

Daniela

603

**Stéréochimie**  
**Molécules en 3D**

*A LA MÊME LIBRAIRIE*

CHIMIE ORGANIQUE (PC-CB 2<sup>e</sup> année), par M. DURAND et J. CHRÉTIEN. 1971. 600 pages avec figures.

EXERCICES ET PROBLÈMES DE CHIMIE PHYSIQUE, CHIMIE MINÉRALE ET CHIMIE ORGANIQUE, par R. OUAHÈS et B. DEVAËLEZ. 1968. 372 pages, 58 figures, 17 tableaux.

CHIMIE ORGANIQUE, par H. NORMANT et J. F. NORMANT. 1968, 2<sup>e</sup> édition revue et augmentée, 482 pages, figures et tableaux.

EXERCICES ET PROBLÈMES DE CHIMIE ORGANIQUE, par J. TIROUFLET et collaborateurs. 1966, 332 pages.

CHIMIE PHYSIQUE GÉNÉRALE. *Atomistique, liaisons chimiques et structures moléculaires*, par G. PANNETIER. 1969, 3<sup>e</sup> édition entièrement remaniée, 700 pages, 381 figures.

CHIMIE PHYSIQUE, par J. GILBERT.

TOME I. — *Atomistique et liaison chimique*. 1963, 386 pages, 189 figures.

TOME II. — *Thermodynamique* (en préparation).

PROBLÈMES DE CHIMIE PHYSIQUE, par J. GILBERT.

TOME I. — *Atomistique et liaison chimique*. 1967, 256 pages, 113 figures.

LA STRUCTURE DES ATOMES ET DES MOLÉCULES, par V. N. KONDRATIEV. Édition mise à jour, traduite du russe sous la direction de M. HAISSINSKI. 1964, 466 pages, 127 figures, 63 tableaux.

SPECTROSCOPIE ATOMIQUE ET MOLÉCULAIRE, par P. BARCHEWITZ.

TOME I. — *Mécanique de l'atome et de la molécule. Spectroscopie atomique*. 1970, 212 pages, 20 figures, 11 tableaux.

TOME II. — *Spectroscopie moléculaire (rotation, vibration, rotation et spectroscopie de la molécule diatomique excitée électroniquement)* (sous presse).

# Stéréochimie Molécules en 3 D

par

**Giulio NATTA**

Prix Nobel de Chimie 1963

et

**Mario FARINA**

Institut Polytechnique de Milan

TRADUIT PAR

**G. BUGLI**

Maître-Assistant à la Faculté  
des Sciences de Paris

Masson et Cie, Éditeurs  
120, boulevard Saint-Germain, Paris VI<sup>e</sup>  
1971

Traduction par G. BUGLI  
de l'ouvrage " *Stereochimica : molecole in 3 D* "  
di Giulio NATTA e Mario FARINA  
publié par les Edizioni scientifiche et tecniche MONDADORI

© 1968 by Arnaldo Mondadori editore Milano  
© 1971 par Masson et C<sup>ie</sup> de la traduction française

Imprimé en France

## Avant-propos

CE LIVRE contient un bref historique et un exposé sur la stéréochimie, discipline qui s'occupe de la structure tridimensionnelle des molécules et des rapports entre la structure et les propriétés de la matière. Le sujet traité nous semble particulièrement indiqué pour permettre au lecteur d'aborder les problèmes chimiques, de nos jours, les plus importants. Les succès de la chimie moderne (où par moderne, nous entendons celle des 30 à 40 dernières années) sont liés directement au développement des nouvelles théories sur les forces qui unissent les atomes entre eux et à l'apparition de nouvelles méthodes d'investigation des structures moléculaires, extrêmement rapides et efficaces. Ces facteurs ont provoqué dans la plus récente génération de chimistes une sensibilité nouvelle aux aspects tridimensionnels qui ne sont plus seulement utiles pour expliquer une classe limitée de phénomènes, mais qui représentent une base pour interpréter correctement la réactivité et les propriétés des molécules. Si l'on cherche à aller au fond des phénomènes, en particulier si l'on veut donner un aperçu de la chimie des processus vitaux, on doit recourir dans une large mesure aux méthodes de la stéréochimie, on doit penser en termes tridimensionnels.

*Molécules en 3 D* n'est cependant pas un traité ou un manuel de stéréochimie : il lui manque d'être complet et systématique, caractères que nous avons délibérément subordonnés à la facilité de compréhension et à l'intérêt du sujet.

Ce livre a été écrit pour un public assez vaste, qui possède toutefois une certaine culture chimique de base — secondaire ou universitaire — et se propose en outre de combler un vide et une incompréhension interdisciplinaire. Très souvent, le langage du chimiste est incompréhensible au physicien ou au biologiste (et vice-versa), essentiellement d'ailleurs en raison du niveau élémentaire et hâtif de l'enseignement reçu; ce fait est d'autant plus grave que la nécessité d'un travail commun ou du moins intégré est impérieuse. Une tentative dans ce sens nous semble être pleinement légitime. Si ensuite ce livre pouvait être accueilli avec bienveillance par nos collègues chimistes et qu'il se révèle utile pour eux aussi, nous considérerions assurément ne pas avoir manqué notre but.

Écrit entre le début de 1966 et l'été 1967, le texte a été amplement revu et enrichi en juillet 1968. Cette révision nous a permis, en outre, d'introduire certains résultats intéressants obtenus récemment dans nos laboratoires.

*On ne peut penser à un développement scientifique en le séparant des hommes qui y ont participé : c'est pour cela que nous avons fréquemment cité ceux qui ont le plus contribué à la consolidation de la stéréochimie moderne. A eux et à tant d'autres que nous n'avons pas explicitement cités, va toute notre reconnaissance. En particulier, en ce qui concerne le chapitre VI et la description des polymérisations stéréospécifiques, nous désirons souligner que les recherches décrites sont le résultat d'une école toute entière. A tous ceux qui y ont collaboré nous voulons exprimer notre remerciement le plus vif.*

Giulio NATTA  
Mario FARINA

1968

*Il y a trois ans, quand l'Editeur me proposa d'écrire un livre sur la stéréochimie, j'accueillis l'idée avec un grand plaisir et avec l'intention de donner à l'ouvrage une large contribution personnelle. Mais les obligations toujours renouvelées de ces derniers temps ne m'ont pas permis de réaliser totalement ce projet. Si ce livre voit à présent le jour, le plus grand mérite en revient à mon collaborateur Mario Farina qui a pris soin d'une grande partie de la rédaction et que je remercie ici publiquement.*

Giulio NATTA

Milan, juillet 1968.

# 1 La stéréochimie de Pasteur à nos jours

C'est à 26 ans que Louis Pasteur fit la première des nombreuses découvertes qui le consacrerent comme l'un des plus grands chimistes et biologistes du siècle dernier. L'année 1848 était en cours, et nous ignorons si le vent révolutionnaire qui soufflait alors sur toute l'Europe agit également sur le jeune savant de l'École Normale de Paris. Nous savons cependant que son intuition, sa capacité d'observation et sa minutie expérimentale firent eux aussi une révolution et créèrent une nouvelle science.

Il est presque impossible d'évaluer *a posteriori* dans ses dimensions humaines et intellectuelles la difficulté de certaines entreprises. Seul, celui qui a tenté en personne de s'aventurer dans la nouveauté, qu'il soit savant ou alpiniste, sait que tout est facile dans la répétition : la première fois, on tâte dans l'obscurité la paroi sans point d'appui, le résultat imprévu; la voie s'entrouvre seulement en se hasardant à ses propres risques, physiques ou intellectuels. Il faut parfois des années de travail pour que les faits s'éclaircissent et que tout trouve une explication rationnelle satisfaisante. Dans le cas de Pasteur, il fallut attendre vingt-six autres années, jusqu'à ce que Jacobus Van't Hoff réussisse à interpréter de façon définitive ses expériences en construisant une théorie tridimensionnelle des composés organiques.

Mais revenons aux origines. La première moitié du dix-neuvième siècle fut l'âge d'or de l'optique géométrique : les phénomènes de diffraction et d'interférence et ceux de polarisation de la lumière furent intensément étudiés par de nombreux savants de l'école française comme Fresnel, Malus, Biot et Arago. En particulier, l'étude de la polarisation linéaire et celle de la rotation du plan de polarisation attirèrent très vite l'attention des savants à cause de l'existence de relations évidentes entre ces phénomènes et la structure de la matière.

Selon la théorie ondulatoire, nous pouvons considérer la lumière comme une vibration électromagnétique qui se propage très rapidement (300 000 km par seconde) de façon rectiligne. Le champ électrique (et magnétique) oscille transversalement par rapport à la direction du rayon, décrivant des ondes dont la longueur détermine la couleur du rayon lumineux. Dans la lumière polarisée linéairement, que l'on obtient communément avec un prisme de Nicol, le plan de vibration est fixe (fig. 1); l'œil humain ne distingue pas la lumière polarisée de la lumière naturelle, mais le phénomène peut être mis en évidence à l'aide d'un second polariseur, par exemple avec des lunettes polaroid. Ceux qui conduisent une automobile ou ceux qui aiment pêcher au bord des lacs savent que les reflets importuns du soleil sont éliminés par ces lunettes et qu'il



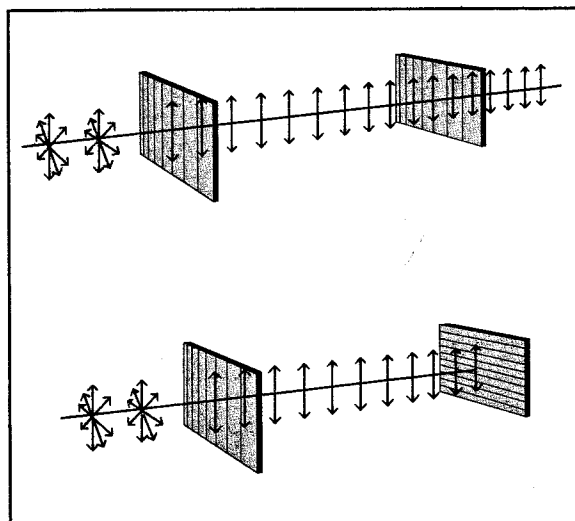


Fig. 1. — Quand un rayon lumineux traverse un prisme de Nicol ou une lame Polaroid, la lumière se polarise linéairement c'est-à-dire que son plan de vibration prend une orientation fixe bien définie. Un second polariseur, parallèle au premier, laisse passer la lumière polarisée; inversement, si on l'oriente perpendiculairement, il provoque l'extinction totale du rayon.

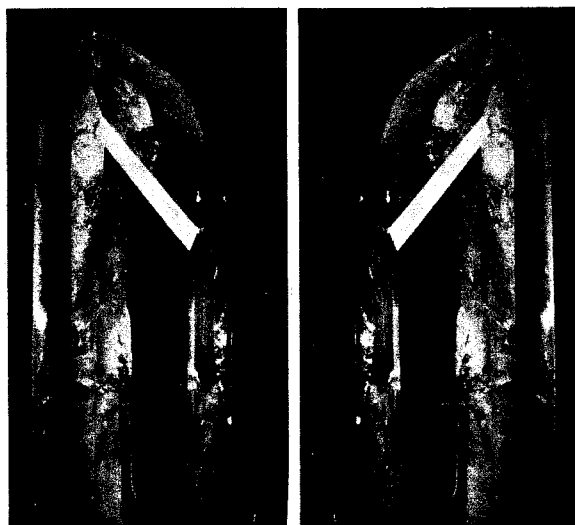


Fig. 2. — Deux cristaux de quartz énantiomorphes. Chacun est l'image spéculaire non superposable de l'autre. Pour effectuer cette comparaison, il serait plus opportun d'examiner des cristaux idéaux : même avec ces derniers, la présence de faces hémédriques orientées différemment empêche cependant la superposition des cristaux (Photographie Motto, Magasin des pierres, Milan).

suffit d'une simple inclinaison de la tête pour les faire apparaître ou disparaître. En agissant ainsi ils ont, sans le savoir et pour leur agrément, réalisé un système de deux polariseurs (les surfaces lisses des eaux et de l'asphalte sont

dans certaines conditions des polariseurs efficaces) analogue, quant au principe, à ceux utilisés par les chimistes dans leurs études.

Très vite, on s'aperçut que certaines substances comme le quartz avaient la propriété de faire tourner d'un angle déterminé le plan de polarisation de la lumière; plus exactement, on s'aperçut que les lames de quartz taillées dans certains cristaux faisaient tourner le plan de polarisation vers la droite alors que des lames obtenues à partir d'autres cristaux avaient un effet opposé. Un examen morphologique attentif mit en évidence que les cristaux possédant de telles propriétés étaient dépourvus de symétrie « spéculaire », c'est-à-dire qu'ils n'étaient pas égaux à leur image réfléchi par un miroir plan. La présence de quelques petites faces orientées différemment (faces hémédriques) les met dans la même relation que celle existant entre la main droite et la main gauche : celles-ci sont les images spéculaires l'une de l'autre mais aucune n'est superposable à l'autre (fig. 2). Un cristal de quartz donné (pourvu qu'il ne soit pas maclé) n'est pas superposable à son image spéculaire de sorte que l'on peut distinguer deux types différents de cristaux, un que nous appellerons droit ou D, l'autre gauche ou L. Tous les cristaux droits ont le même effet sur la lumière polarisée dont ils font tourner le plan de polarisation vers la droite; d'une manière analogue les cristaux gauches (appelés antipodes ou énantiomorphes des premiers) le font tourner vers la gauche (fig. 3).

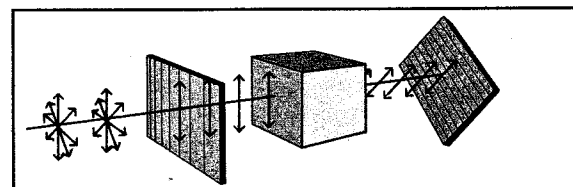


Fig. 3. — Si un rayon de lumière polarisée traverse une substance optiquement active, le plan de polarisation tourne d'un angle bien défini à partir de sa position initiale. La mesure de l'angle de rotation est obtenue à l'aide d'un second polariseur : la position pour laquelle on réalise l'extinction du rayon est en effet différente de celle correspondant à une mesure effectuée en l'absence du composé actif. Les polarimètres photoélectriques modernes permettent de mesurer les angles avec une précision de un dix millième de degré. La valeur de l'activité optique (ou pouvoir rotatoire) est mesurée par l'activité spécifique  $[\alpha] = \alpha/d.l$ , où  $d$  est la densité du composé (si c'est un liquide pur) ou sa concentration (si c'est une solution) exprimée en  $g/cm^3$  et  $l$  la longueur de la cuve polarimétrique exprimée en décimètre. Le pouvoir rotatoire varie avec la température et avec la longueur d'onde de la lumière utilisée; c'est pour cela que l'on emploie une lumière monochromatique, généralement la raie D émise par le sodium. De façon plus précise, on peut mesurer l'activité optique pour diverses longueurs d'onde et tracer la courbe de dispersion rotatoire (variation de  $[\alpha]$  en fonction de la longueur d'onde  $\lambda$ ).

Une importante relation fut de cette façon établie entre la structure cristalline et l'activité optique — c'est ainsi que l'on nomme le phénomène de rotation du plan de polarisation. Mais des observations ultérieures compliquèrent et donnèrent à ce phénomène un intérêt beaucoup plus grand. Avec l'aide d'appareils très simples, appelés polarimètres, on s'aperçut que certaines substances chimiques d'origine végétale ou animale présentaient aussi une activité optique

à l'état liquide ou en solution et même à l'état gazeux. L'essence de térébenthine (obtenue à partir du pin sylvestre), le camphre, les solutions aqueuses de sucre, produisent des rotations indubitables et mesurables. A quoi attribuer ce phénomène? Evidemment pas aux cristaux qui s'étaient désagrégés sous l'effet de la température ou sous l'action du solvant : la cause du phénomène devait être recherchée à un niveau plus élémentaire de la structure. C'est à ce point qu'interviennent les recherches de Pasteur.

### Pasteur et le dédoublement de l'acide tartrique

L'acide tartrique est un sous-produit de la fermentation alcoolique que l'on extrait en grande quantité du tartre des tonneaux et qui, aujourd'hui, offre un certain intérêt pratique dans la préparation des boissons gazeuses. A l'époque de Pasteur, sa structure n'était pas encore complètement connue; on savait qu'il avait pour formule  $C_4H_6O_6$  et une activité optique dextrogyre. La première observation de Pasteur fut d'ordre morphologique et cristallographique : l'aspect des cristaux d'acide tartrique n'était pas symétrique en ce sens que chaque cristal, même idéalisé, n'était pas superposable à sa propre image réfléchi par un miroir plan. Comme pour le quartz, il existe des faces hémédriques qui cependant possèdent toujours la même orientation; à la différence du quartz qui est insoluble et fond seulement à haute température, l'acide tartrique est optiquement actif même en solution aqueuse. L'idée vint alors à Pasteur, que l'asymétrie de l'aspect morphologique était liée à l'activité optique en solution. A la suite de cette hypothèse, il entreprit d'examiner l'acide tartrique racémique, qui est, lui aussi, un sous-produit de la production du vin. Ce composé était déjà connu; on savait qu'il avait la même composition que l'acide tartrique dextrogyre, mais qu'il en différait par son inactivité optique. Pasteur prit un de ses sels et le laissa cristalliser, espérant obtenir la confirmation de son hypothèse : si le composé était optiquement inactif, la forme cristalline devait être symétrique. Mais le résultat fut totalement imprévu. Avec l'aide d'une loupe, il put observer que chaque cristal possédait des faces hémédriques mais que pour des cristaux différents elles étaient orientées parfois à droite, parfois à gauche. Il sépara avec une grande patience une certaine quantité des deux formes cristallines, les examina au polarimètre et obtint une réponse sensationnelle. Son acide racémique avait été séparé (aujourd'hui nous disons dédoublé) en deux formes antipodes, l'une droite et l'autre gauche. Les deux solutions présentaient en fait un pouvoir rotatoire opposé. L'acide dextrogyre ainsi obtenu était en tous points identique à celui précédemment étudié, alors que l'acide gauche avait, lui aussi, des propriétés chimiques et physiques égales, exception faite du pouvoir rotatoire. En outre, des quantités égales des deux antipodes mélangées et rapidement cristallisées donnaient à nouveau l'acide racémique.

L'importance de la découverte est multiple : elle démontra que certains composés peuvent exister sous des formes antipodes avec un effet opposé

sur la lumière polarisée et que d'autres composés sont inactifs par compensation entre les formes droites et gauches présentes en quantités égales (on donne aujourd'hui à ces composés le nom général de racémiques); mais elle apporta aussi la preuve de la relation entre l'activité optique et l'asymétrie cristalline. Plus que jamais, tout ceci suggérait l'idée que l'asymétrie était un phénomène fondamental, dont l'aspect cristallographique n'était qu'une simple conséquence. Il fallait donc se référer à des structures plus élémentaires, à celles que l'on appelait déjà alors molécules. Mais l'état de la chimie structurale du moment était trop rudimentaire pour résoudre ce problème. Pasteur en arriva à postuler l'existence d'une structure intrinsèquement dissymétrique, mais il ne put aller au-delà. Il fallait attendre d'autres connaissances et d'autres hommes pour progresser davantage.

On ne peut nier qu'une série de circonstances heureuses aidèrent Pasteur dans ses recherches. Le tartrate qu'il utilisa, est une des rares substances qui subissent spontanément la séparation en antipodes; bien plus, cette séparation ne se produit qu'à des températures inférieures à 27 °C. De sorte que si Pasteur avait travaillé sous un ciel méridional torride, plutôt qu'à Paris, nous aurions peut-être à sa place le nom d'un autre chimiste aujourd'hui inconnu. Quoi qu'il en soit, il démontra clairement ne pas être inférieur à la chance qu'il avait eue. En moins d'une dizaine d'années d'effort dans ce domaine, il isola un quatrième type d'acide tartrique, de structure différente des précédents et impossible à séparer en antipodes (acide mésotartrique). Il découvrit également deux autres méthodes fondamentales de dédoublement des racémiques qui, de nos jours encore, sont couramment utilisées.

L'analogie entre les mains droite et gauche nous sera à nouveau utile pour comprendre ce qui suit. Supposons que nous ayons à notre disposition deux gants identiques, deux gants droits par exemple. Une des mains s'y glissera facilement et l'autre non. Si nous avons un composé dextrogyre tel que l'acide D-tartrique et si nous le faisons réagir avec un mélange racémique d'un autre composé, par exemple une amine (que nous appellerons D' et L'), la relation main-gant suggère que le couple D-D' sera favorisé par rapport au couple D-L'. Les deux couples ne sont plus des énantiomorphes — les images spéculaires seraient respectivement L-L' et L-D' — mais il existe entre eux une relation de diastéréo-isomérisation c'est-à-dire une différence en ce qui concerne certaines orientations spatiales. D-D' et D-L' sont des diastéréo-isomères ou diastéréomères et ils se comportent de façon différente quant à la solubilité, au point de fusion et à la vitesse de formation ou de décomposition. En principe, ils peuvent être séparés : par cristallisation fractionnée par exemple. S'ils sont ensuite scindés en leurs composants, il est possible d'obtenir D' et L' séparément avec une pureté plus ou moins grande.

En 1858, Pasteur publia d'autres recherches concernant l'action d'une moisissure, le *Penicillium glaucum*, sur le tartrate racémique. Des deux composés, les tartrates D et L, c'est le premier qui est le plus rapidement

attaqué par la moisissure, de sorte que si l'on interrompt le processus après un certain taux de conversion, on peut obtenir un tartrate L assez pur. C'est une méthode biochimique de dédoublement qui se prête aux applications les plus variées. Ce procédé, tout en étant d'un point de vue logique une variante du précédent, débouche sur un autre problème fondamental : celui de l'asymétrie des organismes vivants. Déjà nous avons observé que les premiers composés qui avaient montré une activité optique à l'état liquide étaient des produits d'origine végétale ou animale. Ce n'est pas un hasard : seuls les organismes vivants sont capables de sélectionner une des deux formes antipodes et ceci, d'après la « théorie de la main et du gant », précisément parce qu'ils sont eux-mêmes asymétriques. L'amidon et la cellulose des plantes sont constitués par un sucre asymétrique, le glucose; des deux formes possibles, D et L, une seule existe : la forme D — du moins dans de très larges proportions. De même, chacun des aminoacides constitutifs des protéines, bien qu'étant potentiellement susceptible d'exister sous deux formes, se retrouve dans plus de 99 % des cas sous la forme L.

S'il existe, dans la nature ou au laboratoire, des substances optiquement actives, celles-ci sont liées directement ou indirectement aux organismes vivants ou bien, elles sont le résultat de séparations fortuites, comme celle des tartrates. Mais alors, on aura une égale probabilité de rencontrer une forme dextrogyre ou lévogyre. Le problème est trop important pour être déjà épuisé. Il contient en effet l'origine de l'activité optique sur la terre et en conséquence, plus ou moins directement, celle de la vie. Nous en parlerons plus longuement quand le cadre de nos connaissances sera plus précis et complet.

### L'atome de carbone tétraédrique

La première théorie unitaire décisive en chimie organique fut l'œuvre du chimiste allemand Auguste Kékulé qui proposa la tétravalence de l'atome de carbone comme principe de base de toutes les structures. Entre 1858 et 1865, il élaborait une théorie qui rendait compte de façon satisfaisante de la structure et du comportement des composés organiques. L'atome de carbone est tétravalent en ce sens qu'il peut se lier à quatre autres atomes, à quatre atomes d'hydrogène par exemple. Mais les atomes de carbone peuvent aussi se lier entre eux et donner des chaînes ou des cycles de longueur variable. Chaînes et cycles peuvent avoir ensuite des ramifications ou bien s'unir avec d'autres atomes (d'oxygène, d'azote, de soufre, etc.) ou groupes d'atomes, appelés groupes fonctionnels (tab. I). Dans presque tous ces composés, la tétravalence du carbone est respectée; cependant, on constate parfois l'existence d'un nombre plus faible d'atomes ou (en terme équivalent) de valences. Dans de tels cas, les composés ont un comportement très typique : ils subissent facilement des réactions d'addition, c'est-à-dire qu'ils tendent à se saturer, à augmenter au maximum leur degré de combinaison. Kékulé pensa que ces composés devaient être en un certain sens non saturés (et encore de nos jours

TABLEAU I - SYMBOLISME ET NOMENCLATURE DE LA CHIMIE ORGANIQUE\*

$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\   \quad   \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	$\text{CH}_3-\text{CH}_3$	éthane
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\   \quad   \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{OH} \\   \quad   \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	$\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{OH}$	alcool éthylique
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\   \quad   \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{NH}_2 \\   \quad   \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	éthylamine
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\   \quad   \\ \text{C}=\text{C} \\   \quad   \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	éthylène
$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	acétylène
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\   \quad   \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H} \end{array}$	$\text{CH}_3-\text{CHO}$	aldéhyde acétique
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \quad \text{H} \\   \quad    \quad   \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_3$	acétone
$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{OH} \\   \quad    \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array}$	$\text{CH}_3-\text{COOH}$	acide acétique

\*Les formules de structure des composés organiques sont encore écrites aujourd'hui de la manière indiquée par Kékulé. A partir de la gauche : formule structurale complète, formule abrégée (la plus employée) et nom du composé.

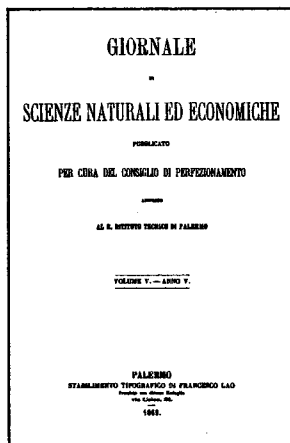
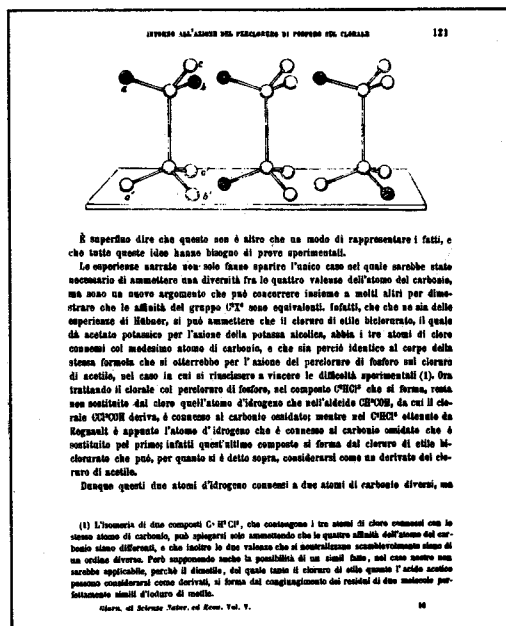


Fig. 4. — A gauche est représentée une page du « Journal des Sciences Naturelles et Économiques » imprimé à Palerme en 1869; elle est d'une grande importance historique car elle contient le premier dessin d'un atome de carbone tétraédrique. Ci-dessus est reproduit le frontispice de la revue. Un examen plus complet du travail original de Paternò sera fait dans l'Appendice I.

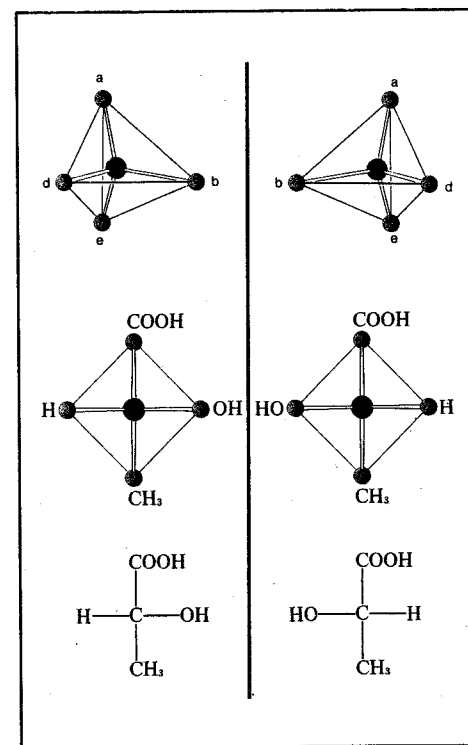
ils sont appelés ainsi), il les formula donc avec des liaisons multiples entre certains atomes, par exemple  $\text{C} = \text{C}$ ,  $\text{C} = \text{O}$ , etc. Par addition de deux atomes d'hydrogène, on élimine une des deux liaisons et on peut obtenir, aussi bien sur le plan formel qu'en pratique, un composé saturé.

Il devint dès lors possible d'écrire les formules de structure des composés organiques, de sorte que l'on put les diviser en classes suivant les groupes fonctionnels présents dans la molécule. A chaque classe (alcools, acides amines, etc.) correspond une réactivité caractéristique, mais chaque composé se différencie des autres par des propriétés spécifiques soit physiques (point de fusion ou d'ébullition, solubilité) soit chimiques (plus ou moins grande réactivité vis-à-vis du même réactif, etc.).

La théorie structurale de Kékulé est à la base de toute la chimie organique et il faut dire qu'elle a fort bien tenu son rôle jusqu'à l'avènement des interprétations modernes de la valence chimique, fondées sur une connaissance plus grande et plus profonde des phénomènes atomiques. Une seule hypothèse ultérieure, quoique fondamentale, a été en fait suffisante pour la rendre capable de résoudre également les problèmes de la stéréochimie. Celle-ci fut formulée en 1874 par le Hollandais Jacobus Van't Hoff et le Français Joseph

Achille Le Bel. Tous deux, qui avaient été des compagnons d'étude à Paris, arrivèrent par des voies différentes à des conclusions essentiellement analogues. Nous les exposerons sous la forme la plus complète et la plus connue que leur avait donnée Van't Hoff et que l'on peut résumer ainsi : pour obtenir une explication satisfaisante des faits expérimentaux, il faut admettre que le carbone a ses quatre valences disposées de façon tétraédrique.

En réalité, cette hypothèse avait déjà été formulée quelques années auparavant par Emmanuel Paternò (fig. 4), comme cela résulte d'un mémoire publié à Palerme en 1869 (voir l'appendice I dans lequel est traduit le texte original). Mais bien qu'il eût profondément compris le problème, Paternò ne tira pas toutes les conséquences de son hypothèse. L'explication rationnelle de l'activité optique des composés organiques reste sans aucun doute l'un des mérites des deux plus heureux savants étrangers.



### Les fondements de la stéréochimie classique

A l'époque de Van't Hoff, on connaissait un peu plus d'une dizaine de composés optiquement actifs dont la structure fut déjà déterminée. Tous ces composés présentaient la particularité de posséder un atome de carbone lié à quatre substituants différents (nous l'appellerons CABDE). Un examen des diverses dispositions que peuvent prendre les quatre substituants autour d'un atome central montre que, si l'on place ce dernier au centre et les substituants aux sommets d'un tétraèdre, l'existence de structures qui seraient les images spéculaires l'une de l'autre, est possible. Le fait qu'il existe ensuite un seul composé du type CAABB et CAABD permet d'exclure les autres dispositions spatiales, telles que celle en carré ou en pyramide quadrangulaire. Un atome du type CABDE qui permet l'existence de deux structures antipodes est appelé atome de carbone asymétrique : en effet celui-ci n'est pas compatible avec la présence d'un quelconque élément de symétrie (fig. 5).

