait ainsi passer d'un médicament à une molécule inactive, voire toxique! Les nouvelles structures moléculaires mises au point par l'équipe de l'UNIGE présentent une stabilité chirale exceptionnelle, c'est-à-dire que le passage d'une molécule à sa soeur miroir est particulièrement difficile pour avoir lieu spontanément.

Olivier Viudes, doctorant et premier auteur de l'étude, explique: «Grâce à des techniques de chromatographie dynamique et des calculs de chimie quantique, les scientifiques ont montré que, pour une des molécules développées, il faudrait 84 000 ans à température ambiante pour que la moitié d'un échantillon se transforme en sa molécule miroir». Pour un médicament, une telle durée de stabilité garantit un stockage sûr, sans nécessité de conditions spécifiques. Pour la seconde molécule, cette durée a été estimée à 227 jours à 25 °C.

Les nouveaux centres stéréogènes développés par l'équipe genevoise devraient permettre la conception de molécules chirales tridimensionnelles, stables et contrôlées. Ces structures ouvrent de nouvelles possibilités pour la conception de médicaments, ou encore la création de nouveaux matériaux. «Ces centres stéréogènes d'un nouveau genre offrent une nouvelle manière d'organiser l'espace moléculaire. Ils ouvrent un tout nouveau degré de liberté et d'imagination en synthèse chimique», conclut Gennaro Pescitelli, professeur à l'Université de Pise et co-investigateur principal de cet article.

contact

Jerôme Lacour

Professeur ordinaire
Département de chimie organique
Section de chimie et biochimie
Faculté des Sciences
UNIGE

+41 22 379 60 62
Jerome.Lacour@unige.ch

DOI: [10.1021/jacs.5c06394](https://doi.org/10.1021/jacs.5c06394)

UNIVERSITÉ DE GENÈVE Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17
media@unige.ch
www.unige.ch