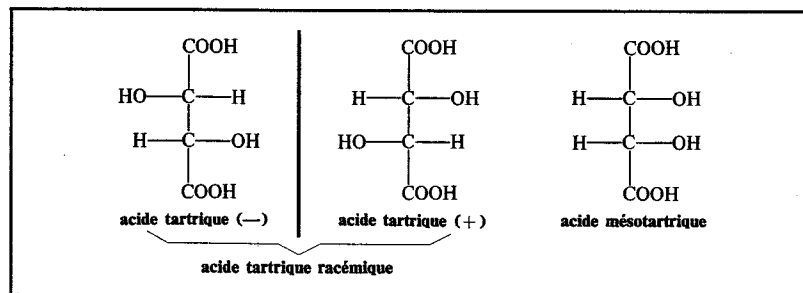


Fig. 6. — Formule en projection de Fischer. A partir de la gauche : l'acide tartrique négatif, l'acide tartrique positif et l'acide mésotartrique. La configuration des deux atomes asymétriques est la même dans les deux premiers composés et opposée dans le troisième.

C'est avec son livre : « *La disposition des atomes dans l'espace* » que Van't Hoff commença à développer cette construction rigoureuse et logique qu'est la stéréochimie classique. En partant d'un nombre limité de données, il réussit à résoudre tous les problèmes structuraux les plus importants du moment et à formuler des prévisions sur quelques phénomènes nouveaux qui ont été vérifiées plus de soixante ans après (par exemple, la stéréoisomérie des allènes). Nous savons, aujourd'hui, que les hypothèses de Van't Hoff ne sont valables que jusqu'à un certain niveau d'interprétation; Ce fut seulement sur la base de faits alors inconnus, comme l'isomérie des diphenyles substitués (découverte en 1922), et avec l'avènement de nouvelles méthodes d'étude et de nouvelles techniques expérimentales que l'un de ses postulats fut mis en défaut, nécessitant une nouvelle formulation de la stéréochimie (voir les chapitres III et IV).

En plus de la disposition tétraédrique des valences, la théorie de Van't Hoff comportait un second principe, celui qui justement fut plus tard — et partiellement — remis en question : le principe de la libre rotation autour des liaisons simples. Comme l'avait déjà observé Paternò, une formulation rigide des structures laisserait prévoir un nombre de composés supérieur à celui observé réellement; cependant, si l'on admet que les tétraèdres ont la possibilité de tourner autour de leurs sommets et si l'on considère comme un même composé toutes les formes qui peuvent se convertir l'une dans l'autre par ces rotations, l'accord entre l'expérience et la théorie est complet. Sur ces bases, il est aisé d'expliquer par exemple l'existence des deux antipodes de l'acide lactique, l'un ayant la configuration D (il s'agit de celui qui provient de la fermentation du sucre du lait) l'autre, la configuration L (c'est celui produit par les muscles). Le terme configuration signifie une orientation spatiale réciproque des différents groupes et caractérise d'une façon univoque un antipode (1) donné.

Nous pouvons maintenant réexaminer la question de l'acide tartrique (fig. 6). Il existe dans la molécule deux atomes de carbone asymétriques égaux entre eux (chacun étant lié aux atomes ou groupes d'atomes suivants : —H, —OH, —COOH et —CHOH—). Si nous appelons D et L leur configurations possibles, nous pouvons écrire trois combinaisons différentes : D-D, L-L et D-L (l'autre possibilité L-D étant égale à D-L). Les deux premières représentent les acides tartriques optiquement actifs — l'un positif, l'autre négatif — et leur mélange équimoléculaire n'est autre que l'acide racémique; la dernière contient deux atomes asymétriques de signe opposé dont les effets s'annulent réciproquement : il s'agit de l'acide mésotartrique, optiquement inactif. Les quatre acides tartriques — droit, gauche, racémique et méso — se réduisent en fait à deux seules espèces chimiquement différentes, la première avec une configuration égale des deux atomes asymétriques (D-D ou L-L), la seconde avec une configuration opposée (D-L). En raison de leurs relations structurales, elles sont appelées diastéréoisomères ou bien composées de même composition mais de structure spatiale différente.

Les problèmes soulevés par les recherches de Pasteur étaient ainsi brillamment résolus : comme souvent cela arrive en science, un chapitre venait de se clore, mais simultanément il s'en était ouvert un autre. La théorie stéréochimique de Van't Hoff apparaissait pleine de promesses; les principes fondamentaux étant désormais vérifiés, il devenait possible d'orienter de façon rationnelle les recherches sur la structure de composés plus complexes. L'essor dans cette direction fut surtout donné par Emile Fischer dont le nom est indissolublement lié à la chimie des sucres.

(1) La nomenclature donnée ici concerne seulement les configurations et non les rotations optiques expérimentales. En effet, l'acide D-lactique a un pouvoir rotatoire négatif et l'acide L, positif. Pour les conventions modernes de la nomenclature des antipodes optiques, se reporter à l'Appendice II.

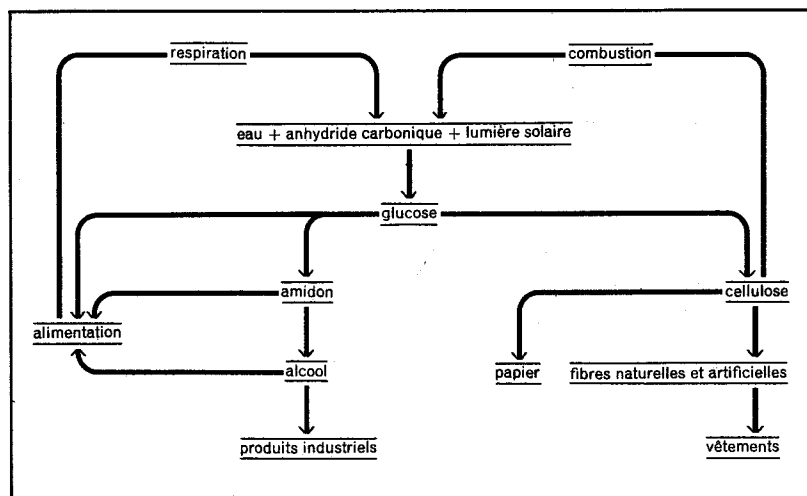


Fig. 7. — Représentation schématique du cycle de production et l'utilisation du glucose.

### La structure des sucres

Peu de produits naturels ont, dans l'histoire de l'humanité, une importance aussi considérable que les sucres. Nous disons les sucres, et non le sucre, car la nature en produit de nombreuses variétés. Le plus connu, le sucre habituel de canne ou de betterave plus précisément appelé saccharose, est en réalité un disaccharide résultant de la combinaison de deux sucres simples, le glucose et le fructose. Citons aussi le galactose contenu dans le lait et les célèbres ribose et désoxyribose (ce dernier à vrai dire n'étant pas au sens strict du terme, un sucre ou hydrate de carbone) qui sont des composants des acides nucléiques et en conséquence intimement liés aux processus vitaux. Mais si nous voulons parler du sucre quantitativement et historiquement le plus important, c'est sans doute sur le glucose ou dextrose que notre attention doit se porter. Contenu à l'état libre dans le raisin et dans d'autres fruits et sous forme de polysaccharide dans l'amidon et la cellulose, le glucose est un élément fondamental de la nutrition humaine et animale. Entre autres, c'est à partir de sa fermentation que l'on obtient l'alcool en solution aqueuse diluée (vin, bière) ou concentrée (après distillation). Une grande partie du cycle biologique terrestre est liée à la production et à la destruction du glucose (fig. 7). La photosynthèse chlorophyllienne, qui est le plus important processus chimique existant sur la Terre, en permet un réapprovisionnement continu ; l'agronomie n'est pas autre chose qu'une recherche de la meilleure exploitation de ce processus, compte tenu du climat, de l'environnement et des nécessités d'un groupe humain donné. Blé, maïs, riz, pommes de terre sont les sources bien

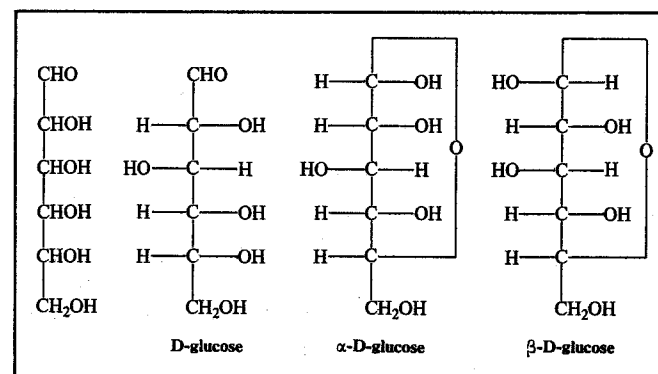


Fig. 8. — A partir de la gauche : formule générale d'un sucre à six atomes de carbone, projection de Fischer de la structure du D-glucose dans la forme ouverte et dans les deux formes cycliques, respectivement l' $\alpha$ -D-glucopyranose et le  $\beta$ -D-glucopyranose. Dans les composés contenant plusieurs atomes asymétriques chacun d'eux est observé de la manière précédemment décrite : les valences horizontales s'étendent en avant du plan de la feuille, celles verticales en arrière.

connues de l'amidon et si l'on y ajoute le coton, le chanvre, la pâte à papier (c'est-à-dire la cellulose), nous mesurons l'intérêt économique considérable que le sucre représente. Il est en conséquence parfaitement logique que les chimistes aient consacré depuis un siècle une bonne partie de leur énergie et de leur perspicacité à l'étude de ce composé.

Quand Fischer commença vers 1885 à s'intéresser à ce problème, la structure du glucose était seulement en partie déterminée. Aujourd'hui, nous savons que sa formule brute est  $C_6H_{12}O_6$ , qu'il peut être considéré, par certains aspects, comme un composé à structure linéaire et qu'il possède une réactivité aldéhydique et alcoolique. Sa formule structurale est représentée dans la figure 8.

Les quatre atomes de carbone non terminaux sont tous asymétriques et différents les uns des autres, on peut donc prévoir l'existence de seize sucres possédant cette formule (leur nombre étant  $2 \times 2 \times 2 \times 2$ ). Il s'agissait de trouver parmi ces seize structures celle qui représentait réellement le glucose, ou plus exactement le D-glucose. Fischer y parvint après une dizaine d'années de travail, risquant même sa propre vie (il subit effectivement un grave empoisonnement par la phénylhydrazine, réactif qu'il avait découvert et qui eut un rôle très important dans ses recherches).

Une description même sommaire du travail de Fischer demanderait la connaissance de techniques particulières non nécessaires et probablement ennuyeuses pour le lecteur de ce livre. Dans son entreprise, il dut également élaborer ses instruments de travail tant expérimentaux (comme la phénylhydrazine) que théoriques. Par exemple, il y avait le problème important de la représentation des formules que Fischer résolut au moyen de la projection qui porte son nom (voir la fig. 5). Il se posait ensuite, celui de l'attribution à chaque composé

optiquement actif, de l'une des deux configurations possibles, D ou L. Hélas, les règles qui lient le signe de la rotation à la configuration moléculaire ne sont pas encore aujourd'hui bien connues. Des composés de structure semblable et de même configuration, c'est-à-dire avec une même disposition relative des substituants, peuvent avoir un sens de rotation opposé et on ne peut pour cette raison déterminer la configuration uniquement à partir du signe de la rotation. Ceci ne signifie pas, comme on le répète souvent, qu'il n'existe pas de relation entre les deux faits — rotation et structure — : elle existe et de façon univoque, seulement elle est d'un caractère si complexe qu'elle n'apparaît pas de manière évidente. Les tentatives qui sont faites de nos jours, tant du point de vue quantomécanique que de celui des relations empiriques, ont encore une valeur limitée et naturellement, au début de ce siècle, la situation était encore plus confuse.

Fischer comprit cependant que le problème était double : il y avait d'une part, le fait d'attribuer une certaine donnée expérimentale (par exemple l'activité optique positive) à l'une des deux configurations possibles D et L, et d'autre part, celui d'établir une série de corrélations entre composés de structures semblables de façon à pouvoir déterminer par comparaison la configuration d'un produit donné (c'est ce que l'on appelle la configuration relative). Le premier problème était totalement insoluble de son temps et il fut surmonté en introduisant une nomenclature conventionnelle : on attribua arbitrairement à l'aldéhyde glycérique dextrogyre une certaine formule spatiale qui à son tour définissait la configuration D (fig. 9). Le second fait fut largement exploité : on assigna la configuration D à tous les composés qui pouvaient, directement ou indirectement, être convertis sans altération de leur configuration en aldéhyde glycérique dextrogyre. Le système de corrélations ainsi réalisé est totalement cohérent et de validité générale, à tel point qu'il est toujours utilisé après n'avoir subi que quelques modifications de nomenclature (voir l'Appendice II).

Revenons au glucose; il faut préciser que sa structure linéaire ne constitue seulement qu'une approximation : en réalité, on possède de multiples preuves que le glucose existe principalement sous forme cyclique. Le groupe aldéhydique se lie avec un des oxhydriles alcooliques en donnant un composé à structure cyclique dont l'anneau est formé par cinq atomes de carbone et un d'oxygène. Le composé le plus simple possédant cette formule est le pyranne : de là, le nom de glucopyranose que l'on donne au glucose quand on veut mettre en évidence la présence du cycle.

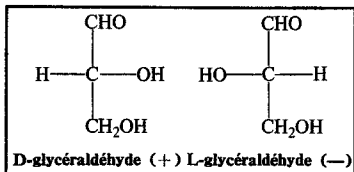
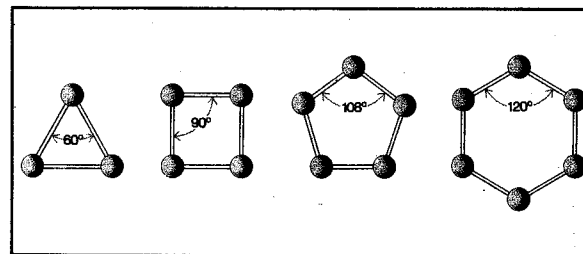


Fig. 9. — Projection de Fischer de la formule de l'aldéhyde D- et L- glycérique. L'attribution de la formule D au composé de pouvoir rotatoire positif a été faite par Fischer de façon purement conventionnelle. Cependant, en 1951, cette attribution fut confirmée expérimentalement par Bijvoet à l'aide d'une expérience de dispersion anormale des rayons X (voir également page 25).

Cette cyclisation a de notables conséquences de caractères stéréochimiques. Comme on peut le voir sur la figure 8, on forme un nouvel atome de carbone asymétrique, de sorte que l'on obtient deux composés différents, diastéréoisomères entre eux. Ce sont l' $\alpha$ - et le  $\beta$ -D-glucopyranose avec des caractéristiques physiques et chimiques diverses mais aisément convertibles entre eux. Selon les conditions de cristallisation, on peut obtenir à partir de la même solution, l'une ou l'autre des deux variétés sous forme solide. En les dissolvant à nouveau dans l'eau, on constate qu'ils ont un pouvoir rotatoire différent qui varie au cours du temps jusqu'à ce qu'il atteigne la même valeur que l'on soit parti de l'isomère  $\alpha$  ou  $\beta$ . Ce phénomène, appelé mutarotation, n'est pas spécifique au glucose et il montre que dans la description de certaines structures, il faut être attentif à ne pas leur attribuer une rigidité et une stabilité qu'elles sont bien loin de posséder.

Fig. 10. — Structure des hydrocarbures cycliques d'après la théorie de Baeyer basée sur la planéité du cycle et sur la tension des angles de valence (les atomes d'hydrogène ne sont pas représentés). La théorie de Baeyer, même si elle peut expliquer quelques faits expérimentaux, n'est pas physiquement acceptable. Les investigations modernes ont, au contraire, confirmé l'hypothèse de Sachse sur la non planéité de la structure du cyclohexane.



### Les deux théories opposées des composés cycliques

Dans les dix ultimes années du siècle dernier, la structure et les propriétés des composés cycliques étaient un sujet fort discuté. On se demandait, par exemple, comment il était possible de concilier la distribution tétraédrique des valences du carbone avec l'existence de composés tels que le cyclopropane dont les angles entre les atomes de carbone du cycle sont de  $60^\circ$  et par suite, bien loin de la valeur théorique d'environ  $109^\circ$ . La structure anormale du cyclopropane résultait d'autre part de son comportement chimique qui se rapprochait davantage de celui de l'éthylène, composé non saturé contenant une double liaison, que de celui d'un composé cyclique normal comme le cyclohexane.

En 1885, Adolphe Von Baeyer eut l'intuition qu'il devait exister une relation entre l'angle de valence anormal et la réactivité singulière du composé, et

il formula une théorie des tensions internes qui pendant longtemps fit autorité de façon absolue. Selon cette théorie, les composés cycliques doivent être considérés comme plans et la tension ou déformation angulaire est prise égale à la moitié de la différence entre l'angle intérieur du polygone régulier correspondant et l'angle tétraédrique théorique ( $109^{\circ} 28'$ ). Le composé devait alors apparaître d'autant moins stable et sa réactivité d'autant plus grande que la tension était plus importante.

Le cyclopentane se montre pratiquement sans tension (un peu moins d'un demi-degré), puis par ordre croissant de tension se classent le cyclohexane (environ  $5^{\circ}$ ) et plus loin le cycloheptane (plus de  $9^{\circ}$ ), le cyclobutane, le cyclooctane et ainsi de suite (fig. 10). Cette classification montre un accord surprenant avec certains faits expérimentaux comme la facilité de formation et la stabilité des cycles à cinq et six atomes. Si l'on ajoute ensuite que le nombre des stéréoisomères prévisibles pour chaque composé, dans l'hypothèse d'une structure plane, coïncidait avec celui effectivement trouvé, on peut imaginer combien la théorie de Baeyer s'intégrait aisément aux autres hypothèses structurales.

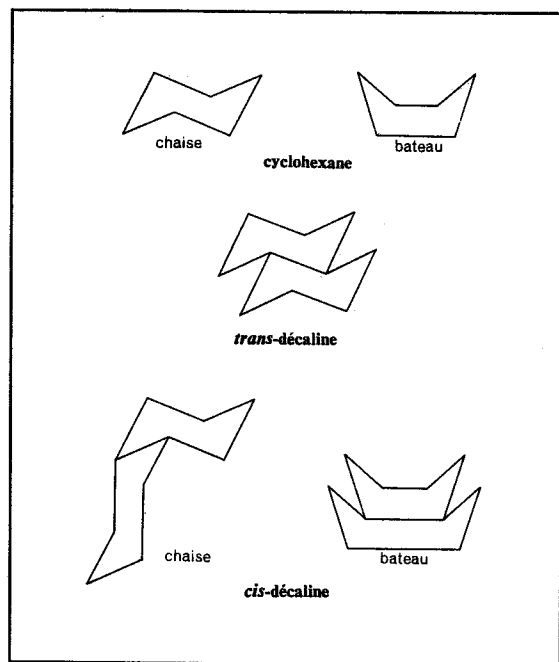


Fig. 11. — Structure des hydrocarbures cycliques d'après la théorie de Sachse. A partir du haut : formes « chaise » et « bateau » du cyclohexane, forme « chaise » de la *trans*-décaline, formes « chaise » et « bateau » de la *cis*-décaline. Les recherches les plus récentes ont montré que la *cis*-décaline existe sous la forme « chaise » (en bas à gauche).

Elle est fondamentalement correcte pour les cycles à trois et à quatre atomes dont la réactivité caractéristique est attribuable en majeure partie à la déformation des angles de valence et dont la structure est plane (cyclopropane) ou proche de la planéité (cyclobutane). Pour le reste, nous pouvons dire que les composés cycliques bien que se comportant à certains égards comme s'ils fussent plans, ne le sont en réalité absolument pas. D'ailleurs, le manque de stabilité des composés à 7, 8 ou 9 atomes est bien inférieur à ce que l'on avait pensé en premier lieu et quoiqu'il en soit, il est dû à d'autres facteurs qu'aux tensions.

Cependant, quand en 1890 Sachse, un chimiste alors inconnu, osa présenter sa théorie sur la structure sans tension du cyclohexane, ces limitations n'étaient pas connues et la nouvelle théorie fut pratiquement ignorée : Sachse ne fut pas le seul à devoir s'en remettre, la chimie toute entière en subit un retard de quelques décennies dans son développement théorique. Unissant six atomes de carbone avec des valences exactement tétraédriques, Sachse s'aperçut qu'il pouvait exister deux structures différentes du cyclohexane, l'une appelée « chaise », l'autre « bateau » (fig. 11). En contradiction avec un des principes de Baeyer, ni l'une ni l'autre n'étaient planes, mais elles ne possédaient aucune tension angulaire et permettaient d'expliquer mieux encore la stabilité de ce composé.

Les difficultés venaient du fait que si l'on considérait des structures rigides, il était nécessaire d'admettre l'existence de nombreux dérivés monosubstitués du cyclohexane, ce qui était en contradiction avec l'expérience. Même si l'on connaît bien, la piètre valeur probatoire de nombreuses expériences négatives qui doivent être soigneusement critiquées sur le plan logique et statistique, l'existence d'un seul méthylcyclohexane en tant qu'individu chimique séparable et stable, est un résultat encore valable de nos jours.

La rapide oscillation entre les diverses formes (1), qui est l'actuelle interprétation que l'on accepte de ce fait, semblait alors une complication inutile : autant — disait-on — simplifier le problème et décrire la structure avec la formule plane de Baeyer, qui pouvait même être considérée comme une moyenne entre les différentes formes.

Il n'est pas sans intérêt d'un point de vue historique et méthodologique d'observer que si la critique exposée ci-dessus, basée sur le nombre des isomères, fut pendant longtemps un obstacle pour la théorie de Sachse, elle conduisit ultérieurement à un résultat opposé. Environ trente ans après sa première apparition, l'hypothèse de la non planéité du cyclohexane fut reprise par le chimiste allemand Mohr et soumise à une épreuve décisive. En effet, l'examen des modèles moléculaires montre que la théorie de Sachse permet l'existence de deux dérivés totalement hydrogénés de la naphthaline — le *cis* et le *trans*-décahydronaphtalène ou décaline — alors que d'après la théorie de

(1) Ce sujet sera développé plus en détails dans le chapitre III.



Baeyer, seul le *cis* est susceptible d'exister, la forme *trans* ne pouvant être représentée par aucun modèle possédant une structure plane.

L'expérience fut réalisée par Hückel en 1925 et eut un résultat entièrement positif : la *cis*- et la *trans*-décaline sont deux composés différents, parfaitement identifiés et stables, dont, par surcroît, la forme *trans* possède une stabilité supérieure à celle de la forme *cis*.

Une fois établie la validité de la non planéité des structures du cyclohexane, il restait encore à discuter au sujet des formes « bateau » et « chaise ». Même ceci s'est révélé être un problème sans consistance : nous savons aujourd'hui que le cyclohexane se transforme de façon continue d'une conformation « chaise » en une autre conformation qui n'est pas la conformation « bateau », mais du type « chaise » comme nous le verrons plus en détails dans le chapitre III. L'importance si souvent donnée sur le plan didactique, aux théories de Baeyer et à la question « chaise-bateau » nous semble inutile et même particulièrement néfaste pour une compréhension plus adéquate de ces problèmes. Les formes planes doivent être considérées comme des représentations commodes — analogues aux projections de Fischer pour les composés optiquement actifs — utiles dans de nombreux cas mais souvent fort éloignées de la réalité que l'on examine. La structure particulière des composés cycliques doit être abordée sur des bases, bien différentes de celles des théories classiques, tenant compte d'une longue série de faits expérimentaux qui ont littéralement bouleversé, au cours de ces quarante dernières années, toutes les idées dans ce domaine.

### Stéréochimie classique et moderne

Nous pouvons désormais clore la discussion consacrée au passé ; nous avons parcouru les étapes essentielles de la stéréochimie en compagnie des grands protagonistes de cette aventure : Pasteur, Van't Hoff, Fischer et tant d'autres. Le patrimoine qui nous vient du passé est important, cependant on ne peut nier qu'il soit parfois un peu une gêne. La discussion que nous venons de faire sur les composés cycliques nous en donne un exemple.

C'est dans la nature du développement des connaissances scientifiques d'amener une très rapide usure des théories et des schémas d'interprétation, soit à cause de résultats nouveaux qui n'arrivent pas toujours là où on les attend soit encore, simplement, à cause d'une plus grande précision des résultats eux-mêmes. Les techniques d'investigation évoluent et tendent sans cesse vers une plus grande finesse de l'expérimentation : ce que l'on pouvait hier dire en toute certitude, doit aujourd'hui être attentivement revu en ce qui concerne les données expérimentales ou leurs interprétations. En 1935, la pureté d'un produit ou la composition d'un mélange pouvaient être déterminées, par exemple, par la mesure de l'indice de réfraction et les résultats pouvaient être utilisés en vue d'élaborer une hypothèse sur une structure ou sur un mécanisme de réaction.

Même dans le cas où les conclusions obtenues seraient exactes, une telle méthode ne pourrait plus être utilisée. De nos jours on ne s'en contente pas, il faut un nombre plus grand de données et de plus amples confirmations. Entre 1950 et 1960, on a assisté à un important développement de la spectrographie infrarouge : l'identification complète d'un nouveau produit imposait l'enregistrement de son spectre. Le progrès était énorme ; la comparaison, par exemple, entre deux produits était plus simple et plus sûre : en effet, d'une donnée unique on passait à un ensemble de vingt à cinquante informations (constituées par la position et l'intensité des bandes d'absorption) qui devaient se vérifier simultanément et avec une série bien définie de relations. Mais cela ne suffit pas encore. Le spectre infrarouge est généralement difficile à interpréter et n'élimine pas toujours les doutes que l'on peut avoir sur la pureté d'un produit. Ce second problème fut brillamment résolu par l'utilisation des techniques chromatographiques, en particulier celles de la chromatographie en phase gazeuse qui permettent très simplement de vérifier la présence d'impuretés même en quantités très faibles. Du point de vue de l'interprétation des structures, ce sont au contraire les techniques de résonance magnétique nucléaire qui, aujourd'hui, sont prépondérantes dans ce domaine. Mais déjà d'autres méthodes d'investigation se répandent, telle que la spectrographie de masse ; d'autres plus anciennes, mais profondément renouvelées, consolident leurs positions comme c'est le cas pour la diffraction des électrons et des rayons X.

Cependant, ces techniques n'ont pas modifié la situation uniquement en raison du nombre plus important des résultats et de leur plus grande précision ; elles ont également apporté des connaissances d'un type nouveau et ont permis de mettre en évidence des phénomènes dont on ne soupçonnait pas l'existence.

Tout ceci, ajouté à une plus grande attention pour les aspects mathématiques et formels des problèmes, est à la base de la stéréochimie moderne et la différencie de la théorie classique examinée jusqu'à présent.

Mais avant de passer à un nouveau sujet, nous voudrions signaler un résultat qui d'une certaine manière conclut une époque, même s'il fut obtenu avec l'aide des techniques véritablement les plus raffinées et les plus modernes. En parlant de la configuration de l'aldéhyde glycérique, nous disions que Fischer attribua arbitrairement à l'antipode positif la configuration D (voir la fig. 9).

Fischer n'avait aucun élément qui puisse l'aider dans son choix et même la vérification de la convention utilisée, à savoir si le choix était exact ou inversé par rapport à la réalité, était hors de portée de toute expérimentation normale.

Il fallait imaginer une expérience d'un type nouveau susceptible d'établir une relation entre ce que, de nos jours, on appelle la chiralité (1) (ou propriété d'être

(1) Note du Traducteur : On appelle chiralité (du grec  $\chi\epsilon\iota\rho$  = main) la propriété qu'a un objet de différer de son image spéculaire.

droit ou gauche) des molécules et les perceptions communes de la droite et de la gauche.

C'est grâce au Hollandais Bijvoet, si en 1951, cette relation fut trouvée. Au moyen d'une expérience de dispersion anormale des rayons X, il vérifia que l'acide tartrique positif possède effectivement la configuration représentée dans la figure 6. Comme on avait déjà trouvé par voie chimique la relation entre la configuration de l'acide tartrique (+) et celle de l'aldéhyde glycérique (+), on put établir que cette dernière avait réellement et non uniquement par convention, la configuration D.

Même alors, Fischer, bien que fortuitement, avait vu juste.

## 2 Atomes et molécules

Quiconque lit les journaux ou regarde la télévision, connaît plus ou moins le sens de mots comme atome, molécule, électron, etc. L'importance des découvertes de ces dernières années et la divulgation qui en a été faite ne permettent pas une ignorance absolue à ce sujet. On parle cependant des atomes dans le monde scientifique depuis un siècle et demi et c'est le grand mérite de la chimie du dix-neuvième siècle d'avoir introduit et développé la théorie atomique de la matière; une théorie qui seulement de nom et très superficiellement peut se rattacher à des souvenirs de lycée et à l'antique théorie de Leucippe et de Démocrite.

La matière que nous touchons et observons habituellement est, en général, un mélange de nombreux composés chimiques. En toute rigueur et avec une vieille terminologie, nous devrions les appeler corps et les distinguer en corps simples et corps composés. Les premiers sont constitués par des atomes (ou particules indivisibles) tous égaux entre eux; les seconds par des atomes de diverses espèces. Le plus petit agrégat d'atomes qui caractérise un corps, soit simple soit composé, s'appelle molécule.

Alors qu'il existe un nombre extrêmement grand de molécules — c'est-à-dire de composés chimiques —, les espèces atomiques — ou éléments — sont relativement peu nombreuses, environ une centaine. Les atomes sont capables de se lier entre eux suivant quelques lois que l'expérience a permis de trouver; mais en ce qui concerne la nature de la liaison chimique (ou de la valence), il s'est ouvert une discussion parmi les plus intéressantes et les plus fécondes de la science moderne, discussion qui dure désormais depuis cinquante ans. Parfois, la valence est représentée symboliquement par un certain nombre de crochets ou de mains au moyen desquels les atomes s'unissent aux crochets ou aux mains des autres atomes. On peut de cette façon expliquer les relations stœchiométriques ou quantitatives existant dans les différents composés, mais on n'entre pas dans le fond du problème qui est de déterminer la nature des forces qui maintiennent unis les atomes et font en sorte que les molécules possèdent certaines propriétés. Les premières réponses valables à ce sujet furent données il y a environ cinquante ans; mais les théories qui aujourd'hui s'affrontent dans ce domaine, de par leur caractère essentiellement mathématique sont peu adaptées à un traitement simple qui inévitablement les déforme. Les phénomènes atomiques et subatomiques se prêtent mal à une visualisation en termes de langage courant car ils sont basés sur des lois qui ne trouvent pas toujours leur correspondance dans le monde macroscopique et les modèles qu'on en propose sont assez souvent très inadéquats.

Notre description sera nécessairement approximative ; tout ce que nous dirons ne pourra évidemment pas satisfaire le physicien atomiste ni le physico-chimiste. Notre propos est seulement de donner une idée du problème actuel et de trouver une explication simple de certains phénomènes et de certaines structures moléculaires.

### Du système périodique des éléments à l'atome de Bohr

Une des étapes fondamentales dans le développement de la théorie atomique moderne est constituée par le système périodique des éléments proposé par Mendeleev en 1869. Le classement des éléments suivant leurs masses relatives (ou masses atomiques) donne lieu à des séquences bien caractérisées : en ne tenant pas compte des deux éléments les plus légers, hydrogène et hélium, les éléments successifs (lithium, béryllium, bore, carbone, azote, oxygène, fluor, néon) forment une série dont les propriétés varient de façon discontinue mais pourtant toujours progressive. Par exemple, le nombre d'atomes d'hydrogène qui peuvent se combiner avec chacun d'eux passe de un (lithium) à un maximum de quatre (carbone) pour revenir à un (fluor) et enfin à zéro (néon). Ce que nous appelons aujourd'hui électronégativité et que l'on désignait, il y a cent ans, par des termes tels que caractère métallique (ou basique) et caractère métalloïdique (ou acide), varie, elle aussi, de manière continue et augmente régulièrement du lithium au fluor. Si on examine ensuite le sodium, c'est-à-dire l'élément de masse atomique immédiatement supérieure à celle du néon, on rencontre des propriétés très semblables à celles du lithium, le magnésium à son tour est étroitement apparenté au béryllium et ainsi de suite, de façon plus ou moins évidente, l'aluminium au bore, le silicium au carbone, le phosphore à l'azote, le soufre à l'oxygène, le chlore au fluor, l'argon au néon. Après ces deux périodes de 8 éléments, on peut déceler l'existence de deux autres périodes plus complexes de 18 éléments et enfin une très longue période comprenant 32 éléments. Les éléments lourds qui suivent les 86 que nous venons de mentionner, font partie d'une nouvelle période qui est encore très incomplète (fig. 12).

On peut mieux apprécier le génie de Mendeleev si l'on pense qu'à son époque, de nombreux éléments n'étaient pas encore connus : non seulement il laissa vides les cases correspondantes mais il parvint également à en prédire certaines de leurs propriétés. Et même ceux que l'on appelle éléments de transitions et lanthanides, trouvèrent, quoique péniblement, une place dans cette classification.

Le système périodique des éléments subit quelques modifications afin de mieux interpréter les faits, mais il demeura inaltéré en substance jusqu'à nos jours ; nous verrons plus loin, quelle signification fondamentale il reçut dans l'interprétation moderne de la structure de l'atome. Une des observations les plus importantes concerne le numéro atomique ou numéro d'ordre que les divers éléments possèdent dans la classification. Les spectres d'émission des rayons X,

étudiés par Moseley, ont donné à ce numéro une signification physique d'une grande importance : il représente le nombre de particules électriquement chargées présentes dans l'atome, ou encore le nombre des protons ou des électrons. Mises à part certaines petites irrégularités, les deux classements basés respectivement sur la masse et sur le numéro atomique coïncident, mais le second possède une validité plus générale et a une signification physique fondamentale.

La découverte de la radioactivité avait apporté pendant ce temps de nouvelles contributions à la connaissance de la structure de l'atome. Celui-ci n'était plus une particule indivisible, mais il était formé d'un noyau qui contenait la quasi totalité de la masse et portait une charge électrique positive, et d'un nuage d'électrons chargés négativement. Il ne nous intéresse pas, pour la suite, de préciser davantage la structure du noyau atomique (domaine de la physique nucléaire) parce que les évidences expérimentales et les théories, communément acceptées aujourd'hui, semblent localiser avec une certitude suffisante l'origine de la valence et des phénomènes chimiques dans la sphère électronique. C'est seulement à celle-ci que nous accorderons dorénavant toute notre attention.

Un modèle bien connu représente l'atome comme un système planétaire : le noyau, comme le soleil, en est le centre autour duquel les électrons, comme les planètes, gravitent en décrivant des orbites circulaires ou elliptiques. Toutefois, d'après les principes de la mécanique classique la rotation des électrons devrait produire de l'énergie ; en conséquence, l'orbite devrait diminuer de façon continue et finalement le mouvement devrait se tarir comme celui des satellites artificiels. Mais ces déductions sont en désaccord avec les faits expérimentaux.

La solution de ce problème est donnée par l'étude des spectres atomiques. De nombreux éléments portés à haute température, émettent une lumière caractéristique dont le spectre présente des raies c'est-à-dire des couleurs bien définies. Ce fait démontre que l'émission ou l'absorption d'énergie lumineuse par les atomes ne s'effectue pas de façon continue mais discontinue. Entre temps, Max Planck avait postulé l'existence des *quanta* comme unités indivisibles d'énergie et avait écrit la célèbre équation  $\Delta E = h\nu$  qui relie l'énergie à la fréquence  $\nu$  d'une radiation par l'intermédiaire de la constante  $h$ , appelée précisément constante de Planck. Sur la base de cette théorie, la présence de raies dans les spectres peut être interprétée comme le résultat d'un échange d'énergie *quantifié* : l'atome ou l'électron ne peut effectuer que certaines transitions (passages d'un niveau énergétique à un autre) et non toutes celles imaginables ; dans ce processus, il cède ou absorbe des quantités déterminées d'énergie correspondant à celles des radiations émises ou absorbées.

A partir de considérations de ce genre, Niels Bohr proposa en 1913 un modèle atomique que nous pouvons décrire ainsi. Le noyau central, très petit, est chargé positivement ; il possède un nombre de protons égal au numéro atomique et une masse approximativement égale à la somme du nombre de

groupe IA

1	1,00797											
1	<b>H</b>	IIA										
	HYDROGÈNE											
1	3	4										
	<b>Li</b>	<b>Be</b>										
	LITHIUM	BÉRYLLIUM										
2	11	12										
	<b>Na</b>	<b>Mg</b>										
	SODIUM	MAGNÉSIIUM										
3	19	20	21	22	23	24	25	26	27	VIII		
	<b>K</b>	<b>Ca</b>	<b>Sc</b>	<b>Ti</b>	<b>V</b>	<b>Cr</b>	<b>Mn</b>	<b>Fe</b>	<b>Co</b>			
	POTASSIUM	CALCIUM	SCANDIUM	TITANE	VANADIUM	CHROME	MANGANÈSE	FER	COBALT			
4	37	38	39	40	41	42	43	44	45			
	<b>Rb</b>	<b>Sr</b>	<b>Y</b>	<b>Zr</b>	<b>Nb</b>	<b>Mo</b>	<b>Tc</b>	<b>Ru</b>	<b>Rh</b>			
	RUBIDIUM	STRONTIUM	YTTRIUM	ZIRCONIUM	NIObIUM	MOLYBDÈNE	TECHNÉTIUM	RUTHÉNIUM	RHOdIUM			
5	55	56	57	72	73	74	75	76	77			
	<b>Cs</b>	<b>Ba</b>	<b>La*</b>	<b>Hf</b>	<b>Ta</b>	<b>W</b>	<b>Re</b>	<b>Os</b>	<b>Ir</b>			
	CÉSIUM	BARYUM	LANTHANE	HAFNIUM	TANTALE	TUNGSTÈNE	RHÉNIUM	OSMIUM	IRIDIUM			
6	87	88	89									
	<b>Fr</b>	<b>Ra</b>	<b>Ac**</b>									
	FRANCIUM	RADIUM	ACTINIUM									
7				* 58	59	60	61	62				
				<b>Ce</b>	<b>Pr</b>	<b>Nd</b>	<b>Pm</b>	<b>Sm</b>				
				CÉRIUM	PRASÉDYME	NÉODYME	PROMÉTHIUM	SAMARIUM				
				** 90	91	92	93	94				
				<b>Th</b>	<b>Pa</b>	<b>U</b>	<b>Np</b>	<b>Pu</b>				
				THORIUM	PROTACTINIUM	URANIUM	NEPTUNIUM	PLUTONIUM				

numéro atomique — 30 — poids atomique

nom de l'élément — **Zn** — symbole

— ZINC —

Fig. 12. — Une représentation moderne du système périodique des éléments. Les séquences horizontales définissent les périodes, les séquences verticales montrent les groupes. Les groupes marqués de la lettre A contiennent les éléments normaux, des métaux alcalins aux halogènes. On a reporté à droite, sans numéro, le groupe des gaz rares. Les éléments 21 à 30, 39 à 48, 57 à 80 et à partir de 89 sont appelés

Gaz inertes

										2	4,0026
										<b>He</b>	HÉLIUM
					III A	IV A	V A	VI A	VII A		
					5	6	7	8	9	10	
					<b>B</b>	<b>C</b>	<b>N</b>	<b>O</b>	<b>F</b>	<b>Ne</b>	
					BORE	CARBONE	AZOTE	OXYGÈNE	FLUOR	NÉON	
					13	14	15	16	17	18	
					<b>Al</b>	<b>Si</b>	<b>P</b>	<b>S</b>	<b>Cl</b>	<b>Ar</b>	
					ALUMINIUM	SILICIUM	PHOSPHORE	SOUFRE	CHLORE	ARGON	
		IB		IIB							
28	29	30	31	32	33	34	35	36			
<b>Ni</b>	<b>Cu</b>	<b>Zn</b>	<b>Ga</b>	<b>Ge</b>	<b>As</b>	<b>Se</b>	<b>Br</b>	<b>Kr</b>			
NICKEL	CUIVRE	ZINC	GALLIUM	GERMANIUM	ARSENIC	SÉLÉNIUM	BROME	KRYPTON			
46	47	48	49	50	51	52	53	54			
<b>Pd</b>	<b>Ag</b>	<b>Cd</b>	<b>In</b>	<b>Sn</b>	<b>Sb</b>	<b>Te</b>	<b>I</b>	<b>Xe</b>			
PALLADIUM	ARGENT	CADIUM	INDIUM	ÉTAIN	ANTIMOINE	TELLURE	IODE	XÉNON			
78	79	80	81	82	83	84	85	86			
<b>Pt</b>	<b>Au</b>	<b>Hg</b>	<b>Tl</b>	<b>Pb</b>	<b>Bi</b>	<b>Po</b>	<b>At</b>	<b>Rn</b>			
PLATINE	OR	MERCURE	THALLIUM	PLOMB	BISMUTH	POLONIUM	ASTATE	RADON			
63	64	65	66	67	68	69	70	71			
<b>Eu</b>	<b>Gd</b>	<b>Tb</b>	<b>Dy</b>	<b>Ho</b>	<b>Er</b>	<b>Tm</b>	<b>Yb</b>	<b>Lu</b>			
EUROPIUM	GADOLINIUM	TERBIUM	DYSPROSIUM	HOLMIUM	ERBIUM	THULIUM	YTTERBIUM	LUTÉTIUM			
95	96	97	98	99	100	101	102	103			
<b>Am</b>	<b>Cm</b>	<b>Bk</b>	<b>Cf</b>	<b>Es</b>	<b>Fm</b>	<b>Md</b>	<b>No</b>	<b>Lw</b>			
AMERICIUM	CURIUM	BERKELIUM	CALIFORNIUM	EINSTEINIUM	FERMIUM	MENDÉLÉVIUM	NOBÉLIUM	LAWRENCIUM			

éléments de transition. Les éléments 57 à 71 (les lanthanides ou terres rares) occupent une même place dans le système périodique, comme d'ailleurs les éléments au-delà de 88, dénommés actinides. La plupart de ces derniers sont des éléments artificiels, obtenus au moyen de réactions nucléaires.

protons et de neutrons. Les électrons, en nombre égal à celui des protons, sont placés sur des orbites externes sur lesquelles ils circulent sans émettre ni absorber d'énergie. Chaque orbite est quantifiée, c'est-à-dire qu'elle est définie par un nombre entier 1, 2, 3, etc., appelé *nombre quantique principal* et l'énergie possédée par un électron sur une certaine orbite est inversement proportionnelle au carré du nombre quantique correspondant. Le passage d'un électron d'une orbite à une autre (ou encore l'excitation et la désexcitation d'un électron) entraîne une variation d'énergie qui correspond à une fréquence bien déterminée dans le spectre. De cette façon, Bohr réussit à calculer un spectre théorique de l'hydrogène qui est en bon accord avec celui obtenu expérimentalement.

Le passage aux atomes plus lourds et la tentative faite pour interpréter certains phénomènes spectroscopiques produits par les champs magnétiques ont mis en lumière diverses insuffisances du modèle de Bohr qui fut corrigé à différentes reprises en introduisant, au fur et à mesure des nécessités, les nombres quantiques *azimutal*, *magnétique* et de *spin*. Avec quatre nombres quantiques il fut enfin possible d'interpréter les phénomènes spectroscopiques des divers éléments. Mais une nouvelle vision des choses était cependant en train de mûrir et c'est à celle-ci que nous nous fierons pour engager la discussion sur la valence chimique.

### L'électron : onde ou particule ?

Un des plus passionnants problèmes de la physique classique concernait la nature de la lumière. La lumière était-elle composée de particules lancées à une vitesse impressionnante vers l'objet illuminé ou bien devait-elle être considérée comme la propagation dans l'espace (on disait alors, dans l'éther) d'ondes analogues à celles de la mer. La plupart des phénomènes optiques pouvait être expliquée avec les deux théories. Par contre certaines expériences semblaient donner raison seulement à la théorie ondulatoire : pendant le dix-neuvième siècle, celle-ci s'imposa progressivement et les équations de Maxwell lui donnèrent un support mathématique d'une rare élégance. Cependant, à la fin du siècle, la découverte que l'énergie ne se transmettait pas en quantités infinitésimales mais par l'intermédiaire d'entités finies et discontinues (les quanta de Planck) donna une nouvelle vigueur à la théorie corpusculaire concurrente. Aujourd'hui, on pense que les interprétations corpusculaire et ondulatoire sont deux aspects d'une même réalité et que, suivant les cas, on peut avoir recours à l'une ou l'autre sans pour autant faire un choix de principe.

Tout ceci, pourrait sembler fort éloigné de notre sujet et il aurait été inutile de le rappeler s'il n'avait bouleversé une fois encore le modèle que les scientifiques s'étaient faits de l'atome. En 1924, Louis de Broglie eut une intuition véritablement révolutionnaire : si onde et corpuscule, sont deux aspects, deux descriptions équivalentes de la lumière et des phénomènes

optiques, pourquoi un semblable dualisme interprétatif ne pouvait-il pas être appliqué à la matière et en conséquence à l'atome et à l'électron ? Il ne s'agit pas là d'une boutade, même très exagérée : les microscopes et les diffractomètres électroniques, dans lesquelles la nature ondulatoire des électrons est mise à profit pour des études structurales chimiques et biologiques, sont aujourd'hui d'un usage presque courant.

Mais bien plus que dans le domaine expérimental, les idées de De Broglie eurent une importance décisive pour l'étude de la structure de l'atome. Si l'atome ou l'électron peuvent être regardés comme des phénomènes ondulatoires, il doit être possible de leur appliquer les méthodes mathématiques caractéristiques de l'étude des ondes. L'autrichien Erwin Schrödinger, considéré de nos jours comme le père de la mécanique ondulatoire ou quantomécanique, fut celui qui s'engagea résolument dans cette voie. Nous chercherons à donner une idée de ces études à l'aide d'une analogie musicale : une corde de violon sollicitée par un archet se met à vibrer en émettant un son qui correspond à une note déterminée, par exemple le *la*. Mais, ce qui rend particulièrement agréable le son du violon et le différencie de celui du hautbois ou de la flûte, c'est le timbre ou sensation sonore qui dépend de la qualité de la vibration. En fait, celle-ci n'est pas une oscillation simple, que l'on peut décrire par une fonction sinusoidale, mais une combinaison de la note fondamentale avec ses harmoniques : en plus de la première, elle contient des vibrations, plus ou moins intenses, correspondant au *la* et au *mi* de l'octave supérieure et ainsi de suite. Les harmoniques ont une fréquence rigoureusement multiple de la note fondamentale, double, triple, quadruple, etc. En d'autres termes, la solution de l'équation d'onde pour la corde d'un violon n'a de signification physique que pour des multiples entiers d'une certaine grandeur (fig. 13).

Si au lieu d'une corde, nous faisons vibrer un objet à deux dimensions, la peau d'un tambour ou une cymbale de batterie, nous devrons écrire une

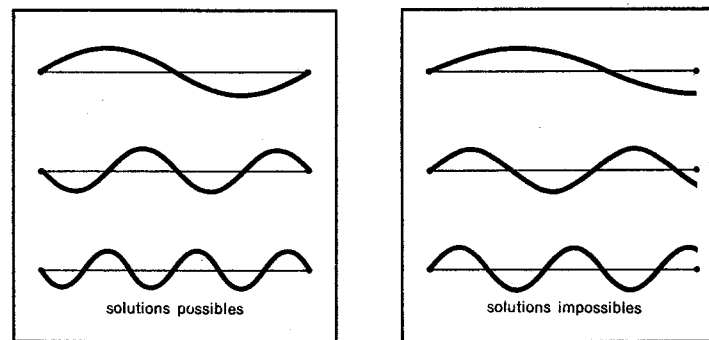


Fig. 13. — La longueur d'onde des vibrations d'une corde de violon est un sous-multiple entier de la longueur de la corde (un, un demi, un tiers, un quart, etc.). Toutes les autres fréquences de vibration sont impossibles car elles ne permettent pas l'existence de nœuds aux extrémités de la corde (les nœuds sont les points où l'amplitude des vibrations est nulle).

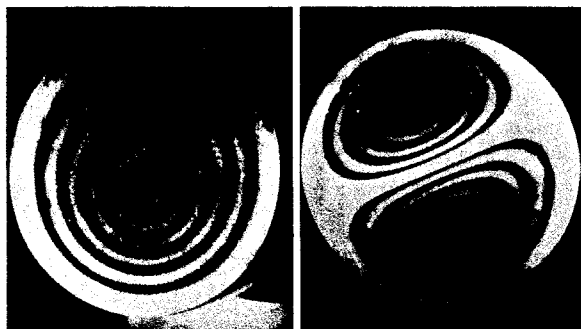
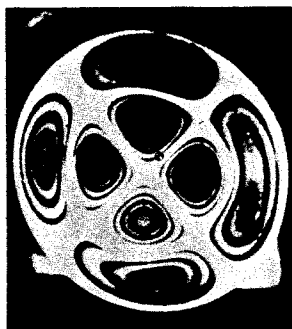


Fig. 14. — Trois exemples d'ondes acoustiques stationnaires. Ces figures singulières, dites encore figures de Chladni, représentent certaines solutions de l'équation d'onde bidimensionnelle (Journal of the Optical Society of America).



équation d'onde bidimensionnelle : à l'aide d'artifices opportuns, il est possible de visualiser les modes de vibration de la surface c'est-à-dire les diverses solutions de son équation d'onde (fig. 14).

L'équation de Schrödinger qui décrit le mouvement de l'électron de l'atome d'hydrogène est, d'un point de vue formel, analogue à l'équation des ondes acoustiques dont nous venons de parler et comme, celle-ci, elle ne possède que certaines solutions bien déterminées. On peut les obtenir en introduisant

dans les valeurs de l'énergie une série de nombres entiers liés entre eux par des relations précises. Voici que resurgissent en mécanique ondulatoire et par une voie purement mathématique, les nombres quantiques qui avaient été nécessaires pour interpréter les phénomènes spectroscopiques. Ils portent encore les noms de la vieille théorie de Bohr :  $n$  est le nombre quantique principal et il peut prendre les valeurs 1, 2, 3, ...;  $l$  est le nombre quantique azimutal et il peut avoir à son tour les valeurs 0, 1, 2, ..., jusqu'à  $n - 1$ ;  $m$  est le nombre quantique magnétique, sa valeur est liée à  $l$  de la façon suivante :  $m = 0, \pm 1, \pm 2, \dots, \pm l$ . Il y a enfin le nombre quantique magnétique de spin  $m_s$ , qui ne peut prendre que les seules valeurs  $+1/2$  et  $-1/2$  et qui ne fut introduit qu'ultérieurement dans la théorie quantomécanique, bien qu'il tienne un rôle décisif dans le problème qui nous intéresse.

Toute solution de l'équation d'onde de Schrödinger, caractérisée par les trois premiers nombres quantiques ( $n$ ,  $l$  et  $m$ ) est appelée orbitale; en particulier, la solution que l'on obtient en prenant  $n = 1$ ,  $l = 0$  et  $m = 0$ , représente l'orbitale la plus stable de l'atome d'hydrogène. Le calcul montre une correspondance parfaite entre cette orbitale et l'orbite de l'atome de Bohr, mais le traitement quantomécanique se révèle également en plein accord avec un autre postulat de la physique atomique, le principe d'indétermination d'Heisenberg.

Revenons à notre exemple musical, nous savons que la corde du violon émet un son plus ou moins fort selon la force avec laquelle on l'a fait vibrer. L'intensité du son dépend de l'amplitude de la vibration et plus exactement elle est proportionnelle au carré de cette amplitude. Cette relation est encore vraie pour les phénomènes optiques, mais dans ce cas, passant de la théorie ondulatoire à celle corpusculaire, le concept d'intensité peut être exprimé en termes de densité de particules : un rayon lumineux est d'autant plus intense que l'amplitude de la vibration du champ électromagnétique est grande, ou bien de façon équivalente, que le nombre de corpuscules (les photons) qui atteignent une certaine cible, est grand. Appliquons ces considérations à notre cas.

L'orbitale est une expression mathématique, solution de l'équation d'onde de l'électron; elle est habituellement symbolisée par la lettre  $\psi$  : d'après ce que nous avons dit précédemment, la densité de charge électronique en un certain point de l'espace est liée à la valeur de  $\psi$  (ou mieux de  $\psi^2$ ) en ce point. La densité de charge est une expression typiquement statistique qui se réfère à un très grand nombre d'événements; si l'on doit, au contraire,

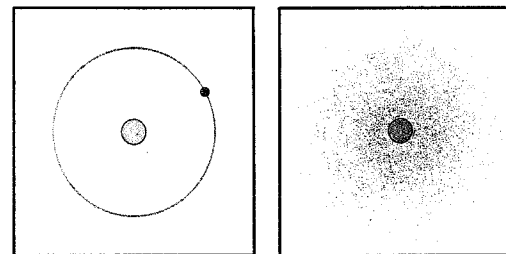


Fig. 15. — Selon la théorie de Bohr, l'électron de l'atome d'hydrogène à l'état fondamental tourne autour du noyau à une distance fixe, égale à 0,53 Å. D'après la théorie quantomécanique, on peut seulement parler de la probabilité de trouver l'électron à une certaine distance du noyau. Une telle probabilité est maximale sur une sphère de rayon égal à celui de l'orbite de Bohr, mais elle a une valeur finie non nulle, même à des distances du noyau supérieures ou inférieures.

observer un seul objet, un seul électron, il faut lui substituer le terme plus approprié, de probabilité.

$\psi^2$  peut être défini comme la probabilité de trouver un électron en un certain point de l'espace; la valeur de cette probabilité et les régions de l'espace où la probabilité est maximale, varient, comme nous le verrons d'ici peu, avec les nombres quantiques.

Pour le moment, il importe d'insister sur le caractère probabiliste de cette théorie. L'orbite de Bohr et l'orbitale de Schrödinger présentent de nombreuses analogies, mais alors que dans la première description, l'électron doit rigoureusement se trouver sur son orbite, dans la seconde l'électron a une probabilité finie non nulle d'exister même hors de cette orbite (fig. 15). D'une

manière plus exacte, nous ne pouvons localiser avec précision la position de l'électron à l'intérieur de l'orbitale, nous pouvons uniquement en donner une description probabiliste. C'est en ce sens que le point de vue quantomécanique s'accorde avec le principe d'Heisenberg qui fixe des limites intrinsèques à notre capacité d'observation des phénomènes électroniques.

### Les orbitales et la classification des éléments

Même si c'est à contrecoeur, nous nous voyons contraints d'introduire quelques notations plus techniques. L'emploi d'une terminologie précise nous permettra d'être plus concis sans pour autant, comme nous l'espérons, sacrifier de façon excessive la facilité de compréhension.

La nomenclature en usage pour les orbitales est constituée par un nombre et une lettre qui dépendent de la valeur des nombres quantiques  $n$  et  $l$  : le nombre correspond à la valeur de  $n$  (1, 2, 3, etc.), alors que la lettre dépend de celle de  $l$  :  $s$  pour  $l = 0$ ,  $p$  pour  $l = 1$ ,  $d$  pour  $l = 2$ ,  $f$  pour  $l = 3$ . Une orbitale  $1s$  signifie donc que  $n = 1$  et  $l = 0$ .

D'après les règles de sélection dont nous avons déjà parlé, il ne peut exister qu'une seule orbitale  $s$  ( $m$  ne pouvant prendre en effet que la seule valeur 0), trois orbitales  $p$  ( $m = -1, 0, +1$ ), cinq orbitales  $d$  ( $m = -2, -1, 0, +1, +2$ ) et sept orbitales  $f$  ( $m = -3, -2, -1, 0, +1, +2, +3$ ). Pour  $n = 1$ , une seule orbitale est donc possible : la  $1s$ ; pour  $n = 2$  il en existe quatre : une  $2s$  et trois  $2p$ ; pour  $n = 3$  il en existe neuf (une  $3s$ , trois  $3p$  et cinq  $3d$ ); pour  $n = 4$  il y en a seize (une  $4s$ , trois  $4p$ , cinq  $4d$  et sept  $4f$ ) (tabl. II).

Les orbitales  $s$  ont une forme sphérique ainsi que les nuages électroniques correspondants. La probabilité de trouver un électron diminue au fur et à mesure que l'on s'éloigne du noyau : pour donner une représentation visuelle de la forme et des dimensions de telles distributions, il est d'usage d'enfermer au sein d'une surface appropriée la région de l'espace contenant la quasi totalité (90 à 95 %) de la charge totale (fig. 16).

Les orbitales  $p$ , sont constituées par deux lobes dont le point de contact est situé au centre du noyau atomique et elles sont orientées suivant trois directions orthogonales; selon leur direction d'expansion maximale, on les appelle  $p_x$ ,  $p_y$  et  $p_z$ . Les orbitales  $d$  ont à leur tour une forme plus complexe (fig. 16). Il est intéressant de relever l'analogie avec les figures de Chladni déjà mentionnées à propos des vibrations acoustiques (voir la fig. 14).

Dans chaque orbitale il ne peut y avoir que deux électrons au maximum : c'est une conséquence d'un autre principe physique important, le principe d'exclusion de Pauli. Sa formulation générale est la suivante : il ne peut exister dans un atome (ou dans un système en interaction) deux électrons avec les quatre mêmes nombres quantiques. Et puisqu'une orbitale est définie par trois nombres quantiques, il reste une seule alternative à l'électron, celle

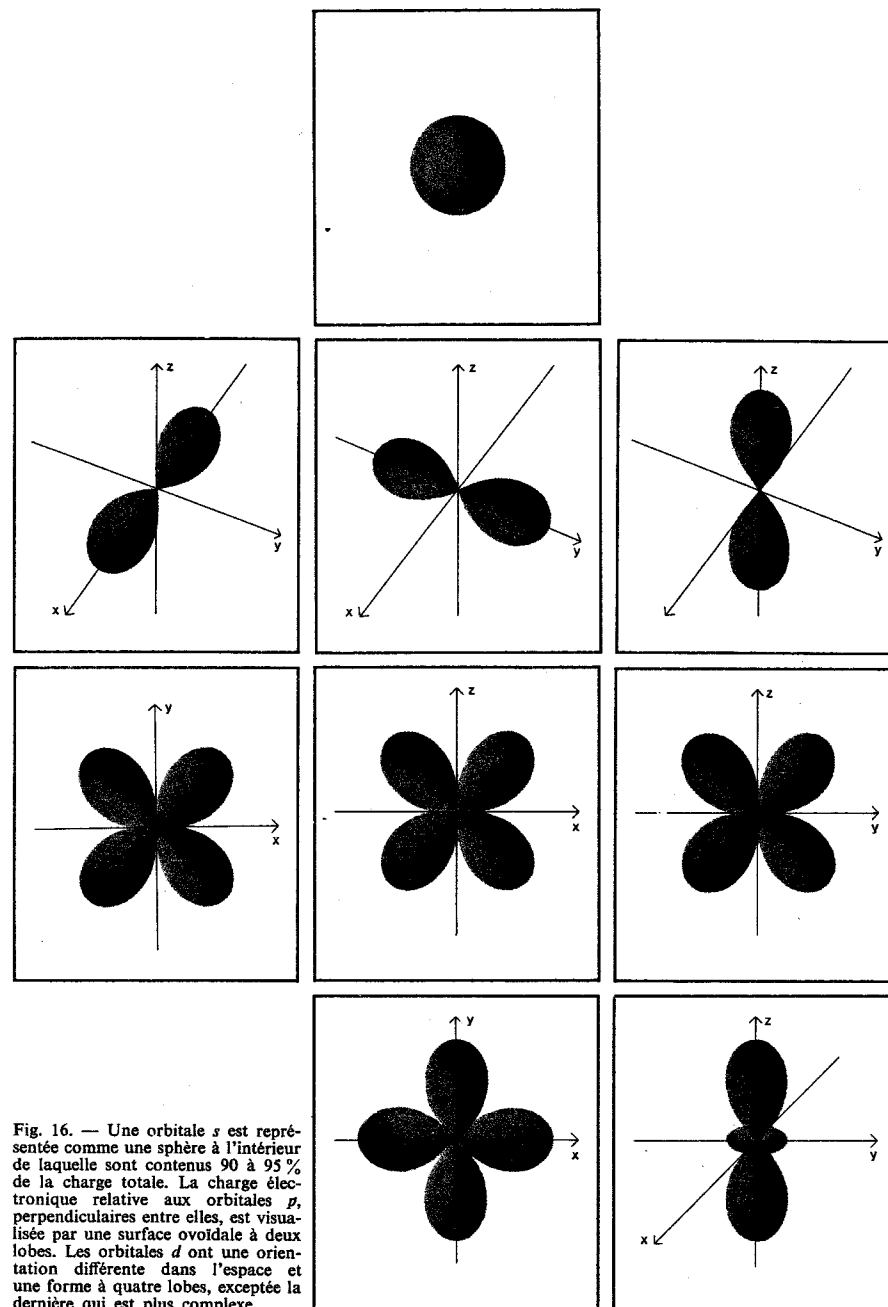


Fig. 16. — Une orbitale  $s$  est représentée comme une sphère à l'intérieur de laquelle sont contenus 90 à 95 % de la charge totale. La charge électronique relative aux orbitales  $p$ , perpendiculaires entre elles, est visualisée par une surface ovoïdale à deux lobes. Les orbitales  $d$  ont une orientation différente dans l'espace et une forme à quatre lobes, exceptée la dernière qui est plus complexe.

**TABLEAU II - RELATION ENTRE LES NOMBRES QUANTIQUES  
ET LE TYPE D'ORBITALE**

nombre quantique			orbitale	
principal	azimutal	magnétique	nom	nombre
1	0	0	1s	1
2	0	0	2s	1
2	1	-1, 0, +1	2p	3
3	0	0	3s	1
3	1	-1, 0, +1	3p	3
3	2	-2, -1, 0, +1, +2	3d	5
4	0	0	4s	1
4	1	-1, 0, +1	4p	3
4	2	-2, -1, 0, +1, +2	4d	5
4	3	-3, -2, -1, 0, +1, +2, +3	4f	7

d'avoir un spin  $+1/2$  ou  $-1/2$ . En conséquence, le nombre des orbitales existant pour chaque valeur de  $n$ , que nous avons vu être égal à 1, 4, 9 et 16, doit être doublé si on considère, à leur place, les électrons dont le nombre devient respectivement égal à 2, 8, 18 et 32. Si l'on s'en souvient bien, ceux-ci sont les nombres qui caractérisent les répétitions du système périodique des éléments. Peut-être venons-nous de trouver la clef de son interprétation ?

Avant de répondre, il est nécessaire de mieux définir l'aspect énergétique du problème. L'énergie d'une orbitale donnée est en premier lieu fonction du nombre quantique  $n$  et à un degré moindre de  $l$ , ensuite la différence d'énergie entre niveaux consécutifs diminue lorsque  $n$  augmente. De plus, il n'existe pas de séparation nette entre les orbitales des couches successives, c'est-à-dire celles qui se distinguent par un nombre  $n$  différent : l'orbitale  $3d$  a une énergie très proche de celle de la  $4s$  et la  $4f$  de celle de la  $6s$ . Les niveaux énergétiques des diverses orbitales sont indiqués dans la figure 17.

Nous avons ainsi construit un diagramme avec autant de cases qu'il y a d'orbitales et dans lesquelles il est possible de disposer les électrons des divers éléments. Si nous commençons à le remplir en partant du bas, c'est-à-dire

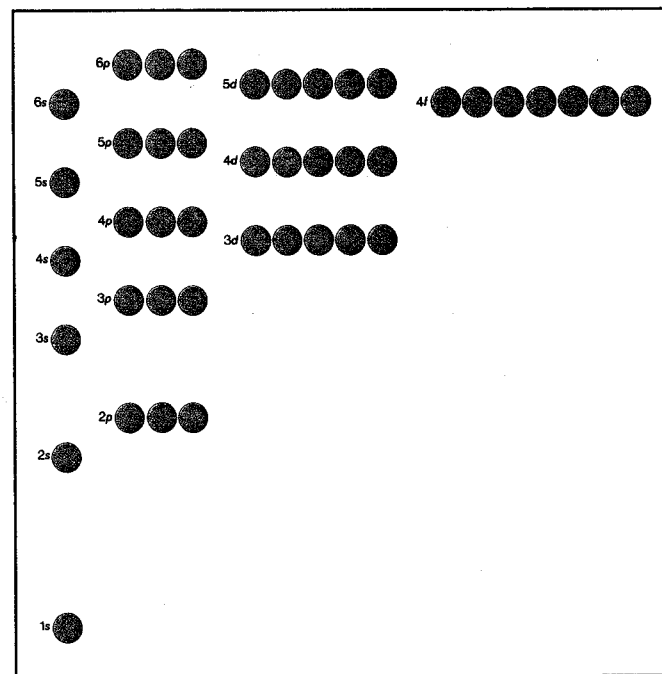


Fig. 17. — Représentation des niveaux énergétiques approximatifs des différentes orbitales atomiques. En partant du bas, on passe de l'orbitale la plus stable (1s) aux orbitales les plus riches en énergie. La différence de niveau entre les diverses orbitales diminue au fur et à mesure que l'énergie augmente.

en plaçant d'abord les électrons les plus fortement attirés par le noyau, nous pouvons constater que le classement expérimental observé par Mendeleev a ses racines dans cette disposition des électrons autour du noyau, dans ce que l'on appelle la configuration électronique de l'atome.

L'hydrogène possède un seul électron pour lequel il n'existe aucune difficulté : à l'état fondamental, il est placé dans l'orbitale 1s. L'hélium en possède deux et d'après le principe de Pauli nous les mettrons dans la même orbitale mais avec des spins antiparallèles : l'un aura un spin  $+1/2$ , l'autre  $-1/2$ . Le lithium avec trois électrons, a la configuration électronique  $1s^2, 2s^1$  (lire un s deux, deux s un; ce qui signifie : deux électrons dans l'orbitale 1s et un électron dans l'orbitale 2s); viennent ensuite le béryllium :  $1s^2, 2s^2$ ; le bore :  $1s^2, 2s^2, 2p^1$ ; le carbone :  $1s^2, 2s^2, 2p^2$  et ainsi de suite jusqu'au néon :  $1s^2, 2s^2, 2p^6$ . Le sodium a une configuration électronique Ne,  $3s^1$  (c'est-à-dire égale à celle du néon plus un électron) semblable à celle du lithium (He,  $2s^1$ ) :



TABLEAU III - CONFIGURATION ÉLECTRONIQUE DES ÉLÉMENTS\*

élément	numéro atomique	nombre des électrons dans chaque sous-couche															
		1s	2s	2p	3s	3p	3d	4s	4p	4d	4f	5s	5p	5d	5f	6s	6p
H	1																
He	2																
Li	3																
Be	4																
B	5																
C	6																
N	7																
O	8																
F	9																
Ne	10																
Na	11																
Mg	12																
Al	13																
Si	14																
P	15																
S	16																
Cl	17																
Ar	18																
K	19																
Ca	20																
Sc	21																
Ti	22																
V	23																
Cr	24																
Mn	25																
Fe	26																
Co	27																
Ni	28																
Cu	29																
Zn	30																
Ga	31																
Ge	32																
As	33																
Se	34																
Br	35																
Kr	36																
Rb	37																
Sr	38																
Y	39																
Zr	40																
Nb	41																
Mo	42																
Tc	43																
Ru	44																
Rh	45																
Pd	46																
Ag	47																
Cd	48																
In	49																
Sn	50																
Sb	51																
Te	52																
I	53																
Xe	54																

CONFIGURATION ÉLECTRONIQUE DES ÉLÉMENTS

élément	numéro atomique	nombre des électrons dans chaque sous-couche															
		1s	2s	2p	3s	3p	3d	4s	4p	4d	4f	5s	5p	5d	5f	6s	6p
Cs	55																
Ba	56																
La	57																
Ce	58																
Pr	59																
Nd	60																
Pm	61																
Sm	62																
Eu	63																
Gd	64																
Tb	65																
Dy	66																
Ho	67																
Er	68																
Tm	69																
Yb	70																
Lu	71																
Hf	72																
Ta	73																
W	74																
Re	75																
Os	76																
Ir	77																
Pt	78																
Au	79																
Hg	80																
Tl	81																
Pb	82																
Bi	83																
Po	84																
At	85																
Rn	86																
Fr	87																
Ra	88																
Ac	89																
Th	90																
Pa	91																
U	92																
Np	93																
Pu	94																
Am	95																
Cm	96																
Bk	97																
Cf	98																

\*Le système périodique des éléments peut se traduire en termes de configuration électronique de la façon indiquée ci-dessus. Les séries d'éléments normaux sont caractérisées par le remplissage progressif des orbitales s et p les plus externes; les éléments de transition par le remplissage des orbitales d; les lanthanides et les actinides par le remplissage des orbitales f. La règle de base est celle de l'énergie minimale : dans l'état fondamental les électrons se placent, suivant certaines règles de sélection, dans les orbitales d'énergies les plus basses. Les petites anomalies que l'on observe sont dues à des facteurs d'importance secondaire et n'altèrent en aucune manière le sens de cette interprétation.

de ce fait, découle la remarquable similitude de comportement chimique des deux éléments.

Nous pouvons énoncer une règle générale : les propriétés chimiques d'un élément, dépendent essentiellement de sa configuration électronique externe c'est-à-dire du nombre d'électrons présents dans ce que l'on appelle la couche de valence. On distingue ainsi : le groupe des gaz rares — néon, argon, krypton, xénon, radon — éléments doués d'une exceptionnelle stabilité, avec une configuration électronique externe en  $ns^2, np^6$  (seul le premier des gaz rares, l'hélium, a une configuration en  $1s^2$ , car dans la couche 1, les orbitales  $p$  n'existent pas); ou bien le groupe des métaux alcalins — lithium, sodium, potassium, rubidium, césium — dont la configuration en  $ns^1$ , possède un électron de plus que celle du gaz rare le plus voisin; ou encore celui des halogènes — fluor, chlore, brome, iode — avec une configuration en  $ns^2, np^5$ . Les métaux de transition — par exemple le scandium, le titane, le vanadium, le chrome, le manganèse, le fer, le cobalt, le nickel, le cuivre et le zinc — sont caractérisés par le remplissage progressif des orbitales  $d$  (jusqu'à un maximum de 10 électrons) et les lanthanides par le remplissage des orbitales  $f$  (jusqu'à 14 électrons).

La configuration électronique des éléments reproduite dans le tableau III peut être utilement confrontée avec le système périodique antérieur (voir la fig. 12) : la correspondance entre les propriétés chimiques et la structure électronique est parfaite et totale. La découverte de cette relation constitue un des résultats les plus importants de l'histoire de la science moderne.

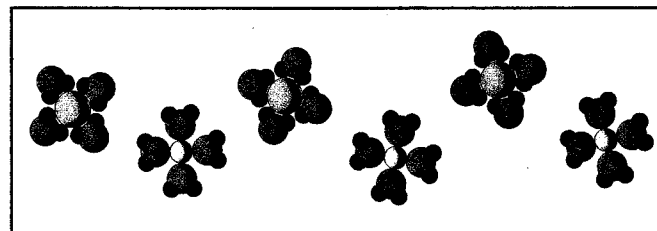
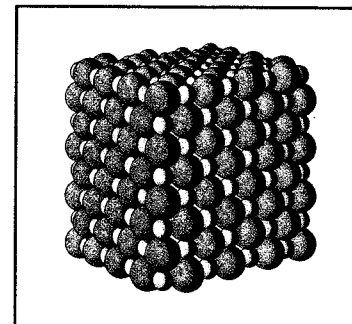
### La valence chimique : phénomène électronique

Avant même que la structure de l'atome ne soit formulée de la façon esquissée ci-dessus, les chimistes avaient très nettement deviné la nature électrique — ou électronique — de la liaison chimique. Que l'eau soit dissociée en ses composants tels que l'hydrogène et l'oxygène, sous l'action d'un courant électrique ou que dans une pile, l'électricité soit directement produite par une réaction chimique, en étaient les indices les plus probants. En se basant sur un modèle atomique non quantifié, comme le fameux système planétaire formé par un noyau et ses électrons, on était arrivé dans les premières décennies de ce siècle à une explication satisfaisante, à bien des égards, de la liaison chimique, explication dont le point culminant fut la théorie de Lewis et Langmuir.

En premier lieu, on précisa l'existence de deux types fondamentaux de liaison chimique, les liaisons ionique et covalente. La liaison ionique se rencontre dans de nombreux sels à l'état solide, le sel de cuisine  $\text{NaCl}$  en est le représentant le plus caractéristique.

Dans le système périodique, le chlore et le sodium se trouvent respectivement aussitôt avant et aussitôt après un gaz rare, élément que nous savons doué d'une configuration électronique particulièrement stable. De sorte qu'un processus faisant perdre au sodium l'électron en excès au profit de l'atome de

Fig. 18. — La structure d'un cristal de sel marin,  $\text{NaCl}$  ou chlorure de sodium, est caractérisée par l'alternance des ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$ . Les ions sont maintenus les uns à côté des autres par des forces électrostatiques. Quand le chlorure de sodium est dissous dans l'eau, les molécules de celle-ci solvant les ions de sorte que les interactions entre les charges opposées diminuent fortement.



chlore, apparaît très vraisemblable. Dans une telle éventualité, les deux éléments prennent la configuration d'un gaz rare mais alors, l'égalité entre les charges positives du noyau et celles négatives des électrons disparaît : l'atome de sodium se charge positivement et se transforme en un ion positif ou cation  $\text{Na}^+$ , pendant que le chlore devient un ion négatif ou anion  $\text{Cl}^-$ .

A l'état cristallin, les ions s'attirent électrostatiquement à cause de leurs charges opposées, en formant un ensemble très stable; toutefois, en présence d'eau, le sel se dissout et les deux ions sont libres de se déplacer dans toutes les directions. L'affaiblissement et la disparition, en solution, de la liaison ionique est un exemple typique de l'action de l'eau, dont les molécules s'associent aux deux ions pour en disperser la charge sur une masse et un volume bien plus grands (fig. 18).

La liaison covalente fut et reste encore, beaucoup plus difficile à interpréter. Cette liaison s'établit par exemple entre atomes identiques et se rencontre dans la plupart des composés chimiques organiques ou inorganiques. Une solution fut proposée en 1916 par Lewis : la liaison covalente pouvait être interprétée comme le partage d'une paire d'électrons entre deux atomes. Par exemple, deux atomes de chlore qui possèdent 7 électrons sur leur couche de valence, peuvent mettre en commun un électron chacun, prenant simultanément la configuration électronique d'un gaz rare tout en conservant leur neutralité électrique (fig. 19). Les liaisons covalentes ont aussi la possibilité de s'établir entre des atomes différents, ou même, en partageant deux ou

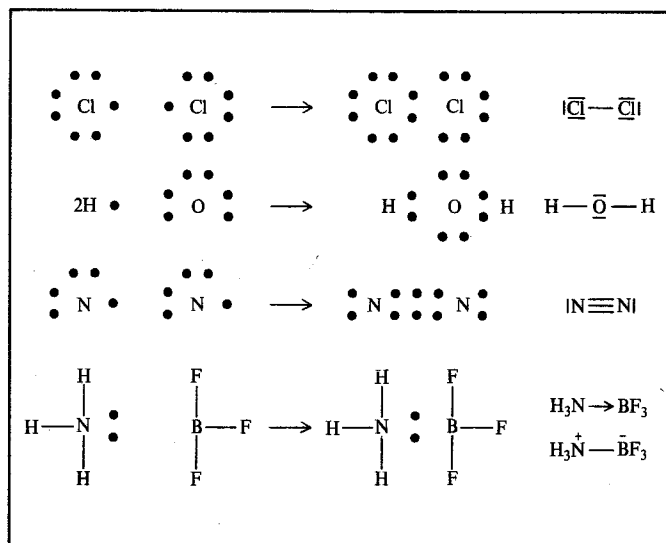


Fig. 19. — Quelques exemples de molécules covalentes d'après la théorie de Lewis et Langmuir. Pour faciliter la compréhension, on a représenté différemment les électrons appartenant aux divers atomes. A droite, sont indiquées les formules symboliques les plus usuelles : chaque trait correspondant à deux électrons. La liaison covalente est formée par une ou plusieurs paires d'électrons mises en commun par les deux atomes (on voit les molécules de chlore  $\text{Cl}_2$ , d'eau  $\text{H}_2\text{O}$  et d'azote  $\text{N}_2$ ). Dans le composé d'addition entre l'ammoniac et le trifluorure de bore, la liaison est de type datif car les deux électrons proviennent l'un et l'autre de l'atome d'azote. La liaison dative est représentée par une flèche ou bien par un trait et les signes + et — respectivement placés sur l'atome donneur et sur l'atome accepteur.

trois paires d'électrons au lieu d'une, il est possible d'obtenir respectivement une liaison double et triple à la place d'une liaison simple.

Un type particulier de liaison covalente est constitué par la liaison de coordination ou liaison dative, dans laquelle la paire électronique partagée provient entièrement d'un seul atome particulièrement riche en électrons. Dans ce cas, il se superpose souvent à la liaison covalente un phénomène électrostatique, dû à la dissymétrie des charges électriques à l'intérieur de la molécule : l'atome qui donne les électrons se charge en partie positivement et l'atome qui les reçoit négativement. C'est pour cette raison que l'on parle aussi de liaison semi-polaire.

D'après la théorie de Lewis-Langmuir, le facteur qui gouverne les déplacements des électrons dans les liaisons ioniques et covalentes, est la tendance à former des arrangements électroniques particulièrement stables, c'est-à-dire à prendre la configuration électronique des gaz rares ( $ns^2, np^6$ ). Une formulation de ce fait, est connue sous le nom de règle de l'octet, qui pendant de nombreuses années fut considérée comme indiscutable et sans exception : chaque atome atteint sa stabilité maximale quand il possède huit électrons

sur sa couche de valence. Bien qu'elle ait, aujourd'hui, perdu ce caractère absolu, la règle de l'octet a permis de rationaliser une grande partie de la chimie structurale, comme celle des éléments légers (jusqu'au fluor) et pratiquement toute la chimie organique.

Un des grands mérites de la théorie de Lewis-Langmuir est d'avoir maintenu le symbolisme déjà en usage en ce qui concernait les liaisons (un trait pour les liaisons simples, deux pour les doubles et ainsi de suite) tout en lui donnant un contenu physique (chaque trait correspondant à deux électrons). Pour compléter ces formules et les rendre plus conformes à la réalité qu'elles prétendent représenter, il est encore nécessaire de mettre en évidence les doublets libres ou paires d'électrons de la couche de valence que chaque atome ne met pas en commun avec les autres (fig. 19) et qui ont un rôle très important quant à la forme et à la réactivité de la molécule.

De nos jours, à l'aide de ces conventions, nous écrivons couramment et avec une approximation plus que suffisante à de nombreux égards, les formules des composés chimiques. Par rapport à il y a une quarantaine d'années, nous les interprétons cependant d'une manière plus critique, fonction de ce qu'entre temps nous a appris la théorie quantomécanique de la valence.

### L'interprétation quantomécanique

Une molécule est un agrégat d'atomes placés à des distances si faibles qu'ils réagissent violemment entre eux. Une façon rigoureuse de décrire ce système, analogue à celle utilisée précédemment pour les atomes, consiste à trouver les solutions de l'équation d'onde de tous les électrons présents dans la molécule ou en d'autres termes à dessiner la carte de la densité électronique autour de tous les atomes. Un problème de ce genre n'est pas soluble exactement, même avec les plus puissants calculateurs existant au monde. L'équation de Schrödinger a été résolue avec exactitude uniquement pour l'atome d'hydrogène; déjà pour les atomes lourds il est nécessaire d'introduire des hypothèses simplificatrices. Cette nécessité se fait d'autant plus sentir que lorsqu'à la place de simples atomes, on veut étudier des molécules polyatomiques.

En raison de ces difficultés, on a proposé différents modèles plus ou moins complexes qui permettent un calcul approximatif et la prévision de certaines propriétés des molécules à partir d'un nombre déterminé de données connues avec suffisamment de certitude.

Citons : le modèle électrostatique qui permet de prévoir de façon simple la géométrie de nombreux composés, la méthode des liens de valence basée sur les concepts d'hybridation et de résonance et qui est très utilisée en chimie organique, la théorie du champ des ligands développée en particulier pour expliquer le comportement stéréochimique, magnétique et spectroscopique des composés de coordination contenant des métaux de transition, enfin plus complète et plus générale, la méthode des orbitales moléculaires. Le choix de l'une ou l'autre de ces méthodes dépend du type de problème, du degré

d'approximation que l'on veut atteindre et également du temps et des possibilités mathématiques et financières disponibles. Le coût d'un calcul assez complet sur une structure moléculaire a été en effet récemment évalué aux environs de 5 à 10 millions de livres.

Nous n'entrerons évidemment pas dans les détails de ces procédés, qui ne sont, par ailleurs, compréhensibles que pour un cercle limité de spécialistes. Nous chercherons au contraire une description non systématique, prenant çà et là une idée à Pauling, une autre à Mulliken, en maintenant le plus possible le contact avec le symbolisme déjà connu.

Même dans son traitement quantomécanique, la liaison chimique est interprétée, du moins en première approximation, comme la mise en commun d'une paire d'électrons entre deux atomes : le problème consiste alors à décrire le mouvement, la position ou mieux la probabilité de présence des électrons en chaque point de l'espace. Quand deux noyaux atomiques sont très voisins, on peut raisonnablement penser que leur nuage électronique est fortement perturbé surtout en ce qui concerne les couches les plus externes : la forme et les dimensions des orbitales changeront en particulier pour celles dirigées vers le noyau voisin. Avec la formation d'une liaison, les électrons qui gravitaient auparavant seulement autour d'un noyau, subissent aussi l'attraction de l'autre et leur mouvement se déforme jusqu'à rejoindre et englober le second noyau. La nouvelle orbitale qui décrit le comportement de l'électron est appelée orbitale moléculaire.

Considérons le cas le plus simple, celui de la molécule d'hydrogène  $H_2$ . Chaque atome possède dans son état fondamental (non excité) la configuration électronique  $1s^1$ , l'électron tournant autour du noyau avec une symétrie sphérique. Si nous approchons les deux noyaux jusqu'à une distance égale à celle de la liaison, on peut, avec les méthodes quantomécaniques, écrire une fonction d'onde (ou orbitale) qui tienne compte des interactions des électrons avec

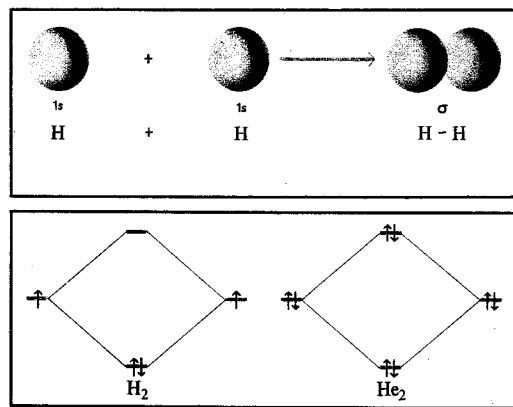


Fig. 20. — En haut : combinaison de deux orbitales  $s$  et formation d'une liaison  $\sigma$ . La densité électronique maximale est située dans le volume commun aux deux atomes. En bas : Niveaux énergétiques des orbitales moléculaires. L'orbitale d'énergie minimale (en bas) s'appelle orbitale de liaison, l'autre, orbitale d'antiliason. Les électrons se disposent avec des spins antiparallèles, dans les diverses orbitales à partir des niveaux énergétiques les plus bas. A gauche, diagramme énergétique d'une molécule d'hydrogène  $H_2$ , et à droite, celui d'une hypothétique molécule d'hélium  $He_2$ .

les deux noyaux : en première approximation, la nouvelle orbitale est la somme ou encore la superposition des deux orbitales atomiques  $1s$ , mais son énergie est bien inférieure à celle des deux orbitales séparées. En plus de cette orbitale, la théorie en prévoit une seconde possédant une énergie plus forte : en effet, le nombre des orbitales moléculaires doit être égal à celui des orbitales atomiques à partir desquelles elles ont été formées. D'après le principe de Pauli, on sait que chaque orbitale peut contenir deux électrons avec des spins antiparallèles : dans la molécule  $H_2$ , les deux électrons présents peuvent être placés dans l'orbitale d'énergie minimale (fig. 20). La molécule d'hydrogène a, en conséquence, une énergie inférieure à celle des atomes séparés et cette augmentation de stabilité correspond précisément à l'énergie de la liaison chimique. La présence de deux électrons dans une orbitale moléculaire de basse énergie (orbitale de liaison) est la traduction quantomécanique du doublet partagé de la théorie de Lewis.

Une hypothétique molécule diatomique d'hélium  $He_2$ , aurait un diagramme d'orbitales moléculaires assez semblable, d'un point de vue qualitatif, à celui de l'hydrogène. Dans ce cas cependant, il y aurait quatre électrons à placer : deux iraient dans l'orbitale de liaison et deux dans celle de plus haute énergie encore appelée orbitale d'antiliason. La comparaison entre l'énergie de la molécule  $He_2$  et celle des deux atomes d'hélium séparés, montre qu'il n'y a, dans la molécule, aucune stabilisation : c'est pourquoi,  $He_2$  n'existe pas en concentrations appréciables. Cette prévision est en plein accord avec le fait expérimental bien connu que l'hélium et les autres gaz rares sont monoatomiques, à la différence de l'hydrogène, de l'oxygène, de l'azote et de la plupart des autres éléments gazeux non métalliques.

La force d'une liaison chimique est d'autant plus grande que la superposition des orbitales atomiques qui concourent à sa formation est importante. Ce principe nous sera particulièrement utile dans la mesure où notre but est surtout de comprendre comment les molécules prennent certaines formes dans l'espace. Pour des raisons de géométrie, une molécule triatomique est toujours plane avec les noyaux de ses trois atomes situés aux sommets d'un triangle dont la forme, d'après un des cas célèbres d'égalité étudié sur les bancs de l'école, est déterminée par la connaissance de deux côtés et d'un angle.

Quelle est alors l'angle le plus favorable correspondant à la stabilité maximale de la molécule ? En fonction de ce que nous venons de dire, l'angle doit être égal ou très voisin de celui existant entre les orbitales : le recouvrement maximal et, en conséquence, la stabilité maximale s'obtient en effet quand la direction de la liaison coïncide avec celle de l'expansion maximale de l'orbitale.

La molécule d'eau  $H_2O$ , ou mieux encore celle d'hydrogène sulfuré  $H_2S$  constitue un exemple simple (fig. 21). L'atome de soufre a la configuration électronique  $Ne, 3s^2, 3p^4$ , il possède donc une orbitale  $3p$  complètement remplie et les deux autres avec un seul électron. La combinaison des deux orbitales non saturées avec celles également non saturées de l'hydrogène

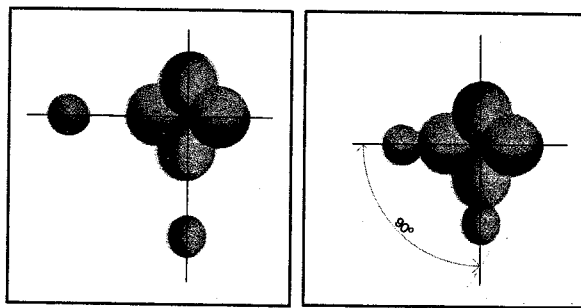
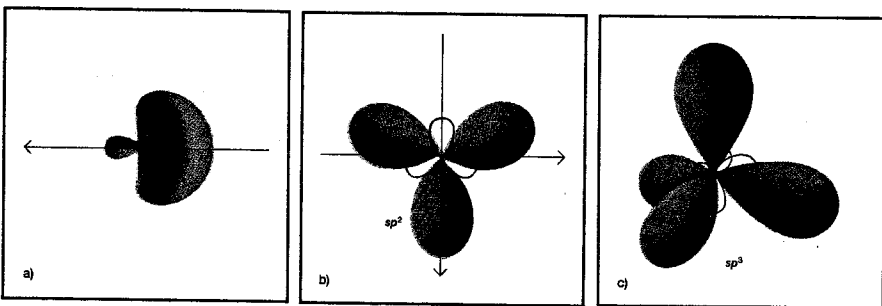


Fig. 21. — Combinaison de deux orbitales  $3p$  du soufre et de l'orbitale  $1s$  de deux atomes d'hydrogène. Les orbitales  $p$  sont orthogonales entre elles; il s'ensuit que l'angle entre les liaisons dans l'hydrogène sulfuré doit également être voisin de  $90^\circ$ .

Fig. 22. — Les orbitales hybrides ont une forme à deux lobes dont l'un est plus grand que l'autre (a). Les deux orbitales hybrides  $sp$  ont une expansion maximale dans des directions opposées (angle de  $180^\circ$ ), les trois orbitales  $sp^2$  sont disposées dans un plan à  $120^\circ$  les unes des autres (b), les quatre orbitales  $sp^3$  ont une disposition tétraédrique (c).



entraîne la formation de deux liaisons S-H dirigées selon les directions d'expansion maximale des orbitales  $p$  du soufre. Mais comme nous l'avons dit page 36, celles-ci sont orientées suivant des axes de coordonnées cartésiennes, elles forment donc entre elles un angle droit; or l'angle entre les deux valences dans l'hydrogène sulfuré est d'environ  $93^\circ$ , valeur très voisine de celle prévue. Pour l'eau, la concordance est bien moins bonne (l'angle expérimental étant de  $104^\circ 5'$ ); nous tenterons de donner, dans les lignes qui suivent, une explication de cette anomalie.

Notre interprétation des molécules tri- et polyatomiques est certainement d'un niveau très élémentaire; nous avons en effet identifié les liaisons chimiques avec la présence de paires d'électrons dans certaines orbitales diatomiques et non dans les véritables orbitales moléculaires qui contiennent tous les atomes présents dans la molécule. Cette approximation est cependant légitime et très largement utilisée car elle permet une étude plus rapide et plus simple de structures moléculaires très compliquées. Dans ce type d'interprétation, le procédé de l'hybridation des orbitales a une notable importance.

Comme nous l'avons déjà signalé à propos de l'eau : comment peut-on expliquer l'augmentation de l'angle de valence de  $90^\circ$  à  $104^\circ 5'$ ? Et plus encore : comment expliquer la tétravalence et la disposition tétraédrique des

liaisons du carbone qui sont les deux principes sur lesquelles on a construit la chimie organique ?

La formation de quatre liaisons égales, en ce qui concerne l'atome de carbone, peut s'interpréter si on considère, à la place des orbitales  $s$  et  $p$  (différentes entre elles), des orbitales identiques obtenues à partir des précédentes au moyen de procédés mathématiques (rappelons que les orbitales sont de pures expressions mathématiques). En combinant convenablement une orbitale  $s$  et trois orbitales  $p$ , on obtient quatre orbitales hybrides  $sp^3$  rigoureusement orientées de façon tétraédrique (fig. 22). Les liaisons du carbone peuvent ensuite s'expliquer d'une manière analogue à celle utilisée précédemment pour l'hydrogène sulfuré en substituant toutefois les orbitales hybrides  $sp^3$  aux orbitales pures  $s$  et  $p$ . La molécule de méthane  $\text{CH}_4$  contient quatre liaisons C—H dont les électrons sont situés dans des orbitales de liaison du type  $sp^3-s$ , le tétrachlorure de carbone  $\text{CCl}_4$  possède quant à lui, des orbitales de liaison  $sp^3-p$ .

Suivant le nombre et le type des orbitales de départ, nous pouvons avoir différentes sortes d'orbitales hybrides avec des dispositions géométriques diverses. Par exemple, dans le trifluorure de bore  $\text{BF}_3$  les électrons de liaison sont placés dans des orbitales  $sp^2-p$ , les trois orbitales hybrides  $sp^2$  du bore étant orientées dans un plan à  $120^\circ$  les unes des autres. Dans le chlorure de béryllium  $\text{BeCl}_2$  gazeux, le béryllium a une hybridation  $sp$ , les deux liaisons sont colinéaires et ont des directions opposées (angle de valence de  $180^\circ$ ).

Toutes les liaisons que nous avons décrites jusqu'à présent et dans lesquelles les électrons sont placés dans des orbitales binucléaires du type  $s-s$ ,  $s-p$ ,  $sp^3-p$ , etc., sont appelées liaisons  $\sigma$  : elles présentent comme caractéristique essentielle, une densité électronique maximale le long de la droite qui joint les noyaux atomiques. Mais il existe un second type de liaison covalente,

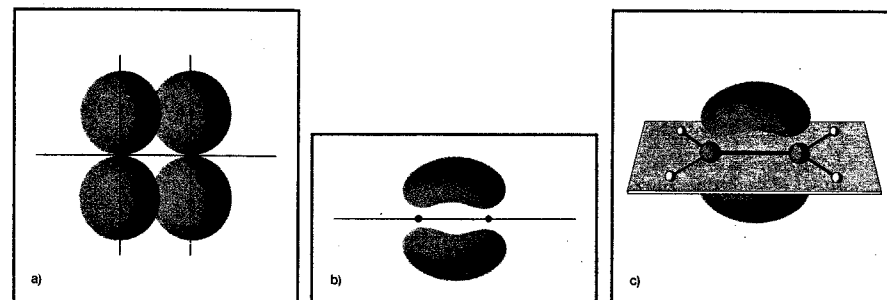


Fig. 23. — En a) recouvrement latéral de deux orbitales  $p$ , parallèles entre elles, pour former une orbitale de liaison de type  $\pi$ . En b), densité électronique dans une liaison  $\pi$  : à la différence des liaisons  $\sigma$ , le maximum de densité n'est pas compris entre les deux atomes. En c), structure de l'éthylène. Le squelette des liaisons  $\sigma$  est représenté par des lignes, alors que le nuage électronique appartient seulement à la liaison  $\pi$ .

que l'on appelle liaison  $\pi$ , dans laquelle la densité électronique maximale est située hors de cette droite. La liaison  $\pi$  a pour origine le rapprochement latéral de deux orbitales  $p$  parallèles; elle existe dans les composés non saturés conjointement avec une liaison  $\sigma$ . L'examen de la structure de l'éthylène va nous permettre d'en préciser les propriétés (fig. 23).

L'éthylène,  $C_2H_4$ , a la formule de structure  $CH_2 = CH_2$ , il possède donc une double liaison entre les deux atomes de carbone. Essayons d'abord de voir le squelette de cette molécule, imposé par les liaisons  $\sigma$ : les deux atomes de carbone ont une hybridation  $sp^2$  et ils établissent cinq liaisons au total (quatre avec les hydrogènes et une entre eux) dont les angles font  $120^\circ$ . Chaque atome de carbone possède, en outre, une orbitale  $p$ , avec un électron non partagé: si l'on fixe rigidement les six atomes dans un même plan, les deux orbitales deviennent parallèles et se trouvent dans des conditions favorables à la formation d'une orbitale de liaison  $\pi$  où l'on peut placer les deux électrons. La probabilité de trouver les électrons est maximale au-dessus et au-dessous du plan de la molécule.

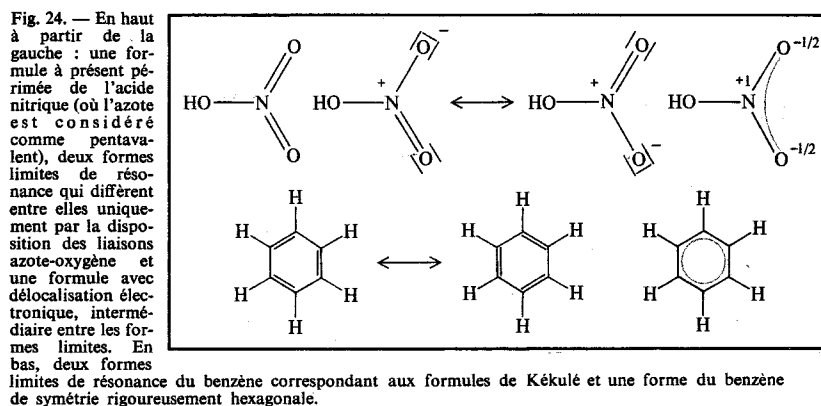
La structure de l'acétylène,  $CH \equiv CH$ , peut aussi être interprétée de manière analogue. Le carbone a une hybridation  $sp$  et les liaisons entre C et H et entre C et C sont colinéaires; les orbitales  $p_y$  et  $p_z$  qui contiennent un électron chacune se combinent avec celles de l'atome voisin pour former deux liaisons  $\pi$  qui avec la liaison  $\sigma$  constituent la très caractéristique triple liaison acétylénique.

Cette interprétation de la structure des composés non saturés rend fort bien compte des propriétés chimiques, stériques et spectroscopiques de telles substances. Nous devons pourtant préciser que ce n'est pas l'unique modèle possible et même que des procédés très différents peuvent conduire à des résultats essentiellement identiques.

### La délocalisation des électrons et la résonance

Les composés non saturés sont abondamment répandus aussi bien en chimie organique qu'inorganique. Il ne s'agit pas toujours de doubles liaisons carbone-carbone comme celles que nous venons de voir, mais de liaisons entre carbone et oxygène, entre oxygène et azote et entre bien d'autres éléments encore. Leur interprétation ne s'éloigne pas beaucoup de celle discutée précédemment. L'acétone par exemple, solvant très utilisé, possède une double liaison  $C = O$ : à cause de la différence d'électronégativité entre les deux atomes (l'oxygène étant le plus électronégatif, attire les électrons plus fortement que le carbone), le nuage électronique n'est pas disposé de façon symétrique par rapport aux deux atomes mais il est davantage déplacé vers l'oxygène. De là, provient la réactivité particulière du groupement  $C = O$  qui caractérise de nombreuses classes de composés (cétone, aldéhydes, acides, esters, etc.).

Il existe cependant d'autres catégories de composés pour lesquelles tout ce que nous avons dit est encore insuffisant. L'acide nitrique, un des réactifs



chimiques les plus agressifs que l'on connaisse, en est un des représentants les plus typiques. Sa formule brute est  $HNO_3$ ; dans la théorie classique, l'azote central, ayant une liaison simple avec le groupement OH et deux doubles liaisons avec les deux autres atomes d'oxygène, est pentavalent (fig. 24). D'un point de vue électronique, ceci nécessiterait la présence de dix électrons dans la couche de valence de l'atome d'azote, en contradiction avec la règle de l'octet qui, dans le cas de l'azote, est entièrement valable. Selon Lewis, l'acide nitrique doit être formulé avec une seule double liaison  $N = O$  et avec une liaison semi-polaire entre l'azote et l'autre oxygène. On respecte ainsi la règle de l'octet, mais on introduit une distinction arbitraire entre les deux atomes d'oxygène qui, en réalité, sont au contraire absolument équivalents. Pour résoudre des cas de ce genre, Pauling introduisit vers 1930 l'idée des structures résonnantes. Pour l'acide nitrique, par exemple, on peut écrire deux formules de Lewis, égales entre elles à l'exception de la disposition des liaisons entre l'azote et l'oxygène, cependant aucune d'elles ne représente l'état réel de la molécule. On dit alors que la molécule résonne entre les deux formes limites ou même que c'est un hybride de résonance entre les deux formes. Quelle est la signification physique du terme hybride de résonance? Cela ne veut aucunement dire qu'il y a 50 molécules d'un type et 50 de l'autre, ni même que la molécule possédant pendant un certain temps la première structure se transforme ensuite dans l'autre, mais simplement que la structure de chaque molécule est intermédiaire entre celles-ci: il n'y a pas d'alternance d'une simple et d'une double liaison, les électrons  $\pi$  sont distribués ou délocalisés sur les deux liaisons, leur conférant seulement un caractère partiel de liaison multiple. Selon une expression qui a eu un grand succès, un hybride de résonance peut être comparé à un mulet qui, bien que dérivant du cheval et de l'âne, n'est cependant ni moitié cheval ni moitié âne, mais constitue une espèce zoologique en soi.

Un cas célèbre d'application de la théorie de la résonance est illustré par le benzène (fig. 24). La structure de ce composé cyclique avait été identifiée par Kékulé : on peut considérer le benzène comme formé d'un anneau à six atomes dans lequel les atomes de carbone sont liés entre eux alternativement par une simple puis une double liaison. Quelque soit sa vraisemblance, cette structure n'explique pas diverses caractéristiques du benzène telles que la symétrie hexagonale, le nombre restreint des isomères et la grande stabilité du composé. En particulier, un système de doubles liaisons alternées, encore appelées conjuguées, devrait avoir une très forte réactivité alors que le benzène possède une relative difficulté à réagir. Dans ce cas aussi, nous devons considérer les deux formules de Kékulé possibles comme les formes limites de résonance et dire que l'état réel de la molécule est intermédiaire entre celles-ci : les liaisons C—C ont toutes la même longueur, comprise entre celle caractéristique des liaisons simples et celle des liaisons doubles, et la répartition des électrons est homogène sur toutes les liaisons. De plus, l'énergie réelle de la molécule est très inférieure à celle que l'on peut calculer pour les formes limites (environ 40 000 calories par mole) ce qui permet d'expliquer la stabilité du benzène et son inertie chimique.

Le grand succès rencontré par la théorie de la résonance dans ces trente dernières années est dû à la grande simplicité du procédé utilisé et au fait qu'elle n'a pas modifié le symbolisme chimique en usage. Avec son aide, on a résolu sans difficulté particulière, au besoin sur un plan uniquement qualitatif ou semi quantitatif, un grand nombre de problèmes structuraux très importants.

Mais, en raison de la nécessité toujours plus impérieuse d'avoir un traitement quantitatif, la faveur des chimistes théoriciens s'est reportée sur la méthode des orbitales moléculaires qui aborde ces problèmes de façon totalement différente. Avec l'avènement des calculateurs électroniques, les difficultés mathématiques qui avaient fait obstacle à son développement, furent en grande partie surmontées. C'est véritablement cet aspect et en conséquence la possibilité de calculer les grandeurs moléculaires, qui fait de la méthode des orbitales moléculaires l'instrument théorique le plus précis pour l'étude des structures chimiques. La récente récompense internationale attribuée à Robert S. Mulliken (prix Nobel 1966), un des savants ayant le plus contribué à sa création, en est une démonstration significative.

Il reste, toutefois, à Linus Pauling et à son école un grand mérite : celui d'avoir habitué des générations entières de chimistes à considérer les formules traditionnelles d'une façon plus critique et plus approfondie. La signification de la formule classique de l'acide nitrique ou du benzène s'est, de nos jours, totalement transformée, sans pourtant subir aucune modification de son aspect formel. Dorénavant, il nous suffira donc de représenter le benzène avec une seule des formules de Kékulé, car nous en connaissons clairement la signification.

### La géométrie des molécules

Cette longue digression sur les théories modernes de la liaison chimique fournit quelques éléments pour une meilleure compréhension des phénomènes stéréochimiques. Nous avons examiné la molécule de méthane et nous avons donné une interprétation électronique de sa structure tétraédrique. Dans cette optique, on peut se demander s'il est possible de prévoir la forme des autres molécules organiques et inorganiques ou d'expliquer la structure moléculaire de l'eau, de l'ammoniac et ainsi de suite.

La forme d'une molécule est déterminée en premier lieu par le nombre des électrons présents dans la couche de valence de chaque atome (et surtout de l'atome central) ou, de manière équivalente, par le nombre de liaisons  $\sigma$  et de doublets libres existant sur chaque atome. Rappelons deux cas déjà traités : le chlorure de béryllium gazeux  $\text{BeCl}_2$  a une structure linéaire (angle de valence de  $180^\circ$ ), l'eau  $\text{H}_2\text{O}$ , au contraire, possède une structure triangulaire (angle de valence  $104,5^\circ$ ). La différence essentielle entre les deux structures est précisément due à la présence sur l'oxygène de deux doublets électroniques non partagés qui imposent un angle beaucoup plus petit.

Pour interpréter ces faits, nous pouvons choisir un modèle électrostatique simple. Le problème qui nous intéresse peut alors s'exprimer de cette façon : comment disposer en équilibre stable sur une sphère des charges électriques de même signe ? Les dispositions possibles dépendent du nombre des charges : si les charges sont au nombre de deux, elles seront diamétralement opposées, trois charges seront au contraire disposées sur un cercle équatorial à  $120^\circ$  les unes des autres et quatre, aux sommets d'un tétraèdre. Dans le cas de cinq charges, la configuration la plus stable correspondra à une bipyramide à base triangulaire alors que six charges se disposeront octaédriquement (fig. 25).

On peut observer que les configurations obtenues par la méthode électrostatique correspondent à des orbitales hybrides particulières : on aboutit aux mêmes résultats en utilisant aussi la méthode des liens de valence et en construisant une série d'orbitales équivalentes ou presque équivalentes entre elles dont chacune peut donner lieu à une liaison  $\sigma$  ou au moins être occupée

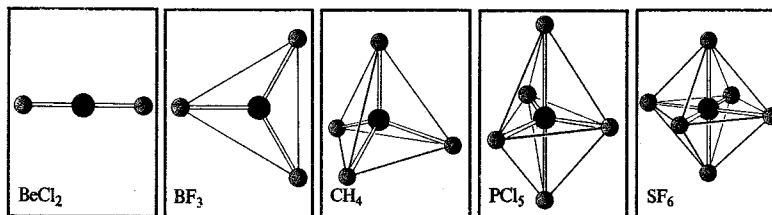


Fig. 25. — Quand l'atome central d'une molécule est entouré par deux, trois, quatre, cinq ou six atomes et qu'il ne possède pas de doublets électroniques libres, la forme de la molécule est respectivement linéaire, triangulaire, tétraédrique, bipyramidale à base triangulaire et octaédrique, à moins de déformations résultant de la nature différente des atomes.

par deux électrons. Les orbitales les plus communes, quand on passe de deux à six paires d'électrons, sont respectivement :  $sp$ ,  $sp^2$ ,  $sp^3$ ,  $sp^3d$  et  $sp^3d^2$ . Les configurations électroniques et les hybridations que nous venons d'énumérer sont valables pour les éléments qui ne sont pas de transition; pour ceux-ci, il faudrait également prendre en considération une structure carrée (hybridation  $dsp^2$ ), mais le phénomène est plus complexe et doit généralement être abordé avec d'autres méthodes.

Les trois premières formes d'hybridation ( $sp$ ,  $sp^2$  et  $sp^3$ ) sont les seules possibles pour les éléments de la première courte période, pour lesquels la règle de l'octet est valable; à partir du sodium il est en effet possible de combiner plus de quatre paires d'électrons de sorte que des hybridations plus complexes entrent en jeu. Dans le pentachlorure de phosphore  $PCl_5$ , le phosphore possède cinq liaisons et prend en conséquence la configuration d'une bipyramide trigonale. L'hexafluorure de soufre  $SF_6$  (un gaz aux propriétés très étranges dont l'inertie chimique est totale et qui, pour ses caractéristiques diélectriques, est utilisé dans les interrupteurs à haute tension) a une structure octaédrique avec douze électrons autour de l'atome de soufre (hybridation  $sp^3d^2$ ).

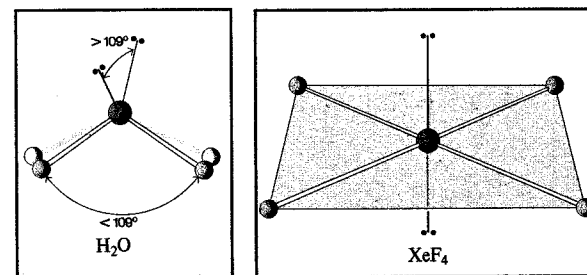
La présence de doublets électroniques non partagés prend une grande importance dans la détermination des structures moléculaires. Le doublet libre, bien qu'occupant une des orbitales, a un volume négligeable de sorte que la géométrie de la molécule évolue, par exemple, d'une forme tétraédrique vers celle d'une pyramide triangulaire (s'il y a un seul doublet comme dans l'ammoniac) ou vers celle d'un triangle (s'il y en a deux comme dans l'eau). En second lieu, la forte répulsion qu'exercent les doublets sur les charges voisines soit sur les autres doublets soit sur les liaisons, peut occasionner des déformations géométriques des configurations prévues en première approximation. On doit attribuer à ce dernier fait la structure moléculaire particulière de l'eau.

Nous avons déjà vu, au cours d'une première interprétation, que l'angle des valences dans l'eau devrait être de  $90^\circ$ . Selon les modèles discutés ci-dessus, il devrait être, au contraire, de  $109,5^\circ$  c'est-à-dire égal à celui d'une structure tétraédrique. En fait, autour de l'oxygène, il y a huit électrons : deux doublets libres et deux liaisons  $\sigma$ . La présence des deux doublets avec une charge très proche du noyau réduit l'espace disponible pour les liaisons dont l'angle diminue jusqu'à une position d'équilibre de  $104,5^\circ$  (fig. 26).

On pourrait multiplier les exemples et constater la validité quasi générale de cette méthode. Nous nous arrêterons cependant sur un seul problème qui dans ces toutes dernières années a eu un grand retentissement. En 1962, pour la première fois, on réussit à préparer un composé des gaz rares, l'hexafluoroplatinate de xénon. Les chimistes avaient toujours vanté la remarquable stabilité électronique de ces gaz nobles et voici le scandale : même ceux-ci pouvaient être corrompus. A une époque de révision critique comme la nôtre, ce fait montre combien nos jugements et nos prévisions sont relatifs.

Aujourd'hui, nous connaissons une longue liste de composés du xénon, oxydes, fluorures, doués d'une réactivité exceptionnelle; quelle est leur justification d'un

Fig. 26. — S'il existe deux doublets électroniques libres, ceux-ci tendent à s'éloigner l'un de l'autre. Dans la molécule d'eau, ce fait entraîne une déformation de l'angle de valence qui diminue d'environ  $5^\circ$  par rapport à la valeur prévue. Dans le tétrafluorure de xénon, un composé des gaz rares, les doublets d'électrons se placent aux sommets opposés d'un octaèdre.



point de vue électronique ? Nous avons à plusieurs reprises dit que la règle de l'octet n'est pas une règle absolue; en conséquence, il est possible d'avoir d'autres configurations électroniques stables, différentes de celles des gaz rares. Si ceci est vrai pour le soufre par exemple, on ne voit pas pourquoi il ne pourrait en être de même pour le xénon. Or précisément, l'hexafluorure de soufre constitue un modèle utile pour la structure d'un des plus importants composés des gaz rares, le tétrafluorure de xénon,  $XeF_4$ . Ce composé possède sur sa couche périphérique 36 électrons : 8 d'entre eux sont utilisés dans les liaisons  $\sigma$ Xe—F, 24 autres sont disposés autour des atomes de fluor (suivant la règle de l'octet) et les 4 autres peuvent être placés autour du xénon sous forme de deux doublets. Quatre liaisons et deux doublets conduisent à une disposition de charges octaédriques en tout point semblable à celle de  $SF_6$ ; mais à cause de la répulsion qu'ils exercent entre eux, les doublets préfèrent se mettre en des positions diamétralement opposées (fig. 26) : on avait ainsi prévu pour  $XeF_4$  une structure carrée plane qui fut ensuite pleinement confirmée par l'analyse cristallographique.

Nous avons commencé ce chapitre avec le nom de Mendeleev : à cette époque, les gaz rares n'étaient pas encore connus et leur existence ne pouvait même pas être prévue. Aujourd'hui, nous savons avec certitude qu'ils ne sont pas chimiquement inertes, comme on le pensait, et nous en connaissons de nombreuses combinaisons. L'histoire de la science moderne nous a enseigné à voir dans chacune de ses connaissances un moment d'un développement presque continu. Nous avons parlé de l'atome de Bohr, de la règle de l'octet, de la résonance, des orbitales moléculaires : beaucoup de ces paroles appartiennent déjà au passé. Aujourd'hui, la théorie quantomécanique apparaît comme la meilleure tentative d'interprétation de la réalité atomique et moléculaire. Mais qu'en adviendra-t-il face aux critiques et aux problèmes de demain ?



### 3 La forme des molécules

Il est bien connu que la chimie peut être divisée en deux grandes parties : la chimie inorganique et la chimie organique, cette dernière étant constituée en première approximation par les dérivés du carbone. La signification actuelle de ces qualificatifs d'organique et d'inorganique, est fort éloignée du sens étymologique et de leurs attributions du début du siècle dernier, lorsque la chimie cherchait à se donner un aspect systématique. Cette distinction fut introduite par Berzelius en 1807 et se basait sur le critère vitaliste suivant : les composés dérivés des organismes vivants se différenciaient ou mieux devaient se différencier radicalement de ceux du monde minéral et on invoquait pour leur formation, l'intervention d'une force vitale que l'on ne pouvait reproduire en laboratoire. Vice versa, on croyait que la synthèse des composés inorganiques était entièrement du domaine du chimiste qui utilisait, dans ses préparations, des produits et des forces inanimées reproductibles à son gré.

Un dualisme de ce type eut une vie brève, un peu plus de vingt ans, jusqu'à ce que Friedrich Wöhler, grâce à une expérience célèbre, synthétisa en laboratoire, à partir de produits minéraux, un composé organique appelé urée qui est l'un des plus importants produits du métabolisme animal. L'hypothèse de la force vitale éliminée, la distinction entre chimie organique et inorganique demeura toutefois, non sans raison, étant donnée la différence de propriété et de structure entre les dérivés du carbone et les autres composés. Les premiers sont des liquides ou des solides aisément fusibles, bons combustibles, ne résistant pas à de fortes variations de température ; ils sont souvent peu solubles dans l'eau, mais solubles dans des solvants « organiques » tels que l'alcool, l'éther ou l'essence. De plus, en ce qui concerne la structure, ils sont constitués par des chaînes ou des anneaux formés d'atomes de carbone liés entre eux. C'est dans ce dernier fait que l'on reconnaît la différence fondamentale entre les deux séries de composés ; c'est aussi de lui que dépend le nombre énorme de composés organiques que l'on connaît.

Que ce critère soit fondamentalement valable, nous nous garderons bien de le nier ; cependant il faut préciser que les choses sont, en fait, plus complexes. Avec le progrès des connaissances en chimie inorganique, on s'est aperçu que d'autres éléments, comme le silicium (Si), ou couples d'éléments, comme le bore et l'azote (B, N), peuvent aussi donner des chaînes et des anneaux de type « organique » : on parle aujourd'hui, dans le domaine de la science-fiction, d'une hypothétique vie extraterrestre basée sur le silicium ou encore — de manière plus réaliste — d'une chimie aromatique des boranes, composés formés à partir du bore et de l'hydrogène. En réalité, la chimie est une science unitaire et sa

TABLEAU IV - PHÉNOMÈNES D'ISOMÉRIE  
DANS LES CHAINES HYDROCARBONÉES\*

C <sub>4</sub> H <sub>10</sub>	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -butane
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{—CH—CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	isobutane
C <sub>5</sub> H <sub>12</sub>	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -pentane
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{—CH—CH}_2\text{—CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	isopentane (méthyl-2 butane)
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3\text{—C—CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	néopentane (diméthyl-2,2 propane)
*Comme exemple d'isomérisation structurale, nous reproduisons les formules des deux hydrocarbures saturés non cycliques à quatre atomes de carbone (le butane <i>normal</i> et l' <i>isobutane</i> ) et celles des trois isomères à cinq atomes (le pentane <i>normal</i> , l' <i>isopentane</i> et le néopentane).		

division en deux parties est une commodité avec les avantages et les limitations liés à toute convention.

Après ces généralités, cherchons à aborder par paliers successifs un problème d'une grande importance : comment une molécule et en particulier une molécule organique est-elle faite ? Quelle relation existe-t-il entre la formule que nous écrivons et la structure du composé ?

#### L'isomérisation ou la multiplicité des structures

Nous avons maintes fois signalé que dans la plupart de ses composés, le carbone est tétravalent c'est-à-dire qu'il est capable de s'unir à quatre atomes. Examinons la plus simple des séries de composés organiques, celle des hydrocarbures saturés non cycliques (Tab. IV). Dans le méthane (CH<sub>4</sub>), l'atome de carbone est lié à quatre atomes d'hydrogène, dans l'éthane (CH<sub>3</sub>—CH<sub>3</sub>) chaque atome de carbone est uni à trois hydrogènes et à un autre carbone, dans le propane CH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub> l'atome central est lié à deux hydrogènes et à deux atomes

de carbone. Dans les composés de structure plus complexe, on peut avoir également des atomes liés à un seul atome d'hydrogène et à trois atomes de carbone mais aussi des atomes liés à quatre atomes de carbone.

Le passage d'un composé à son suivant immédiat, ou *homologue*, par exemple le passage d'un composé avec deux atomes de carbone à un avec trois, se réalise, d'un point de vue formel, en substituant un atome d'hydrogène par un groupement  $-\text{CH}_3$  (ou méthyle). Et puisque cette substitution peut être effectuée, en principe, avec un atome d'hydrogène quelconque et dans toutes les directions possibles, le nombre de composés possédant la même formule brute, c'est-à-dire le même nombre d'atomes de carbone et d'hydrogène, croît de façon considérable avec l'augmentation du nombre des atomes : en effet, on ne doit pas oublier qu'à chaque structure particulière correspond un composé chimique avec une individualité bien déterminée. C'est ainsi qu'il existe 2 hydrocarbures saturés à quatre atomes de carbone (butanes), 3 à cinq atomes (pentanes), 5 hexanes, 9 heptanes et jusqu'à 75 décane ( $\text{C}_{10}$ ); plus de 360 000 hydrocarbures sont même possibles avec vingt atomes de carbone et plus de 4 milliards avec la formule  $\text{C}_{30}\text{H}_{62}$ .

L'introduction dans les molécules d'autres atomes en plus du carbone et de l'hydrogène, augmente le nombre des isomères, c'est-à-dire des composés de même formule brute mais de structure différente. Il existe un seul propane, mais deux alcools propyliques distincts, l'alcool primaire ou *normal*  $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$  et l'alcool secondaire ou *iso*  $\text{CH}_3-\text{CHOH}-\text{CH}_3$ , possédant des propriétés nettement dissemblables. Cependant la même formule brute caractérise aussi un autre composé doué d'une structure et d'une réactivité totalement différentes : le méthyl éthyl éther  $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ . L'atome d'oxygène est ici inséré dans la même chaîne principale et n'est plus lié à un atome d'hydrogène ; les caractéristiques légèrement acides des deux alcools propyliques (le mot acide étant pris en chimie dans le sens large du terme, assez éloigné même du sens conventionnel) n'existent plus dans l'éther, qui possède au contraire un caractère principalement basique (c'est-à-dire l'opposé d'acide). Bien plus, alors que les deux alcools ont une volatilité relativement faible (leur point d'ébullition étant situé entre 80 et 100 degrés) et une odeur nettement alcoolique, l'éther méthyléthylique a une action narcotique semblable à celle de l'éther ordinaire (éther diéthylique ou éther sulfurique) et ne peut être conservé à l'état liquide que dans des bonbonnes ou des bouteilles sous pression comme le gaz liquéfié des cuisinières de campagne. Les alcools et les éthers constituent des exemples typiques d'isomérisie structurale alors que le cas précédent de l'alcool primaire et de l'alcool secondaire illustre davantage l'isomérisie de position. Nous verrons ultérieurement qu'il existe d'autres types d'isomérisie venant compléter et compliquer cette description.

Environ trois quarts des recherches actuelles en chimie organique concernent les composés contenant dans leur structure des suites d'atomes en forme d'anneau. La possibilité de formation de composés cycliques multiplie, par la suite,

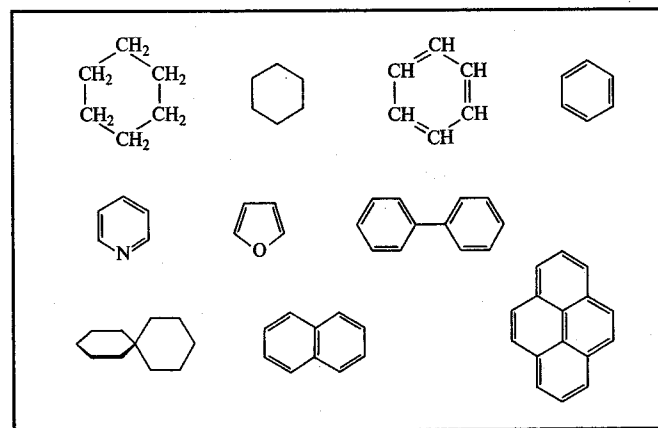


Fig. 27. — Formules de structure de quelques composés cycliques. Très souvent, dans la représentation graphique on omet les atomes de carbone appartenant au cycle. A partir d'en haut et à gauche sont reproduites : deux formules du cyclohexane et du benzène, la formule de la pyridine et celle du furanne; suivent les formules de quelques composés polycycliques : le diphenyle et le spiro-undécane-3,5 encore appelé spirobicyclohexane, la naptaline et le pyrène.

le nombre des dérivés du carbone (fig. 27). Il existe des composés homocycliques ou hétérocycliques selon que l'anneau est uniquement formé d'atomes de carbone ou qu'il possède aussi d'autres atomes (azote, oxygène, soufre, phosphore, bore, etc.). Suivant le nombre de cycles présents dans la molécule, on distingue entre composés monocycliques et polycycliques, ces derniers pouvant être de type spiranique ou bien contenir des cycles accolés, condensés ou pontés.

L'écriture de ces formules impose de respecter certaines nécessités de cohérence et d'harmonisation avec les structures représentées. Pendant longtemps, le symbolisme chimique ne fut seulement qu'un pâle reflet de la réalité ; encore rudimentaire, il ne se préoccupa que des données essentielles de la structure, c'est-à-dire de la présence des liaisons chimiques entre certains atomes. Inévitablement, de nombreux résultats sur la réactivité et même de multiples caractéristiques structurales ne trouvaient pas d'explication suffisante ou restaient encore cachés (fig. 28).

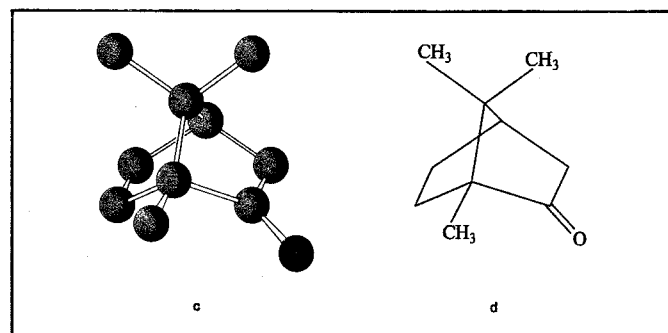
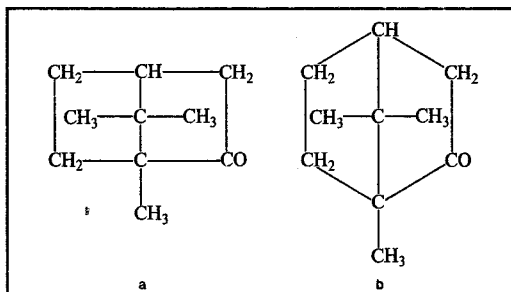
Cette situation évolua sous l'impulsion d'exigences théoriques plus grandes et de techniques expérimentales nouvelles ; aujourd'hui, il existe plusieurs façons d'écrire — et même de lire — les formules : le problème important est celui d'établir le degré de connaissance qu'il faut atteindre dans chaque cas particulier et par rapport auquel on doit travailler. La connaissance exacte de la structure et, par conséquent, de la forme des molécules apparaît d'autant plus nécessaire que l'on entre davantage dans les détails et que l'on cherche à mieux justifier la différence de comportement de substances semblables entre elles.

### Les divers types de stéréo-isomérisation

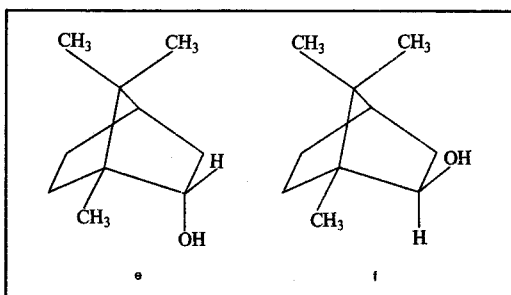
Les données essentielles d'une structure moléculaire sont les coordonnées atomiques. Considérons un système de trois axes cartésiens  $o, x, y, z$  ou n'importe quel autre référentiel, la position d'un atome sera définie par certaines valeurs de  $x, y$  et  $z$ , exactement comme la position d'un aéroplane ou d'un satellite est définie par la longitude, la latitude et l'altitude de vol.

Il y a désormais cinquante ans que nous avons le moyen expérimental de déterminer les coordonnées atomiques par la diffraction des rayons X, mais

Fig. 28. — Les anciennes formules du camphre (en haut) donnent une idée peu correcte de sa structure réelle (c). La formule (d) en est au contraire une transcription graphique assez satisfaisante qui met en évidence la non-planéité du squelette moléculaire et la possibilité d'isomérisation pour les dérivés du camphre.



En bas à gauche, le bornéol (e), à droite, l'iso-bornéol (f); ces deux alcools obtenus par réduction du camphre sont deux isomères spatiaux du type *endo-exo*: l'hydroxyle est placé soit à l'intérieur soit à l'extérieur, par rapport au cycle de base, et possède une réactivité notablement différente.



les difficultés de calcul impliquées par l'utilisation de cette technique ont pratiquement empêché, pendant longtemps, son application à des problèmes chimiques complexes. C'est seulement au cours de ces dernières années avec la diffusion des calculateurs électroniques ultra-rapides que la diffraction des rayons X a pu pleinement exprimer la valeur et l'importance qu'elle avait toujours possédés à l'état potentiel.

Cependant, la connaissance des coordonnées atomiques n'a jamais intéressé les chimistes, excepté les spécialistes de la recherche cristallographique : pour valoriser ces données, il convient de les traduire en langage courant, ce qui, pour le chimiste, revient à parler de la présence ou non d'une liaison entre deux atomes, ou mieux encore, des longueurs de liaison, des angles entre les liaisons et des angles de rotation autour des liaisons.

L'accord général existant entre les résultats obtenus à partir des rayons X et les hypothèses basées sur des évidences de caractère chimique, nous permet de dire avec certitude qu'il s'est établi une liaison entre deux atomes lorsque leur distance est comprise entre certaines valeurs limites déterminées expérimentalement. Par exemple, il existe une liaison entre deux atomes de carbone s'ils ne sont pas distants de plus de 2,0 Å (1 Å ou angström =  $10^{-8}$  cm). Mais nous pouvons encore préciser davantage : les distances comprises entre 1,45 et 1,55 Å indiquent généralement la présence d'une liaison simple C—C, celles comprises entre 1,30 et 1,40 Å sont compatibles avec l'existence d'une double liaison C = C, alors que les distances inférieures à 1,30 Å doivent être attribuées à une liaison triple C  $\equiv$  C.

Les résultats sur les longueurs des liaisons sont accompagnés et confirmés, également, par les valeurs des angles de valence. Comme nous l'avons déjà dit dans le précédent chapitre, il existe, au moins en première approximation, une relation entre l'indice de coordination d'un atome et ses angles de valence. Pour une coordinence de quatre, correspondant à une hybridation  $sp^3$ , l'angle théorique de valence est de  $109^\circ 28'$ ; pour une coordinence de trois (hybridation  $sp^2$ ) l'angle est de  $120^\circ$ , alors que pour une coordinence de deux ( $sp$ ) l'angle théorique est de  $180^\circ$ . Quelques cas particuliers mis à part, ces règles sont vérifiées avec une approximation de plus ou moins 5 à 7 degrés. Une structure hexagonale plane et régulière, formée par des atomes de carbone placés à une distance de 1,39 Å l'un de l'autre, correspond au benzène  $C_6H_6$ , qui est l'hydrocarbure à la base de la chimie aromatique. Si en plus de cet hexagone, les rayons X (ou la diffraction des électrons) révèlent la présence de deux autres atomes, par exemple des atomes de chlore, placés à environ 1,6 Å des atomes de carbone et à environ 3 Å l'un de l'autre, le composé est identifié comme étant l'*ortho*-dichlorobenzène (ou isomère 1,2); si les atomes sont à une distance de 5 Å, le composé est le *méta*-dichlorobenzène (ou isomère 1,3), si au contraire la distance est encore plus grande (environ 6 Å), le composé examiné est le *para*-dichlorobenzène (ou isomère 1,4) (fig. 29).

Nous sommes encore dans le domaine de l'isomérisation de position mais un simple pas nous sépare d'un premier exemple de stéréo-isomérisation ou isomérisation spatiale.

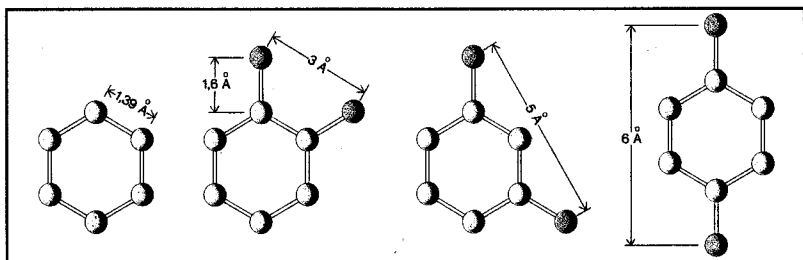


Fig. 29. — Modèles du benzène, de l'1,2 ou *ortho*-dichlorobenzène, de l'1,3 ou *méta*-dichlorobenzène et de l'1,4 ou *para*-dichlorobenzène. On a indiqué les distances interatomiques les plus significatives entre les atomes de carbone dans le benzène et entre les atomes de chlore dans les dérivés chlorés.

Considérons les trois isomères différents du dichloroéthylène (fig. 30) : le premier d'entre eux a ses deux atomes de chlore liés au même atome de carbone (le dichloro-1,1 éthylène), les deux autres bien que dissemblables ont le même nom, le dichloro-1,2 éthylène, et possèdent la même formule schématique  $\text{CHCl} = \text{CHCl}$ .

La différence entre ces deux composés consiste uniquement dans la position diverse des deux atomes de chlore par rapport au squelette de la molécule : dans le premier, les deux atomes sont situés d'un même côté par rapport à la double liaison, dans le second ils se trouvent de part et d'autre de cette double liaison. On dit alors que le premier est un stéréo-isomère *cis* et le second, un composé *trans* : l'existence d'une isomérisation de ce type dépend de la rigidité de la double liaison que l'on peut considérer comme formée d'une liaison  $\sigma$  et d'une liaison  $\pi$ . La rotation d'un des deux atomes de carbone autour de la liaison centrale transformerait les deux isomères l'un dans l'autre, mais ceci n'est seulement possible que si l'on rompt la liaison  $\pi$  : un tel processus est notablement endothermique (c'est-à-dire qu'il demande beaucoup d'énergie) et à la température ambiante il est extrêmement lent. Les deux isomères sont en conséquence stables et peuvent être séparés.

La stabilité des isomères n'est cependant pas toujours aussi élevée : l'acide *cis*, *trans*-sorbique s'isomérisent assez facilement en acide *trans*, *trans*-sorbique plus stable; les deux butènes *cis* et *trans* se transforment l'un dans l'autre pour atteindre une composition d'équilibre en présence de certains catalyseurs, comme le palladium (fig. 30).

Ce type de stéréo-isomérisation, encore appelé isomérisation géométrique, n'est pas exclusif des composés contenant des doubles liaisons. Les composés cycliques en offrent un nouvel exemple. Il existe sept composés dont la formule répond à celle du diméthylcyclohexane (abstraction faite pour le moment de la présence d'antipodes optiques) : l'analyse structurale nous montre que l'on peut attribuer à l'un d'eux la structure du diméthyl-1,1 cyclohexane, à deux autres celle de l'isomère 1,2, à deux autres encore, celle de l'isomère 1,3 et

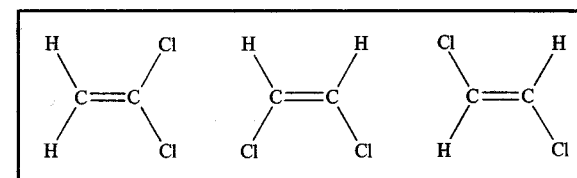
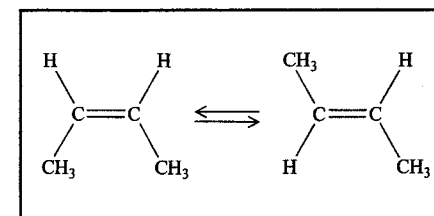
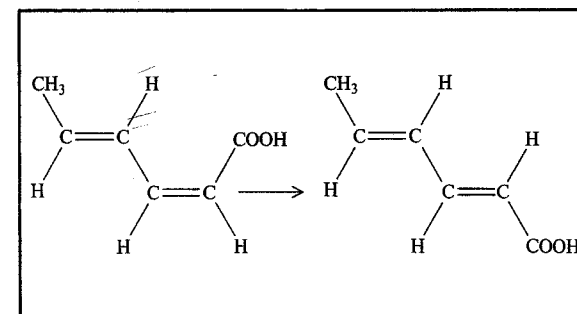


Fig. 30. — En haut : le premier composé se différencie structurellement des autres, alors que le second et le troisième sont stéréoisomères, c'est-à-dire qu'ils diffèrent entre eux uniquement en ce qui concerne la disposition des valences dans l'espace. L'isomérisation *cis-trans* existe aussi dans les composés avec deux doubles liaisons ou plus. Au centre, l'acide *cis*, *trans*-sorbique et l'acide *trans*, *trans*-sorbique. Les deux composés indiqués en bas, le *cis*- et le *trans*-butène-2, sont stables, mais dans certaines conditions, ils peuvent se convertir facilement l'un dans l'autre.



aux derniers, celle de l'isomère 1,4. Sans introduire de nouvelles complications dont nous reparlerons plus tard et en supposant que le cyclohexane ait un squelette plan, nous pouvons reconnaître dans un des composés de chaque groupe d'isomères une structure *cis*, et dans l'autre une structure *trans* (fig. 31). Un autre cas de stéréo-isomérisation dérive de la structure tétraédrique des atomes de carbone, structure qui, ainsi qu'on le sait, est à la base du phénomène de l'activité optique. Comme nous l'avons déjà mentionné, certains composés existent sous deux formes énantiomorphes qui sont entre elles comme les mains droite et gauche. Ces formes énantiomorphes sont isomères et ont toutes leurs propriétés égales excepté le signe de l'activité optique : on les définit comme isomères (ou énantiomères ou antipodes) droit et gauche et on les distingue à l'aide des signes (+) et (−) ou avec les lettres D et L ou bien R et S (pour la nomenclature voir l'Appendice II).

Tout composé à structure dissymétrique obtenu en laboratoire avec des méthodes conventionnelles est, en réalité, un mélange de deux antipodes. On doit tenir

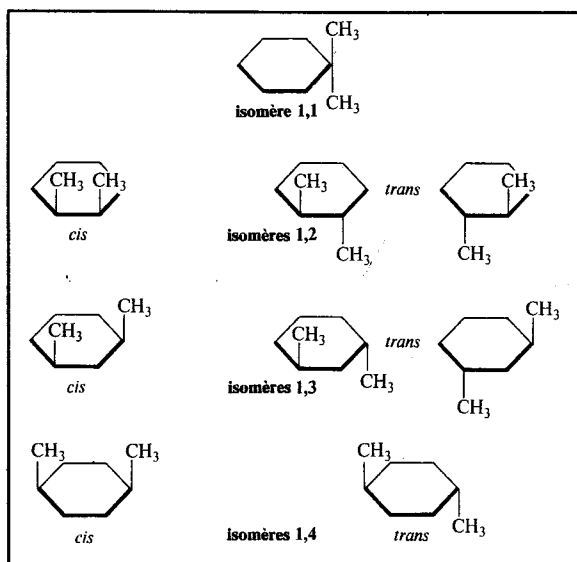


Fig. 31. — Les isomères possibles du diméthylcyclo-hexane sont au nombre de sept si l'on considère comme un composé unique tout couple d'antipodes (ceux du *trans*-diméthyl-1,2 et -1,3 cyclohexane) ou bien ils sont au nombre de neuf si l'on compte également les antipodes configurationnels. Pour déterminer le nombre des isomères, l'anneau du cyclohexane peut être considéré comme un hexagone plan.

compte de ce fait quand on considère le nombre d'isomères d'une structure donnée. C'est ainsi qu'à cause de la stéréo-isométrie optique, les isomères de l'heptane sont au nombre de 11 au lieu de 9 (voir page 58) car deux d'entre eux sont constitués de couples d'antipodes et ceux du diméthylcyclohexane passent de 7 à 9 car le *trans*-diméthyl-1,2 et -1,3 cyclohexane existent sous des formes énantiomorphes.

Si les centres de stéréo-isométrie dans une molécule (par exemple les atomes de carbone asymétriques) sont deux ou plus de deux, ceci donne lieu à une nouvelle possibilité, celle de la diastéro-isométrie dont nous avons déjà parlé dans le chapitre I et qui est liée à la diversité de l'ordre des combinaisons réalisables à partir de tels centres : par exemple, DDD, DDL, DLD, etc. En examinant bien la question, il n'existe aucune différence conceptuelle entre la diastéro-isométrie des acides tartriques et l'isométrie géométrique des *cis* et *trans*-butène-2; dans de nombreux ouvrages modernes, elles sont traitées sur le même plan.

### L'analyse conformationnelle

Dans les pages précédentes, nous avons fait un certain nombre de pas vers la détermination de la forme des molécules : nous avons vu qu'à une formule brute déterminée peuvent correspondre divers isomères de structure, de position, divers stéréo-isomères géométriques et optiques. Nous avons observé que la disposition des atomes dans une molécule peut être exprimée en termes de

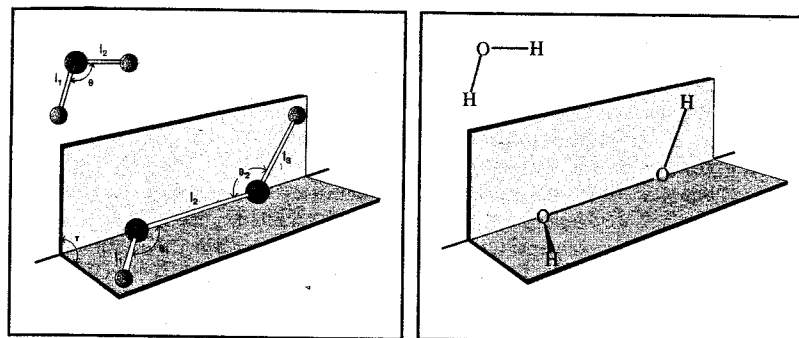


Fig. 32. — Paramètres géométriques dans un système de trois points et de quatre points non coplanaires. A droite, structure de l'eau  $H_2O$  et de l'eau oxygénée  $H_2O_2$ . Cette dernière représente la plus simple des molécules sur laquelle on puisse entreprendre une analyse conformationnelle. L'angle de rotation dans la conformation stable de l'eau oxygénée est voisin de  $90^\circ$ .

longueurs de liaison et d'angles de valence. Mais, en plus de ces grandeurs, nous avons cité un troisième paramètre structural dont l'influence sera discutée avec davantage de détails : la rotation autour des liaisons.

D'un point de vue géométrique, l'ensemble de trois points, dans notre cas, trois atomes, est complètement défini quand on connaît deux distances et un angle. Si maintenant on considère un ensemble de quatre points, la connaissance d'une nouvelle distance et d'un deuxième angle n'est plus suffisante pour déterminer de façon univoque leur disposition relative. En effet, c'est un résultat bien connu de géométrie élémentaire que quatre points ne sont pas nécessairement dans le même plan : un des moyens pour repérer leur position est de considérer l'angle formé par le plan contenant les trois premiers avec celui contenant les trois derniers (fig. 32). L'angle formé par les deux plans s'appelle un angle dièdre et sa valeur, ajoutée à celle de trois distances et de deux angles, définit exactement la géométrie du système.

La structure chimique la plus simple de ce type est celle de l'eau oxygénée,  $H_2O_2$ . Les quatre atomes ne sont ni alignés ni même coplanaires : la forme de cette molécule est déterminée par les deux distances  $H-O$  (égales entre elles), par la distance  $O-O$ , par les deux angles  $H-\hat{O}-O$  égaux entre eux et par un angle dièdre articulé le long de la liaison  $O-O$ . Angles de torsion ou de rotation autour des liaisons et angles dièdres sont des termes pratiquement synonymes.

Cette introduction géométrique nous conduit au cœur de l'analyse conformationnelle qui est l'aspect le plus subtil et le plus détaillé de la stéréochimie moderne. Pour rendre l'exposé plus simple, nous chercherons à utiliser les modèles moléculaires et les notations symboliques qui en sont dérivées. Les molécules peuvent, avec une certaine approximation, être représentées par des modèles mécaniques rigides ou presque, dans lesquels les atomes sont remplacés par des sphères de dimensions déterminées et les liaisons par des bâtonnets

de longueurs opportunes. Nous sommes, évidemment, en présence de représentations simplifiées; en fait, on sait que les atomes ne sont pas immobiles mais qu'ils vibrent autour de positions d'équilibre, de sorte que les angles de valence et les longueurs de liaison doivent être regardés comme des valeurs moyennes et non instantanées. On sait aussi que l'encombrement des atomes et des groupements atomiques ne peut se déterminer de façon rigoureuse et qu'en tout état de cause les atomes ne peuvent être considérés simplement comme des sphères rigides et indéformables. Même avec de telles limitations, l'usage des modèles se répand toujours davantage, en raison de la difficulté de représenter efficacement sur un plan les structures tridimensionnelles.

Deux types fondamentaux de modèles sont largement diffusés parmi les chimistes : ceux qui mettent en évidence le squelette de la molécule et ceux qui, au contraire, illustrent mieux la forme et les dimensions externes (fig. 33). Ils ont chacun leurs avantages et leurs défauts et sont en quelque sorte complémentaires l'un de l'autre. En ce qui nous concerne pour le moment, à savoir les fondements de l'analyse conformationnelle, les premiers sont sans aucun doute préférables.

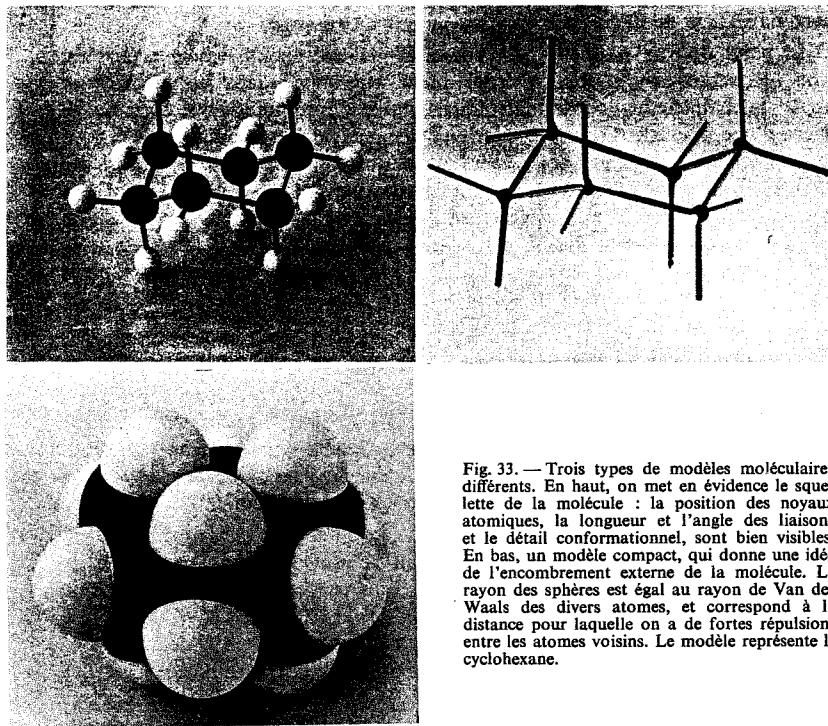


Fig. 33. — Trois types de modèles moléculaires différents. En haut, on met en évidence le squelette de la molécule : la position des noyaux atomiques, la longueur et l'angle des liaisons et le détail conformationnel, sont bien visibles. En bas, un modèle compact, qui donne une idée de l'encombrement externe de la molécule. Le rayon des sphères est égal au rayon de Van der Waals des divers atomes, et correspond à la distance pour laquelle on a de fortes répulsions entre les atomes voisins. Le modèle représente le cyclohexane.

Venons-en maintenant au problème de l'éthane, pierre angulaire de la stéréochimie moderne. La molécule d'éthane  $C_2H_6$  est formée de deux atomes de carbone liés respectivement, selon une disposition tétraédrique, à trois atomes d'hydrogène et à l'autre atome de carbone. Si pour un instant, nous considérons uniquement deux atomes d'hydrogène, un pour chaque carbone, on se ramène à une situation analogue à celle de l'eau oxygénée ; en effet, les quatre atomes H, C, C, H ne sont pas alignés et, pour définir leur position, il est nécessaire de connaître l'angle de rotation autour de la liaison C—C. Ceci d'un point de vue géométrique. Au contraire, d'un point de vue physique, on doit se demander si parler d'une position définie pour les atomes d'hydrogène, a un sens ou s'il n'est pas préférable de parler de libre rotation des deux groupements  $-CH_3$  l'un par rapport à l'autre.

Pour répondre correctement, il faut préciser une condition fondamentale : l'échelle des temps d'observation ou l'intervalle de temps pour lequel nous voulons la réponse. Dans le cas d'une durée relativement longue (par exemple le millièème de seconde), l'idée d'une toupie qui tourne rapidement peut être suffisante à bien des égards, mais si le temps d'observation descend à  $10^{-7}$ ,  $10^{-9}$  seconde (avec les méthodes de spectroscopie rotationnelle et vibrationnelle) l'hypothèse de la libre rotation est totalement inadéquate.

L'examen des propriétés spectroscopiques et thermodynamiques de l'éthane conduit à la conclusion que les deux groupements méthyles ne sont pas fixes, bien que ne tournant pas librement. L'importance de ce fait fut comprise dans les années 30 par diverses écoles, notamment celles de Kenneth S. Pitzer en Amérique et de San-Ichiro Mizushima au Japon. Dans sa rotation autour de la liaison centrale, la molécule rencontre des résistances comme une boule qui roule sur un terrain accidenté : on parlera alors de vallées et de montagnes ou mieux, de minimums et de maximums d'énergie et de barrières de rotation. Il a été possible d'établir que le maximum d'énergie coïncide avec la forme dans laquelle les atomes d'hydrogène sont superposés (angle de rotation de  $0^\circ$ ) et les minimums avec celle où ils sont décalés entre eux (angle de rotation de  $60^\circ$ ). L'identité des trois atomes d'hydrogène du groupement méthyle impose que la barrière se répète trois fois au cours d'une rotation complète (à  $120^\circ$ ,  $240^\circ$  et  $360^\circ$ ) de même que les minimums d'énergie (à  $60^\circ$ ,  $180^\circ$  et  $300^\circ$ ).

On a représenté dans la figure 34, les modèles moléculaires de l'éthane, deux types différents de projections planes et la courbe d'énergie potentielle. Toute forme que prend l'éthane par rotation autour de la liaison C—C s'appelle *conformation*; aux conformations d'énergie minimale, plus stables, on donne également le nom de *conformères*. Les conformations dont les atomes sont superposés (angle de rotation de  $120^\circ$ ,  $240^\circ$  ou  $360^\circ$ ) sont dites *éclipsées* (en anglais *eclipsed*) et celles dont les angles de rotation sont de  $60^\circ$ ,  $180^\circ$  ou  $300^\circ$ , *décalées* (en anglais *staggered*).

La hauteur de la barrière de potentiel a été estimée à 3 000 calories par mole, elle est assez petite pour qu'elle puisse être aisément franchie à la

température ambiante, mais suffisamment grande pour que ses effets soient sensibles sur le plan moléculaire. De façon imagée, absurde en apparence seulement, nous pouvons dire que si l'éthane était photographié pendant un temps de pose très bref, il apparaîtrait figé dans la conformation décalée, si au contraire la pose durait plus longtemps, il serait semblable à une toupie.

Le problème de l'éthane étant ainsi résolu, on peut se demander comment se comportent les molécules plus complexes. Le passage de l'éthane au propane  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_3$  ne nécessite aucune modification de la description que nous venons de faire : la conformation de basse énergie est du type décalé, seule

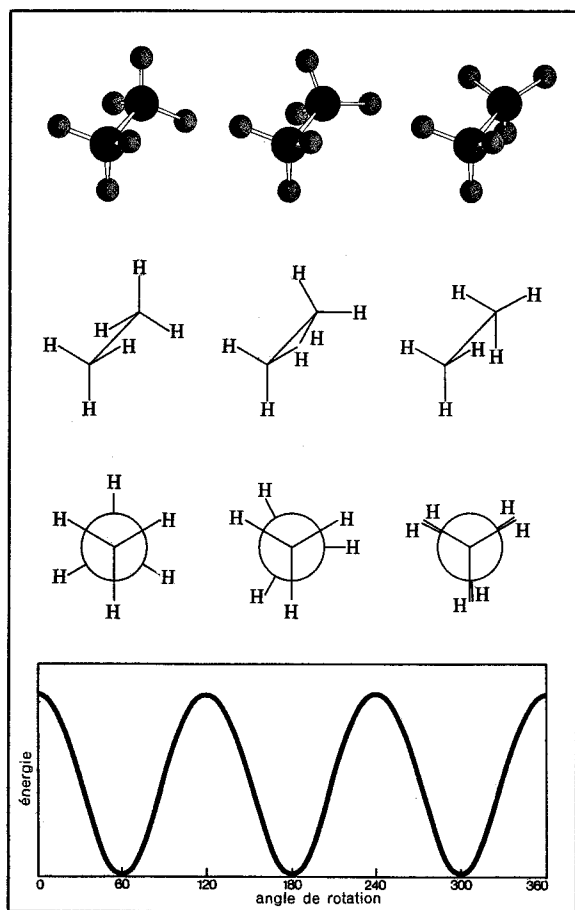


Fig. 34. — Modèle moléculaire, formule perspective et projection de Newman de trois conformères de la molécule d'éthane  $\text{CH}_3\text{—CH}_3$ . Les projections de Newman s'obtiennent en regardant la molécule suivant la liaison autour de laquelle s'effectue la rotation. On représente par un grand cercle l'atome qui est en dessous et par un point celui qui est au-dessus. Les trois valences restantes se disposent à  $120^\circ$  les unes des autres. A gauche, la conformation décalée ou *staggered* (avec des angles de rotation de  $60^\circ$ ,  $180^\circ$  ou  $300^\circ$ ), au centre, la conformation générale, à droite, la conformation éclipée ou *eclipsed* (avec des angles de rotation de  $120^\circ$ ,  $240^\circ$  et  $360^\circ$ ). En bas : allure de l'énergie potentielle de la molécule en fonction de l'angle de rotation. Les minimums d'énergie sont situés à  $60^\circ$ ,  $180^\circ$  et  $300^\circ$  et correspondent aux conformations décalées qui apparaissent donc les plus stables. La hauteur de la barrière de potentiel est d'environ 3 000 calories par mole.

la barrière est légèrement plus haute. Toutefois un fait nouveau surgit quand on considère le *n*-butane  $\text{C}_4\text{H}_{10}$ .

Si, au moyen de notre appareil ultra-rapide, nous réalisons cent photographies d'une molécule de butane (supposons que l'étude photographique se fasse à une température normale de  $25^\circ\text{C}$ ), nous ne trouverions plus, comme pour l'éthane, cent images identiques mais 70 seraient d'un type, 15 d'un autre et 15 d'un autre encore. Ceci signifie qu'il existe trois formes stables dans lesquelles la molécule de butane est susceptible d'exister pendant des intervalles de temps finis. Avec l'aide des modèles cherchons maintenant à identifier ces formes.

Le butane est constitué par une chaîne de quatre atomes de carbone  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_3$ ; on peut avoir une disposition qui ne soit pas plane, semblable à celle de l'eau oxygénée, non seulement en ce qui concerne les atomes d'hydrogène mais encore pour les atomes de carbone. Négligeons, pour simplifier, les atomes d'hydrogène et essayons de faire tourner la molécule autour de sa liaison centrale. Partant de la conformation où les atomes de carbone terminaux sont superposés, nous pouvons voir que l'énergie du système diminue (et qu'en conséquence la stabilité augmente) jusqu'à une rotation de  $60^\circ$ , puis elle augmente jusqu'à  $120^\circ$  pour redescendre à un minimum encore plus faible à  $180^\circ$ , elle croît ensuite de façon symétrique jusqu'à  $240^\circ$  pour redécroître en partie jusqu'à  $300^\circ$  et revenir enfin à sa valeur initiale après un tour complet (fig. 35). On obtient encore trois minimums et trois maximums mais qui ne sont pas tous égaux entre eux : la position la plus stable (celle figurant sur les 70 photographies) est la conformation à  $180^\circ$ , encore appelée *trans* ou plus correctement *anti*; bien que moins fréquentes que la première, il existe cependant deux positions stables à  $60^\circ$  et  $300^\circ$ . On peut aisément voir que ces deux conformations sont les images l'une de l'autre par rapport à un miroir plan; en conséquence, elles possèdent la même énergie et une égale probabilité d'existence (15 photographies pour chacune). On leur donne le nom de conformations *obliques* (en anglais *skew* ou *gauche*).

La figure 35 représente les formules perspectives et les projections de Newman des trois conformères et une courbe approximative de l'énergie potentielle en fonction de l'angle de rotation. La différence d'énergie entre la forme *anti* et les deux formes *obliques* est d'environ 800 calories par mole, à cette valeur correspond, à la température ambiante, des probabilités d'existence respectives dans le rapport voisin de 70 : 15 : 15.

#### Calcul de l'énergie de conformation et forme des molécules plus complexes

Avant de poursuivre l'examen d'autres molécules, on peut se demander quelles sont les causes physiques responsables de phénomènes tels que les barrières

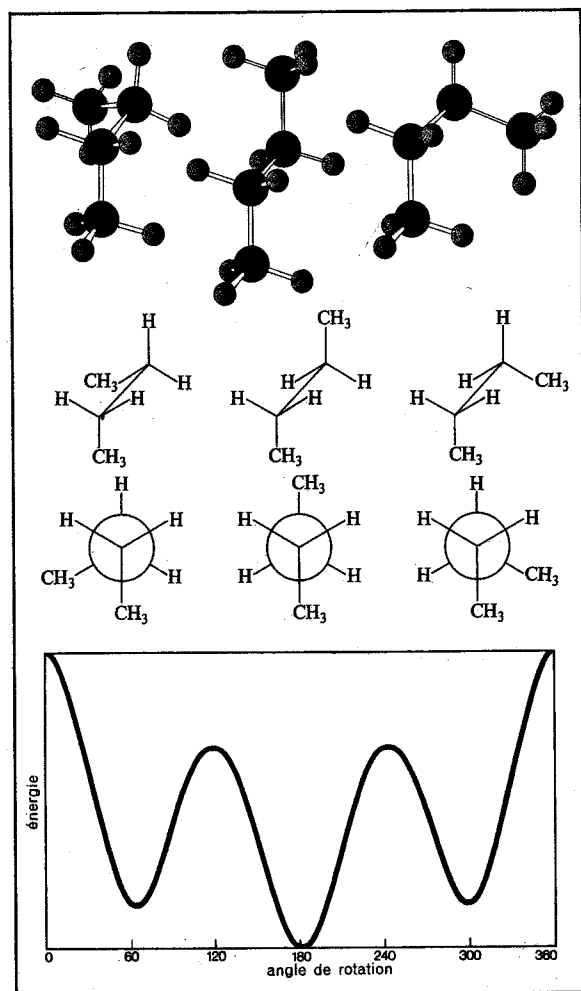


Fig. 35. — Modèle moléculaire, formule perspective et projection de Newman des trois conformères décalés du *normal*-butane  $C_4H_{10}$  : à gauche, une forme oblique à  $60^\circ$  (encore dite *gauche* ou *skew*), la forme *anti* (ou *trans*, à  $180^\circ$ ) et une seconde forme *oblique* (à  $300^\circ$ ), image spéculaire non superposable de la première. La forme la plus stable, comme on le déduit de la courbe d'énergie, est la forme *anti*, mais les formes *obliques* ont également une existence réelle (environ 30 % à la température ambiante) et leur présence est encore plus sensible à haute température.

de potentiel, les minimums d'énergie, etc. Nous devons malheureusement avouer notre ignorance : dans l'état actuel de la chimie, nous ne savons pas donner de réponse satisfaisante à ces problèmes. On ne sait rien ou presque rien sur l'origine des barrières, en particulier si elles sont dues à des facteurs électroniques ou bien à la répulsion des atomes entre eux. On sait également bien peu de chose sur les méthodes permettant de calculer

les énergies relatives des diverses conformations : c'est un domaine de la chimie où les théoriciens de différentes écoles discutent encore beaucoup. En effet, une solution rigoureusement logique, dérivant des mêmes principes quantomécaniques sur lesquels est basée toute la chimie structurale, n'est actuellement pas possible; on a donc cherché à résoudre le problème de manière approchée, peu satisfaisante sur le plan théorique mais plus productive en pratique.

Cette méthode est directement liée au modèle mécanique précédemment décrit, où les atomes sont représentés comme des sphères plus ou moins déformables et les liaisons comme des bâtonnets ou mieux comme des ressorts assez rigides. L'énergie de conformation est généralement décomposée en quatre termes. Le premier, est dû à la déformation des longueurs moyennes des liaisons et le second, aux distorsions des angles de valence par rapport aux valeurs normales. Le troisième, que nous avons discuté à propos de l'éthane (fig. 34), concerne l'énergie de torsion, encore nommée énergie de Pitzer, résultant de la présence de barrières de potentiel dans la rotation autour des liaisons. Le quatrième terme enfin, est lié aux interactions entre atomes voisins non directement unis entre eux et est souvent appelé énergie de Van der Waals. Il est possible d'illustrer l'origine de ce quatrième terme par un exemple de type mécanique. Considérons deux petites balles attachées à un fil, suspendues à un même support et en contact l'une de l'autre : étant dans des conditions d'équilibre, leur énergie est la plus petite compatible avec les liaisons du système. Si nous cherchons maintenant à comprimer les deux balles l'une contre l'autre, nous devons exercer un certain effort qui augmente le contenu d'énergie du système. Quand on supprime l'effort, les balles restituent l'énergie acquise et reviennent à leur position d'équilibre.

D'une manière analogue, quand deux noyaux atomiques, non directement liés entre eux, se trouvent à une distance relativement grande (supérieure à 4 ou 5 Å), ils s'attirent réciproquement même si ce n'est que très faiblement. Cependant, lorsque l'on dépasse une certaine distance d'équilibre caractéristique de chaque couple d'atomes, tout nouveau rapprochement demande une très forte augmentation d'énergie qui est inversement proportionnelle à la puissance douze de la distance séparant les noyaux. Pour un rapprochement de 0,5 à 1 Å au-delà des positions d'équilibre, l'énergie du système croît de façon prohibitive : si les atomes en question appartiennent à la même molécule et s'ils sont engagés dans trois ou plusieurs liaisons, ils chercheront, d'une façon ou d'une autre, à s'éloigner. Les conformations qui possèdent de fortes interactions de Van der Waals ne sont généralement pas stables : si la structure moléculaire le permet, les atomes tourneront autour des liaisons jusqu'à atteindre d'autres positions d'énergie moindre (fig. 36).

Parfois, deux facteurs énergétiques ou plus entrent en conflit direct. Un exemple typique, bien qu'encore peu connu, est celui de l'*iso*-octane (ou mieux du triméthyl-2,2,4 pentane), composé que tous les automobilistes apprè-



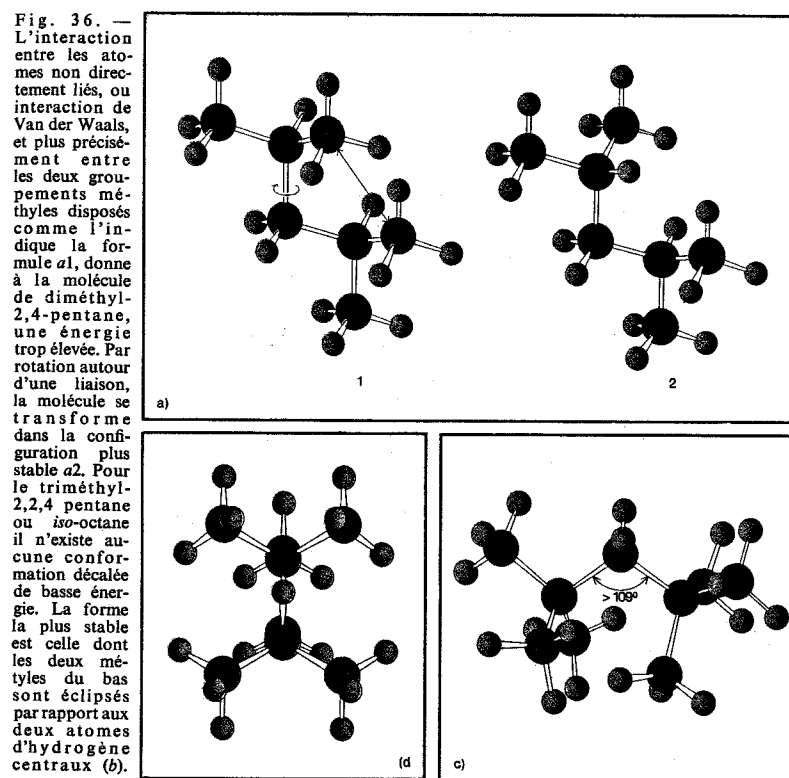
cient à juste titre (1). L'*iso*-octane est une molécule très ramifiée dont les conformations décalées comportent des distances interatomiques entre les hydrogènes des groupements méthyles trop faibles et par conséquent des énergies de Van der Waals très fortes. Au contraire, la conformation éclipsée (défavorisée en ce qui concerne l'énergie de Pitzer) permet un éloignement des atomes et constitue en réalité la conformation la plus stable. Entre l'énergie de Van der Waals et celle de Pitzer, c'est la première qui impose sa loi (fig. 36).

D'autres fois, la symétrie moléculaire ne permet pas l'existence de conformations de basse énergie et la molécule tend alors à répartir la répulsion entre les atomes en déformant les autres paramètres géométriques, en particulier, les angles de valence qui sont les éléments les plus flexibles et de moindre résistance (fig. 36). En règle générale, l'énergie calculée pour une molécule est d'autant plus faible et proche de la valeur réelle que l'on peut davantage répartir la déformation moléculaire en ses diverses composantes. Dans la détermination de la forme la plus stable, on réalise un compromis entre les différents facteurs, ce qui peut provoquer des écarts notables par rapport aux valeurs habituellement admises comme les plus probables. C'est sur ce point que de nombreuses considérations, faites à partir de modèles, rencontrent des difficultés. On doit toujours se souvenir que les modèles sont construits avec des valeurs moyennes et précisément, parce que ce sont des moyennes, elles ne coïncident pas nécessairement avec celles de cas particuliers.

Une dernière remarque concernera la présence simultanée de molécules de conformations différentes. A ce propos il faut brièvement rappeler les propriétés des divers états de la matière. L'état gazeux, l'état liquide et l'état solide se différencient essentiellement par l'existence d'une plus ou moins grande liberté de mouvement des molécules les unes par rapport aux autres. Elles sont rigidement liées dans les cristaux, libres de se déplacer dans un volume donné dans les liquides ou même dans tout l'espace disponible pour les gaz. Mais d'autres différences apparaissent également quant à la liberté de mouvement à l'intérieur des molécules. Dans les cristaux, la rotation autour des liaisons est en général interdite et les molécules se présentent sous la même forme qui coïncide d'ordinaire avec celle qui est la plus stable ou tout au plus, légèrement déformée sous l'action des molécules voisines. Au contraire, à l'état gazeux et à l'état liquide, il existe une grande mobilité et les molécules ont une énergie suffisante pour vaincre les barrières de rotation de sorte qu'elles peuvent prendre des formes diverses.

Rappelons le cas du butane : bien que la forme *anti* soit plus stable que la forme *oblique*, on trouve qu'à la température ambiante, un système com-

(1) L'*iso*-octane est en effet l'hydrocarbure qui sert, à établir l'échelle mesurant la valeur antidétonante d'une essence. Par définition, une essence d'indice d'octane 100 a un pouvoir antidétonant égal à celui de l'*iso*-octane, alors qu'un indice d'octane 80 correspond au pouvoir antidétonant d'un mélange de 80 parties d'*iso*-octane et de 20 parties de *n*-heptane.



Dans le tétraméthyl-2,2,4,4, pentane la présence d'un nouveau méthyle comprime la molécule de façon excessive : une opportune déformation de l'angle de valence permet aux deux atomes de carbone quaternaires de s'éloigner l'un de l'autre (c).

portant un grand nombre de molécules (un gramme de butane en contient 10 000 milliards de milliards) atteint sa stabilité maximale pour une composition moyenne de 70 molécules *anti* et 30 *obliques*.

Au zéro absolu ( $-273^{\circ}\text{C}$ ), le butane existe uniquement sous la forme *anti*, mais à une température supérieure, il s'établit dans le système un certain désordre qui croît avec l'augmentation de la température. Paradoxalement ce désordre, qui impose le passage d'un nombre déterminé de molécules de la forme *anti* à la forme *oblique* de plus grande énergie, diminue l'énergie libre du système et le rend plus stable.

### Le cyclohexane et les composés cycliques

Si les composés cycliques sont l'objet d'une grande partie des recherches chimiques actuelles, on peut bien dire que dans le domaine de l'analyse confor-

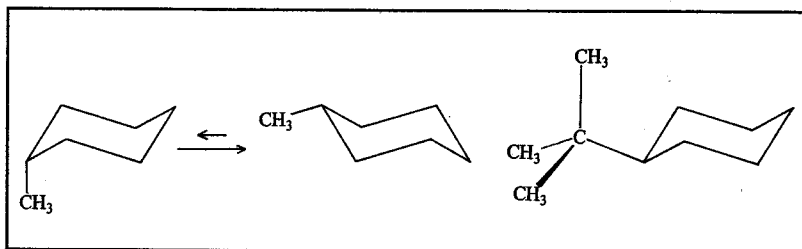
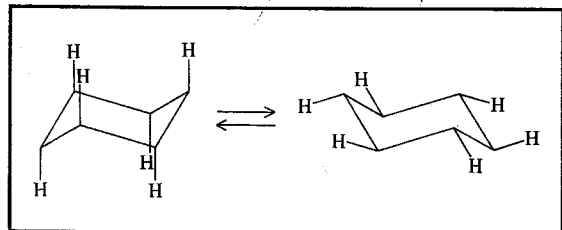
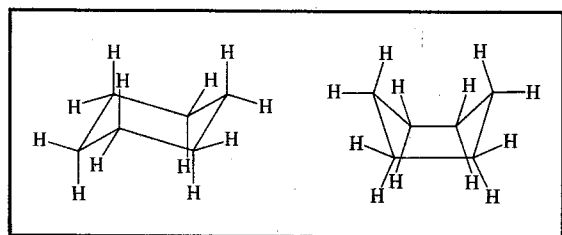


Fig. 37. — En haut : les formes chaise et bateau du cyclohexane. En réalité, le cyclohexane possède une structure très voisine de la forme chaise théorique, avec des angles de valence presque tétraédriques ( $111,5^\circ$  contre  $109,5^\circ$ ) et des angles de rotation de  $55^\circ$ , très proches des angles théoriques ( $60^\circ$ ). La forme bateau n'est pas présente en concentration appréciable dans le cyclohexane, mais elle existe dans certains composés plus complexes, par exemple, dans le camphre (voir la figure 28). Au centre : les deux types d'atomes d'hydrogène présents dans la forme chaise du cyclohexane, les axiaux et les équatoriaux. En bas : l'équilibre conformationnel du méthylcyclohexane est très déplacé vers la forme possédant un méthyle équatorial (dans le rapport de 95 à 5). Quant au *tertio*-butyl cyclohexane, il existe uniquement sous la forme équatoriale en raison du plus grand encombrement du substituant.

mationnelle leur prédominance est presque totale. C'est là, que la stéréochimie moderne célèbre ses triomphes. Le cyclohexane, en tant que composé fondamental de cette série et en tant que modèle pour les structures plus complexes des composés naturels, a été le banc d'essai expérimental et théorique de l'analyse conformationnelle; les sucres, les terpènes, les stéroïdes sont les domaines dans lesquels l'utilisation d'une telle méthode a été la plus féconde pour en analyser la structure, en comprendre la réactivité et en prévoir le comportement.

La stéréochimie moderne a apporté la plus large réhabilitation aux idées de Sachse qui trop longtemps avaient été mal comprises et oubliées dans le

passé. A l'encontre de la théorie de Baeyer, alors prépondérante, Sachse avait prévu deux formules possibles non planes pour le cyclohexane : celle de la forme chaise et celle de la forme bateau. L'hypothèse est aujourd'hui confirmée, du moins en ce qui concerne la forme chaise. Après que Hückel ait réussi à isoler deux décahydronaphtalènes, alors que la théorie de Bayer n'en prévoyait qu'un seul, on ne pouvait plus avoir aucun doute; mais il fallut attendre vingt autres années pour que la structure du cyclohexane soit définitivement reconnue.

Nous savons à présent, surtout grâce aux études de Hassel, que la forme chaise du cyclohexane est effectivement la forme stable. Elle est totalement exempte de tension et les angles de valence sont très proches de la valeur théorique; les hydrogènes placés sur les atomes de carbone adjacents sont décalés les uns par rapport aux autres et il n'existe pas d'interactions de Van der Waals appréciables entre les atomes non directement liés (fig. 37). On ne peut en dire autant de la forme bateau qui présente quatre couples d'atomes d'hydrogène *éclipsés* et une forte interaction de Van der Waals entre les atomes d'hydrogène les plus haut placés. Cette conformation a un supplément d'énergie d'environ 5 000 calories par mole, par rapport à l'énergie de la forme chaise, en conséquence la forme bateau est pratiquement inexistante à la température ambiante. Un examen du modèle chaise révèle d'autres caractéristiques intéressantes. Avant tout, il faut observer que les formes chaises du cyclohexane sont au nombre de deux et qu'elles peuvent se convertir l'une dans l'autre par des rotations autour des liaisons. A la différence des conformations du butane (*anti*, *oblique droite* et *oblique gauche*) elles sont cependant totalement indiscernables bien que le passage d'une forme à l'autre soit très important comme nous allons le voir maintenant.

Dans le cyclohexane, on peut distinguer deux catégories d'atomes d'hydrogène selon leur position par rapport au plan moyen de la molécule : six atomes sont placés approximativement dans ce plan et les six autres ont leur axe de liaison, carbone-hydrogène, dirigée perpendiculairement au plan moléculaire, trois d'entre eux étant situés au-dessus et les trois autres en dessous d'un tel plan. Les six atomes de la première catégorie sont qualifiés d'équatoriaux et les six atomes de la seconde, d'axiaux. Ils devraient présenter des propriétés différentes, cependant, à cause de la rapide conversion entre les deux formes chaises, les hydrogènes axiaux et équatoriaux interchangent continuellement leur position. Si on observait le cyclohexane avec des procédés relativement lents (un appareil photographique au centième de seconde), on verrait un seul type d'atomes d'hydrogène alors qu'avec des systèmes plus rapides (ou à une température plus basse afin de diminuer la vitesse de transformation) les deux séries, équatoriale et axiale, seraient nettement distinguées. C'est au fond la raison pour laquelle la théorie de Sachse ne fut pas prise en considération : en effet, les chimistes n'étaient pas habitués à raisonner sur des schémas instantanés, il leur manquait des méthodes expérimentales suffisamment rapides pour voir ces particularités; les méthodes chimiques normales d'investigation étant totalement inadéquates pour atteindre un tel but.

Cherchons à examiner ce fait de plus près. Si dans le cyclohexane les positions équatoriales et axiales sont également probables pour chaque atome d'hydrogène, on ne peut en dire autant, au moins en principe, quand on substitue un atome d'hydrogène par un autre atome (par exemple un atome de brome) ou par un groupe d'atomes (par exemple un groupement méthyle  $\text{—CH}_3$ ). Dans le méthylcyclohexane, les deux formes chaises ne sont plus identiques, ni même d'égale énergie (fig. 37); le radical méthyle réagit moins (dans le sens de Van der Waals) avec le reste de la molécule quand il est en position équatoriale que lorsqu'il se trouve en position axiale. La première conformation d'énergie moindre, est en conséquence prépondérante et la composition moyenne du méthylcyclohexane à la température ambiante est constituée de 95 molécules avec un méthyle équatorial pour 5 molécules, seulement, avec un méthyle axial. Cinq atomes d'hydrogène ont donc une probabilité de 95% de se trouver en position équatoriale. Le contraire étant valable pour les six atomes d'hydrogène restants.

Si, à la place du groupement méthyle, on considère un groupement beaucoup plus encombrant (c'est-à-dire capable de réagir plus fortement avec le reste de la molécule) comme le groupement *tertiobutyle*, la forme axiale a une énergie si élevée que sa concentration descend à des valeurs insignifiantes

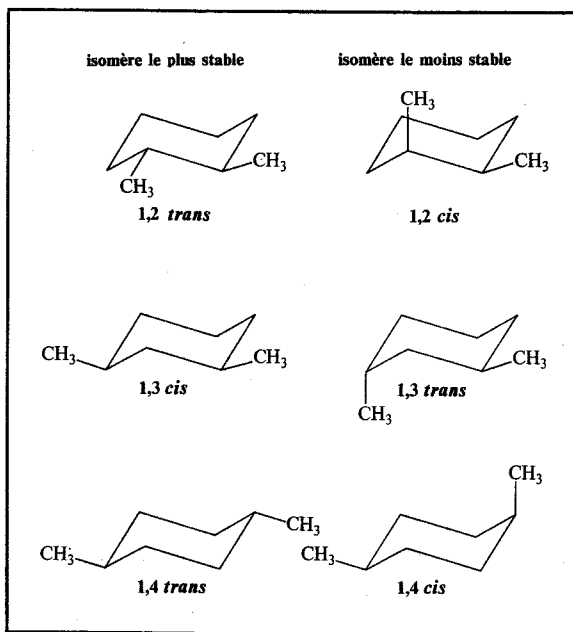


Fig. 38. — Conformations *cis* et *trans* des diméthylcyclohexanes (comparer avec la figure 31). Les isomères avec leurs deux méthyles en position équatoriale sont plus stables que ceux avec un substituant équatorial et un axial. L'examen des configurations montre qu'aux premiers correspondent les isomères *trans* pour les cyclohexanes bisubstitués en 1,2 et en 1,4 et l'isomère *cis* pour le dérivé 1,3.

dans les conditions normales et la molécule devient totalement rigide. Il est alors possible d'étudier de façon sélective la réactivité de certains atomes ou groupements fonctionnels dans les deux positions équatoriale et axiale.

Afin d'illustrer une nouvelle fois et faire comprendre plus clairement la signification de l'analyse conformationnelle des composés cycliques, examinons les différents isomères du diméthylcyclohexane. Nous avons dit, page 72, que le nombre de ces isomères était de 7 (ou de 9 si l'on considérait aussi les antipodes optiques). En ne tenant pas compte de l'isomère substitué en position 1,1, les autres se regroupent en trois couples d'isomères du type *cis-trans*. En 1920, Von Auwers proposa une règle qui, en ce temps, semblait avoir un caractère absolument général. Selon cette règle, les isomères *trans* devaient avoir une stabilité plus grande, une densité plus faible et un point d'ébullition plus bas que ceux de l'isomère *cis* correspondant. Sur ces bases, on attribua la structure *cis* et *trans* aux deux diméthyl-1,3 cyclohexane. Mais quelques années plus tard, Mousseron réussit à séparer en antipodes le composé supposé *cis*, démontrant ainsi l'existence d'une erreur évidente (seul, en effet, l'isomère *trans* peut exister sous forme d'antipodes séparables — voir la fig. 31).

L'analyse conformationnelle rend compte très simplement de cette apparente anomalie. La règle de Van Auwers ne doit pas être mise en corrélation avec la structure *cis-trans*, mais avec la présence de substituants en positions équatoriale et axiale. Car, c'est cette particularité structurale qui détermine l'énergie et le volume de la molécule et qui influence ses autres propriétés. La forme la plus stable de chaque isomère est représentée sur la figure 38. Entre les divers isomères, la corrélation exacte, en plein accord avec les faits expérimentaux, est la suivante : 1,2-*trans*, 1,3-*cis*, 1,4-*trans* (avec deux substituants équatoriaux) et 1,2-*cis*, 1,3-*trans*, 1,4-*cis* (avec un substituant équatorial et un axial).

### La conformation des produits naturels

Quand en 1950, Derek Barton énonça, pour la première fois, les principes de l'analyse conformationnelle des stéroïdes, les esprits étaient alors prêts à les recevoir. Pris isolément et appliqués à des composés plus simples, ces principes étaient déjà connus, du moins dans les groupes de recherche les plus avancés. L'œuvre de Barton fut toutefois d'une grande importance, presque comme un catalyseur qui, prenant des notions peut-être un peu abstraites, les aurait transformées en un vivant instrument d'investigation.

Les stéroïdes représentent une classe très vaste de composés naturels dont l'importance est essentielle pour la vie. C'est à elle qu'appartiennent par exemple les hormones sexuelles mâles ou femelles, l'ergostérol (d'où dérive la vitamine  $\text{D}_2$ , facteur antirachitique), la cortisone et les acides biliaires, le cholestérol des calculs et de l'artériosclérose et les principes actifs de la digitale. Il peut sembler étrange que des comportements physiologiques aussi

divers découlent de composés appartenant à une classe structurellement très homogène. Ceci dépend en grande partie de la présence de groupements réactifs de type différent, qui imposent évidemment des propriétés distinctes, bien que parfois le fait ne soit pas simple à expliquer. Par exemple, des composés très semblables sur le plan chimique peuvent produire des effets assez différents sur les organismes vivants. C'est donc dans le détail de la structure que l'on doit, le plus souvent, chercher les explications et c'est à ce niveau que les hypothèses de Barton ont ouvert de nouvelles voies.

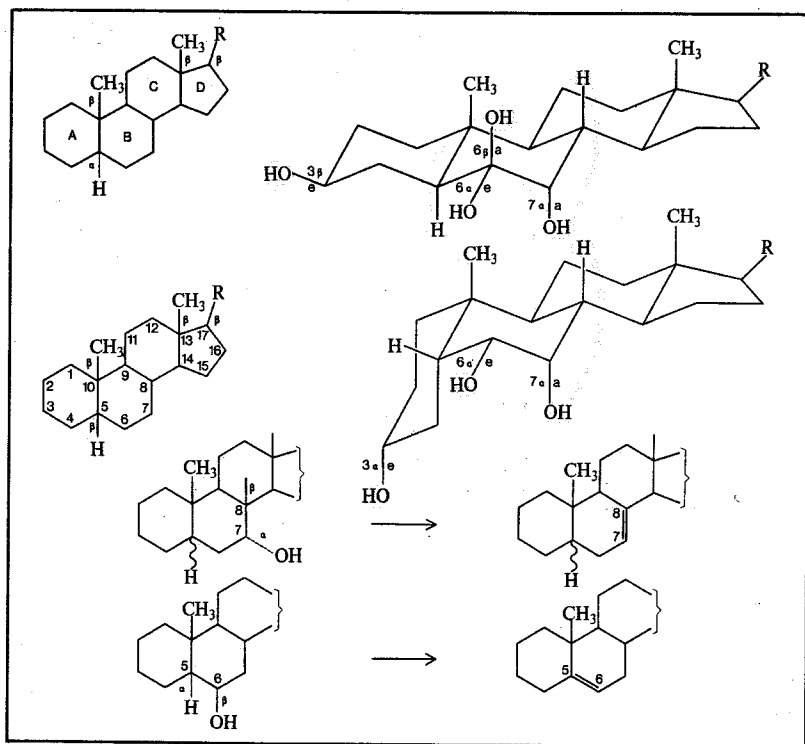


Fig. 39. — Formules planes et conformations des dérivés du cholestane (en haut) et du coprostanol. Dans les formules planes, les liaisons en noir indiquent les substituants en  $\beta$ , les liaisons en gris indiquent ceux en  $\alpha$ , alors que le trait ondulé signifie que la position du substituant n'est pas déterminée. L'analyse conformationnelle donne une explication simple et rationnelle de nombreux phénomènes. Par exemple, la plus grande stabilité des substituants équatoriaux, par rapport à ceux qui sont axiaux, rend compte du fait que le  $3\beta$ - et le  $6\alpha$ -hydroxycholestane sont obtenus en plus grande quantité que le  $3\alpha$  et le  $6\beta$ , alors que dans la série du coprostanol, les composés favorisés, sont le  $3\alpha$  et le  $6\alpha$ . La réactivité de l'hydroxyle  $7\alpha$  est semblable dans les deux séries, alors que celle de l'hydroxyle  $6\alpha$  est nettement différente : en effet, seule, la série du cholestane possède une disposition plane (conformation *anti*) de l'hydroxyle et d'un atome d'hydrogène favorisant l'élimination d'eau et la formation d'une oléfine (formule du bas).

Les stéroïdes sont constitués par un système de trois anneaux cyclohexaniques et d'un anneau cyclopentanique condensés : la conformation des cycles à six atomes est celle de la forme chaise, mais ici, la structure est particulièrement rigide (fig. 39). Ce fait simplifie considérablement l'étude stéréochimique, car, comme nous l'avions déjà vu au sujet du *tertio*-butylcyclohexane, on n'a pas la possibilité d'une transformation entre les deux formes chaises. Les positions équatoriales ou axiales sont donc définies avec exactitude et on peut souvent prévoir avec succès, le cours d'une réaction déterminée, l'influence des substituants ou d'une modification de la structure chimique sur les propriétés du composé.

Les deux séries fondamentales de stéroïdes saturés se distinguent par un type de jonction différent, entre les cycles A et B : *trans* dans la série du cholestane et *cis* dans celle du coprostanol. Cette division est basée, sur la conformation diverse des anneaux A et B qui constituent un système analogue à celui de la *trans* et de la *cis*-décane, sur une disposition distincte des substituants et donc sur une différence de réactivité qui ne trouve pas de justification dans l'examen des seules formules planes. Nous citerons quelques exemples significatifs tirés du travail original de Barton, paru dans une revue suisse en 1950 et considéré par beaucoup comme l'acte de naissance de l'analyse conformationnelle. La conformation la plus stable pour un oxhydrile en position 3 est  $\beta$  dans la série du cholestane et  $\alpha$  dans celle du coprostanol (1), alors qu'en position 6 la configuration  $\alpha$  de l'oxhydrile est la plus stable dans les deux séries. L'examen des conformations montre immédiatement que, dans les cas que nous venons de mentionner, la position équatoriale est la plus stable, en accord avec ce que nous avons précédemment exposé. L'inversion de la jonction A/B dans les deux séries (de *trans* à *cis*) modifie complètement l'ordre de la stabilité pour l'anneau A mais se révèle d'une moindre influence pour B.

Certains stéroïdes hydroxylés subissent facilement une réaction d'élimination d'eau en passant au composé non saturé correspondant. Il est aussi possible, dans cette réaction, d'observer des effets conformationnels spécifiques. Le  $7\alpha$ -cholestanol et le  $7\alpha$ -coprostanol donnent l'un et l'autre l'oléfine 7-8, mais seul le  $6\beta$ -cholestanol se déshydrate aisément pour donner l'oléfine 5-6. La condition stérique facilitant l'élimination d'eau consiste à amener dans un même plan les quatre atomes H—C—C—O qui doivent donc avoir une conformation *syn* ou, mieux encore *anti* : situation que l'on trouve réalisée dans les dérivés  $7\alpha$  des deux séries et dans le dérivé  $6\beta$  de la seule série du cholestane.

Les sucres constituent une autre classe de composés naturels pour lesquels une étude conformationnelle très étendue a été accomplie. Même si cela peut

(1) Selon la nomenclature en usage pour les stéroïdes, on appelle  $\alpha$  les substituants qui dans la formule plane, écrite comme dans la figure 39, sont situés en dessous du plan de la feuille et  $\beta$  ceux qui se trouvent au-dessus.

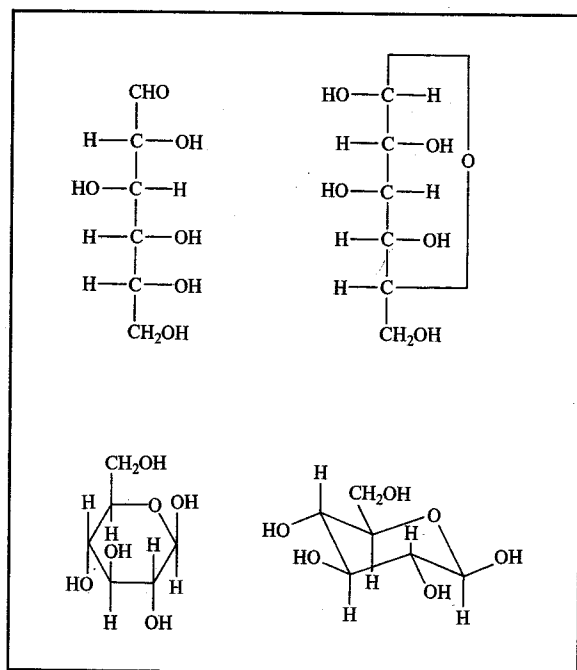


Fig. 40. — De la formule de Fischer pour le glucose à la représentation moderne de la conformation du  $\beta$ -glucopyranose. Dans ce composé, tous les substitués sont équatoriaux.

paraître étrange, du point de vue de la stéréochimie moderne, le cyclohexane et les sucres sont étroitement liés.

On se rappellera du gigantesque travail d'Emile Fischer pour déterminer la configuration du glucose et l'existence de ses deux formes cycliques. L'analyse conformationnelle du  $\beta$ -glucose, le constituant de la cellulose et en conséquence d'une grande partie de la matière vivante, apporte une confirmation totale de la formule de Fischer. Le  $\beta$ -glucose est formé d'un cycle à six atomes et existe dans la conformation chaise avec tous ses substitués en position équatoriale (fig. 40). C'est pour cette raison qu'il est le plus stable de tous les sucres (même si dans ce cas particulier, des effets dipolaires rendent la structure un peu moins stable qu'on aurait pu le prévoir à partir de considérations purement conformationnelles); le désordre apparent que l'on constate dans la formule de Fischer est une représentation rudimentaire d'une rationalité plus profonde. Etant donné sa remarquable stabilité, il devient clair pour quelle raison ce sucre particulier est le composé organique le plus répandu sur terre.

## 4 La symétrie moléculaire

Toute science expérimentale est continuellement partagée entre deux tendances opposées et contradictoires : d'une part, la recherche de l'unification des connaissances, la tentative de synthèse et d'explication totale des phénomènes, d'autre part, l'adaptation de la théorie aux cas particuliers. Ces deux phases, celle synthétique et celle descriptive et analytique, sont présentes dans toute recherche qui veut se considérer comme sérieuse. Le point d'équilibre dépend de nombreuses circonstances : le domaine dans lequel on travaille, les moyens dont on dispose et surtout le caractère et la capacité des chercheurs.

On reproche fréquemment aux chimistes de surévaluer la phase descriptive (ou, selon certains esprits malicieux, de ne pas être capables d'un effort unitaire et de synthèse rationnelle alors que chaque jour ils réalisent des synthèses sur le plan moléculaire). Nous ignorons si ce reproche doit être considéré comme une faute et une démonstration d'incapacité ou si, au contraire, il est dû au dynamisme de la recherche chimique actuelle.

La chimie est une science relativement jeune qui présente des aspects très divers. Chaque année, de nouveaux domaines de recherche s'ouvrent et ceux déjà existants sont plus profondément explorés. Il y a trente ans, la chimie des composés organiques fluorés était pratiquement inexistante : aujourd'hui, les composés du fluor se comptent par milliers, ils vont du Téflon (dont on recouvre les poêles pour en faciliter le nettoyage) aux combustibles pour missiles, des gaz frigorigènes aux caoutchoucs spéciaux pour les garnitures des machines à café. En 1951, on découvrit le ferrocène; ce fut le début d'une ère nouvelle pour le développement de la chimie inorganique qui, après les découvertes du dix-neuvième siècle et les grandes réalisations industrielles (acide sulfurique, ammoniac, métaux non ferreux, etc.), stagnait depuis de nombreuses années. Il y a maintenant cinq ans que l'on a découvert le premier composé des gaz rares; aujourd'hui, on en connaît des dizaines.

Un monde qui bouge aussi rapidement, est très difficile à ordonner de manière systématique et il est logique et même nécessaire que la première préoccupation du chercheur soit l'exactitude du résultat expérimental car il ne peut y avoir de connaissance véritable en partant d'un résultat dont on est pas suffisamment sûr.

Toute théorie doit être vérifiée par l'expérience. Les sciences expérimentales se différencient des sciences mathématiques précisément par la nécessité d'une vérification de l'extérieur : la cohérence interne ne suffit pas pour qu'un modèle ou une théorie soient acceptables, il existe en plus — heureusement — ce désagrément, cet incident antipathique qu'est le résultat de l'expérience.

(A vrai dire, on pourrait discuter pour savoir si le résultat expérimental est véritablement une donnée de l'extérieur ou s'il n'est pas, lui aussi, lié et conditionné par les postulats — généraux ou particuliers — de la science.)

Cependant, en toute conscience, il n'est pas non plus exact que le chimiste se noie dans l'expérimentation et ne réussisse pas à exprimer de façon unitaire les lois de sa science. Tout le chapitre de la chimie-physique témoigne de cette tendance. Ici, le chimiste change ses instruments de travail et emploie un formalisme mathématique toujours plus important; il laisse la paillasse du laboratoire pour utiliser le calculateur électronique.

On entend dire que, dans un avenir plus ou moins proche, la formule chimique sera remplacée par une formule mathématique contenant non seulement la structure et les propriétés physiques, mais aussi la réactivité chimique du composé. En combinant entre elles certaines équations, on pourra savoir si tels composés réagiront entre eux, de quelle façon, dans quel rapport et avec quelle vitesse.

Nous ne voulons pas poursuivre cette évocation futuriste (les résultats actuels, même s'ils sont pleins d'intérêt et d'attrait, sont bien éloignés des prévisions); il nous semble toutefois que quelque chose d'approchant puisse être dit à propos du sujet qui nous intéresse. En effet, la stéréochimie représente un domaine dans lequel le formalisme du raisonnement a atteint un développement remarquable, tout en demeurant à un niveau très compréhensible. Ce jugement concerne une partie de la stéréochimie : la prévision de l'activité optique dont nous reparlerons par la suite.

### Qu'est-ce que la symétrie?

Revenons un moment sur les expériences et sur les idées de Pasteur. Les cristaux de tartrate qu'il avait séparés, présentaient des petites faces hémédriques orientées de façon différente de sorte qu'ils n'étaient pas superposables mais plutôt les images les uns des autres par rapport à un miroir plan.

Si l'on déplace le raisonnement du cristal sur la molécule, on a la condition fondamentale permettant la prévision de l'activité optique d'un composé. Nous l'exprimerons ainsi : la condition nécessaire pour qu'un composé puisse faire tourner le plan de vibration de la lumière polarisée est que ses molécules ne soient pas superposables à leur propre image dans un miroir plan. Une molécule qui aurait la forme géométrique d'une main pourrait donc être optiquement active. En effet, l'image spéculaire de la main droite est égale à la main gauche, mais celle-ci n'est pas superposable à la première en ce sens qu'elle ne peut occuper totalement et uniquement l'espace géométrique occupé par l'autre, ainsi qu'on peut aisément le vérifier.

Rappelons qu'en partant de ces considérations, Van't Hoff proposa de définir l'atome de carbone asymétrique comme un atome de carbone ayant quatre substituants tous différents et dont la forme géométrique (de type tétraédrique) n'est pas superposable à celle de son image spéculaire. La théorie

de l'atome de carbone asymétrique fut le tourment et la consolation des chimistes organiciens pendant près d'un siècle : si, d'un côté, elle a apporté une énorme contribution à l'explication de nombreux phénomènes de stéréoisométrie, elle a cependant imposé des limites non nécessaires à la recherche.

Nous pouvons, pour rendre ce fait plus évident, formuler quelques questions. Les composés avec des atomes de carbone asymétriques sont-ils les seuls à pouvoir être optiquement actifs? Tous les composés avec des atomes de carbone asymétriques sont-ils optiquement actifs? A ces deux interrogations, il faut répondre par la négative.

L'atome de carbone asymétrique représente un cas très important, le plus important parmi tous ceux que l'on connaît en stéréochimie, mais il ne représente toutefois qu'un cas particulier. Le fait est que, si les conclusions de Van't Hoff sont communément acceptées, on n'en a pas suivi le processus logique.

Le raisonnement correct que l'on doit faire, consiste à examiner une structure et son image spéculaire et à déterminer si elles sont égales ou non. Van't Hoff procéda justement de cette façon et réussit à prévoir d'autres types de stéréoisométrie, comme celui relatif aux allènes dont nous parlerons plus tard. Si, dans leur majorité, les chimistes se sont limités à étudier l'atome de carbone asymétrique, cela dépend du fait que les composés qui le contiennent sont plus accessibles et d'un intérêt plus immédiat : de très nombreux composés naturels sont en effet optiquement actifs et possèdent un ou plusieurs atomes asymétriques.

Asymétrique, symétrique, symétrie. Que signifient exactement ces mots? Depuis l'antiquité, de multiples formes artistiques créées par l'homme obéissent de manière plus ou moins évidente à certaines règles de répétition ou d'opposition que l'on désigne souvent du nom de symétrie. Le jeu des symétries est respecté non seulement dans les représentations visuelles, dans lesquelles l'élément spatial domine (présence simultanée d'objets ou de figures avec des dispositions bien déterminées), mais aussi dans les expressions artistiques où domine l'élément temps, c'est-à-dire la succession des faits, des figures ou des sons.

La poésie est largement influencée par ce jeu dans son aspect formel : le rythme du vers, la rime, la disposition des rimes (ABAB, ABBA) sont toutes des expressions de règles étroitement liées à la symétrie sous ses aspects les plus divers. Et que dire de la musique qui semble le plus spontané et peut-être le plus rigoureusement construit de tous les arts? Le rythme, qui en est un constituant essentiel, est une répétition dans le temps de notes plus ou moins fortes, dont la suggestion est si manifeste qu'elle produit en l'écoutant, de façon presque automatique, un mouvement de danse. La fugue de la troisième sonate pour violon de Bach et celle de la sonate opus 110 de Beethoven sont des exemples bien connus de contrepoint qui atteignent les sommets de la beauté artistique en appliquant les règles de symétrie les plus rigoureuses : d'abord, la présentation puis la répétition du thème dans sa forme normale, ensuite l'élaboration avec la présentation, comme second sujet, du même thème

mais « inversé » (nous dirions symétrique par rapport à une ligne horizontale : la succession « sol la sol fa mi fa sol » correspondant à la série « ré si do ré mi ré do »).

Les rapports avec la symétrie sont encore plus évidents dans les arts figuratifs ou dans l'architecture. Le temple d'Héra à Paestum, les églises San Vitale à Ravenne, San Pietro in Montorio, ou « mio bel S. Giovanni », sont des formes de haute symétrie, à un point tel qu'en pleine époque classique, on ne concevait le beau qui ne fût symétrique.

Les canons de l'esthétique ont aujourd'hui en grande partie changé et pourtant certaines règles se trouvent encore renforcées par de nombreuses exigences de caractères technique et technologique. La forme d'une Caravelle, le profil du pont Verrazzano à New York ou celui du gratte-ciel Pirelli à Milan sont quelques exemples parmi tant d'autres que l'on peut citer.

La symétrie est étroitement associée à l'idée que l'on se fait de ce qui est beau; mais qu'en est-il dans le domaine de la science? Là aussi, elle est une des règles fondamentales de la construction scientifique, à un point tel que, lorsqu'en 1957 Tsung-Dao Lee et Chen Ning Yang démontrèrent que le principe de parité — étroitement lié à la symétrie — n'était pas valable dans un certain domaine de la physique subatomique, il en résulta une véritable révolution parmi les physiciens.

Mais revenons à notre sujet. Il est maintenant nécessaire de sortir des généralités et de préciser avec soin la signification des termes.

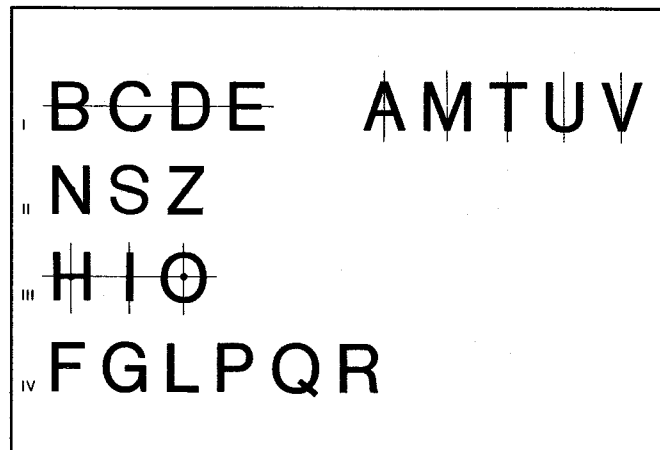
### Les éléments et les opérations de symétrie

La définition d'une symétrie géométrique demande immédiatement une précision : par rapport à quoi un objet est-il symétrique? par rapport à un point, à une droite ou à un plan? Les divers éléments de référence correspondent à divers éléments de symétrie. Il existe donc différents types de symétrie, chacun d'eux étant défini par une certaine opération.

On dit qu'une figure possède un axe de symétrie d'ordre «  $n$  » quand il est possible de faire coïncider  $n$  fois les diverses parties de cette figure, au cours d'une rotation complète autour d'un certain axe (ou de façon équivalente, quand les diverses parties de la figure se superposent après une rotation de  $2\pi/n$  autour d'un certain axe). Au contraire, une figure possède un plan de symétrie quand il est possible de faire coïncider ses diverses parties à l'aide d'une réflexion par rapport à un plan qui coupe cette figure. Dans le cas d'une figure à deux dimensions seulement, au lieu du plan de symétrie, on doit considérer une droite de symétrie.

Si l'on examine les lettres majuscules de l'alphabet, écrites en caractères simples d'imprimerie (fig. 41), on voit qu'elles sont presque toutes composées de deux parties qui peuvent être superposées par une réflexion ou par une rotation : seules quelques-unes d'entre elles (et plus précisément F, G, L, P,

Fig. 41. — Les lettres majuscules de l'alphabet peuvent être groupées en quatre classes, d'après leur type de symétrie. Dans la première, chaque lettre est divisée par une droite en deux parties symétriques; dans la seconde, la rotation de  $180^\circ$  autour d'un axe vertical passant par le point indiqué, laisse la forme de la lettre inaltérée; dans la troisième, ces deux types de symétrie sont



présents simultanément; au contraire, dans la quatrième, on ne note aucun élément de symétrie.

Q et R) semblent asymétriques au premier abord. Les opérations de symétrie les plus simples, la rotation et la réflexion, sont illustrées respectivement par les figures successives 42 et 43.

Avec ces deux éléments, axe de rotation et plan de symétrie, et avec leurs combinaisons, il est possible de décrire toutes les symétries de n'importe quel objet ayant des dimensions déterminées et finies. Au contraire, dans le cas de

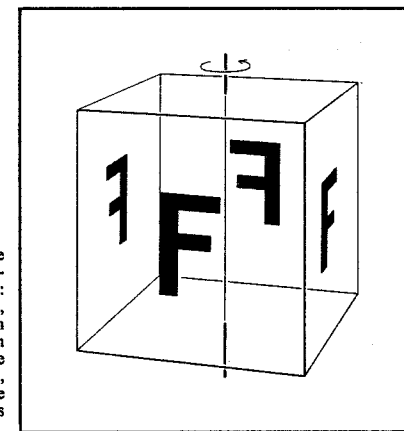
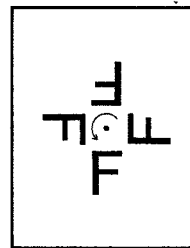


Fig. 42. — Un carré, dans lequel sont inscrites de la façon indiquée quatre lettres identiques représente un exemple de symétrie de rotation d'ordre 4 : on dit qu'il existe un axe de symétrie d'ordre 4, dont la projection sur le plan est indiquée par un point. A droite, on a représenté un cube dont on distingue les faces à l'aide d'une lettre. On a, encore ici, un axe de rotation d'ordre 4. De façon analogue, les axes binaires ou ternaires imposent à la figure de se superposer à elle-même deux ou trois fois pour toute rotation complète.

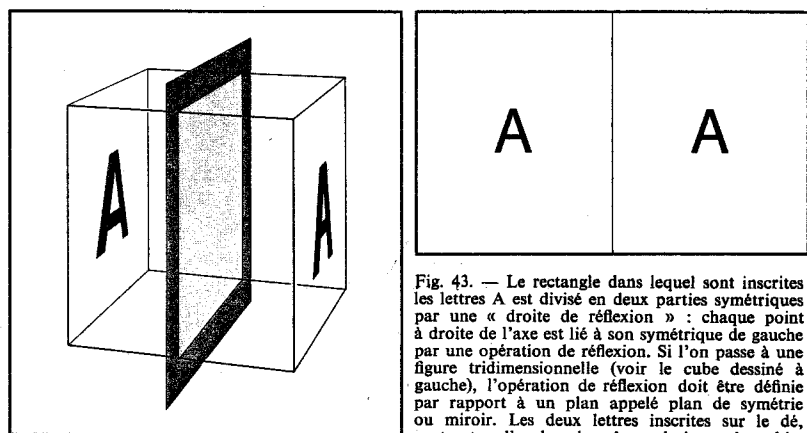


Fig. 43. — Le rectangle dans lequel sont inscrites les lettres A est divisé en deux parties symétriques par une « droite de réflexion » : chaque point à droite de l'axe est lié à son symétrique de gauche par une opération de réflexion. Si l'on passe à une figure tridimensionnelle (voir le cube dessiné à gauche), l'opération de réflexion doit être définie par rapport à un plan appelé plan de symétrie ou miroir. Les deux lettres inscrites sur le dé, sont entre elles dans la même relation qu'un objet et son image dans un miroir plan.

figures de grandeur infinie suivant une, deux ou trois dimensions (le cas n'étant pas une pure abstraction, si l'on tient compte du rapport entre les dimensions des molécules et celles des objets visibles), on doit introduire un nouvel élément et une nouvelle opération : la translation suivant respectivement, une, deux ou trois directions. La répétition par translation tridimensionnelle est très importante car elle est à la base de la cristallographie, c'est-à-dire de l'étude de la matière dans l'état le plus ordonné qui soit. Des exemples simples de translation sont représentés dans la figure 44.

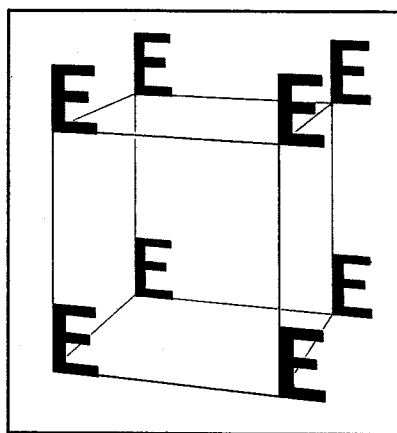


Fig. 44. — Dans les figures en haut, en bas et à gauche, on a représenté des exemples de symétrie de translation suivant respectivement une, deux et trois directions. Dans le premier cas, on a une figure linéaire; dans le second, une figure plane; dans le troisième, une figure tridimensionnelle.

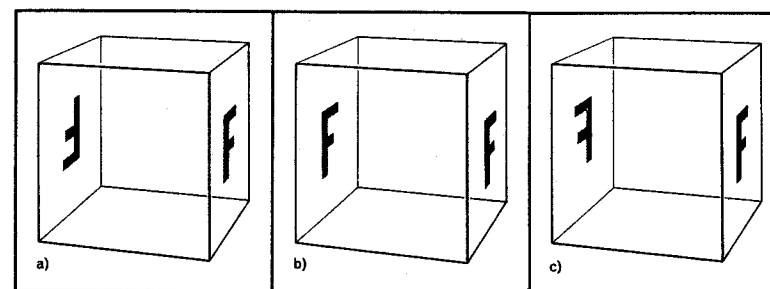
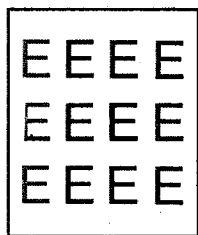


Fig. 45. — En a), exemple de figure avec un centre de symétrie ou d'inversion. Chaque point de la lettre inscrite sur une face du dé est relié à son symétrique sur la face opposée, par une ligne droite passant par le centre du dé. Ce point est le centre de symétrie ou d'inversion. Un objectif photographique en fournit un exemple simple. La différence entre le centre de symétrie en a), le plan de symétrie en b) et l'axe de rotation binaire en c) se comprend aisément en comparant les trois figures.

Nous avons déjà dit que la rotation et la réflexion sont les deux opérations de symétrie fondamentales pour les corps finis. Dans un corps particulier, plusieurs axes de rotation et plans de symétrie peuvent être présents, mais il peut également exister d'autres éléments dérivés de ceux-ci, sans que la présence des éléments fondamentaux soit en toute rigueur nécessaire. Un des éléments dérivés parmi les plus importants, est le centre de symétrie ou d'inversion, que l'on considère souvent comme un élément, lui aussi, fondamental. (Dans ce cas, le plan de symétrie ne serait plus un élément fondamental; en effet, il est possible de construire deux systèmes équivalents de définitions et d'opérations de symétrie, l'un basé sur la rotation et la réflexion; l'autre sur la rotation et l'inversion). On définit le centre de symétrie comme le point à partir duquel, en se déplaçant dans des directions opposées, on rencontre les éléments équivalents du corps examiné. Un exemple simple est constitué par la chambre noire et par l'agrandisseur photographique : l'image est en effet inversée et renversée par rapport à l'original. La figure 45 illustre très clairement les différences qui existent entre une rotation binaire, une réflexion et une inversion.

D'une manière plus générale, les combinaisons de la rotation avec la réflexion, très importantes en stéréochimie, sont appelées axes impropres de rotation ou axes de rotation-réflexion ou encore axes « alternants ». Un axe impropre d'ordre  $n$  est défini par une rotation d'un angle de  $2\pi/n$  autour de l'axe, suivie d'une réflexion par rapport à un plan perpendiculaire à ce même axe (fig. 46). Comme cas particulier, un axe impropre d'ordre 1 est équivalent à un plan de symétrie : en effet, la rotation préalable d'un angle de  $2\pi/1$  ne modifie pas la position de l'objet. Un axe impropre d'ordre 2 est à son tour équivalent à un centre de symétrie : une rotation de  $180^\circ$  ( $2\pi/2$ ) suivie d'une réflexion, coïncidant avec une inversion. Parmi les axes impropres, celui d'ordre 4, défini par une rotation de  $90^\circ$  ( $2\pi/4$ ) suivie d'une réflexion, et plus généralement ceux d'ordre  $4n$ , sont très importants.



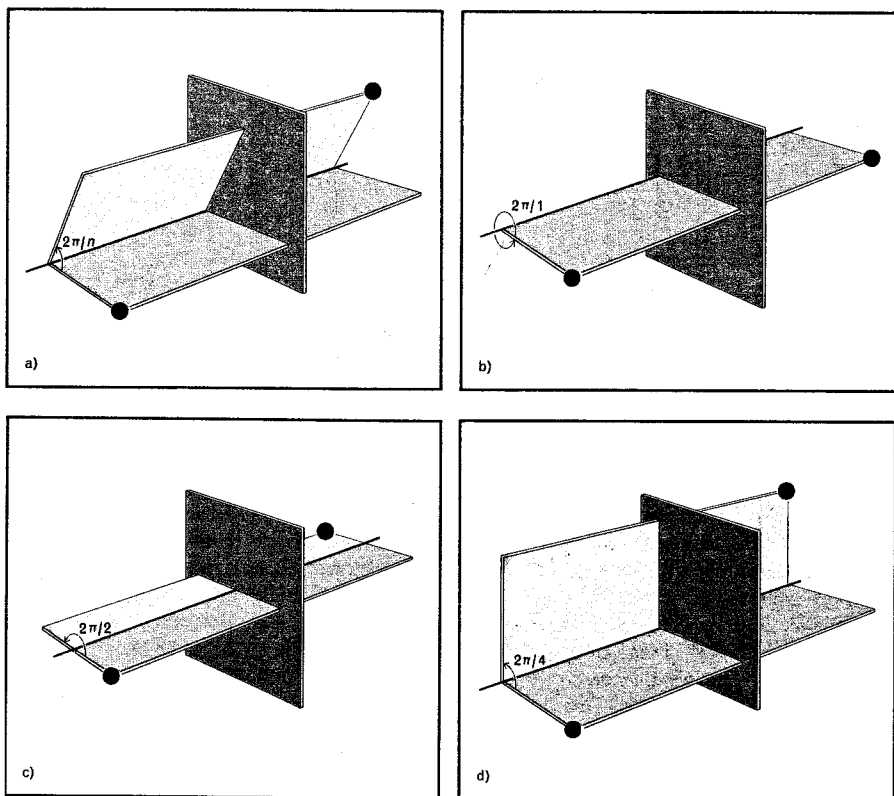


Fig. 46. — L'axe de rotation-réflexion, encore appelé axe impropre, est défini par la combinaison de deux opérations de symétrie. D'abord on effectue une rotation autour de l'axe d'un angle déterminé ( $2\pi/n$ , si  $n$  est l'ordre de l'axe) puis on réalise une réflexion dans le plan perpendiculaire à l'axe, comme c'est illustré en a).

En b), c) et d) on a respectivement des axes impropres d'ordre 1 ( $n = 1$ ), 2 ( $n = 2$ ) et 4 ( $n = 4$ ). L'axe impropre d'ordre 1 est équivalent à un plan de symétrie (la rotation complète ne modifiant pas la position de l'objet) et celui d'ordre 2 à un centre de symétrie (la rotation de  $180^\circ$  suivie d'une réflexion, correspondant à une inversion).

Dans l'étude de la symétrie moléculaire, on emploie volontiers le symbolisme introduit par Schoenflies, particulièrement utile quand on aborde ces problèmes avec la théorie mathématique des groupes, stade le plus avancé de ce formalisme des connaissances chimiques auquel nous avons précédemment fait allusion. Nous estimons qu'il est assez utile d'exposer dans l'Appendice III les principes fondamentaux de ce symbolisme; au cours de ce livre, nous l'utiliserons cependant très modérément, en l'accompagnant chaque fois, d'explications surtout descriptives.

### La symétrie moléculaire et l'activité optique

Nous avons jusqu'à présent parlé de corps et de figures d'une manière absolument générale, mais nous pensons évidemment aux structures moléculaires comme types particuliers d'objets auxquels appliquer nos considérations. En vérité, de telles considérations ne sont valables que pour des figures rigides or, les molécules ne peuvent être regardées comme telles ne serait-ce qu'en raison des mouvements d'oscillation des atomes autour de leurs positions d'équilibre. Mais, même en négligeant ces derniers, nous savons que de nombreux types de molécules peuvent tourner autour de certaines liaisons entre les atomes (par exemple, autour des liaisons simples C—C), de sorte qu'elles ont la possibilité de modifier radicalement leur forme; bien que, comme nous l'avons déjà dit dans le chapitre précédent, certaines de ces formes soient plus stables que les autres, on a souvent à l'état liquide ou gazeux un mélange de formes différentes qui se convertissent avec rapidité l'une dans l'autre.

Afin d'en analyser les symétries, il est nécessaire de considérer la molécule comme un corps rigide : si diverses conformations sont possibles, elles doivent

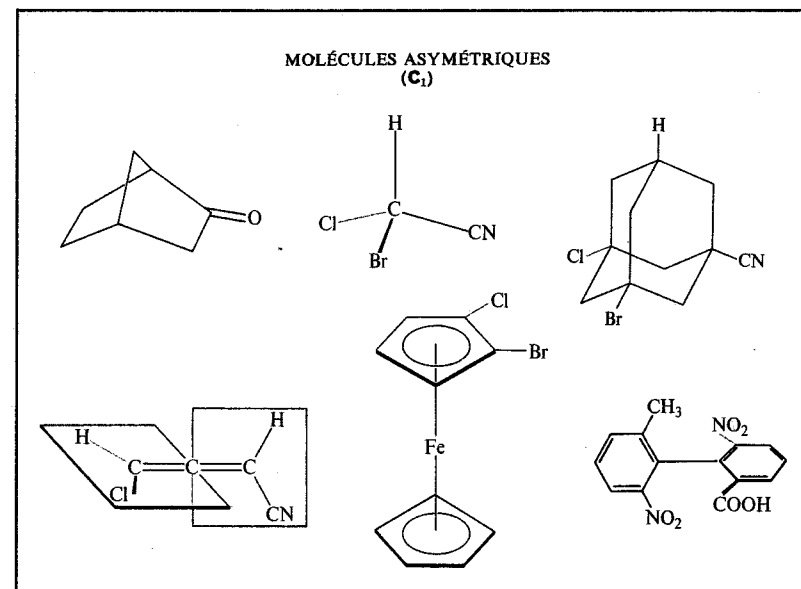


Fig. 47. — Les molécules asymétriques ne possèdent aucun élément de symétrie. : elles appartiennent selon la nomenclature de Schoenflies (voir l'Appendice III) au groupe  $C_1$ . De la gauche vers la droite et de haut en bas, une série de structures asymétriques rigides; le norcamphre, le chlorobromo-acéto-nitrile, le cyanure de chlorobromo-adamantyle, le cyano-1 chloro-3 allène, le chloro-1 bromo-2 ferro-cène, le dinitro-2,2' méthyl-6 carboxy-6' diphényle.

être examinées séparément. Toutefois dans certains cas, on peut aussi aborder le problème de façon simplifiée comme nous le verrons par la suite.

Nous avons déjà défini la condition nécessaire pour qu'un composé puisse être optiquement actif : les molécules qui le composent ne doivent pas être superposables à leur image dans un miroir plan.

Il y a deux façons de vérifier cette absence de symétrie réflexive : ou construire deux modèles, images l'un de l'autre par rapport à un miroir plan, et constater leur identité ou non, ou bien plus élégamment, vérifier s'il existe dans la molécule certains éléments de symétrie. En effet, on peut démontrer que la dissymétrie réflexive ou chiralité est liée à l'absence d'axes impropres de rotation de tout ordre.

La nécessité d'une affirmation aussi générale (absence d'axes impropres de tout ordre) s'est fait sentir il y a à peine plus de dix ans; jusqu'alors, on disait communément que la condition nécessaire pour la dissymétrie moléculaire était l'absence de plan ou de centre de symétrie. Nous avons montré ci-dessus que ces éléments coïncidaient respectivement avec les axes impropres de rotation d'ordre 1 et d'ordre 2; on peut aisément voir que beaucoup d'axes

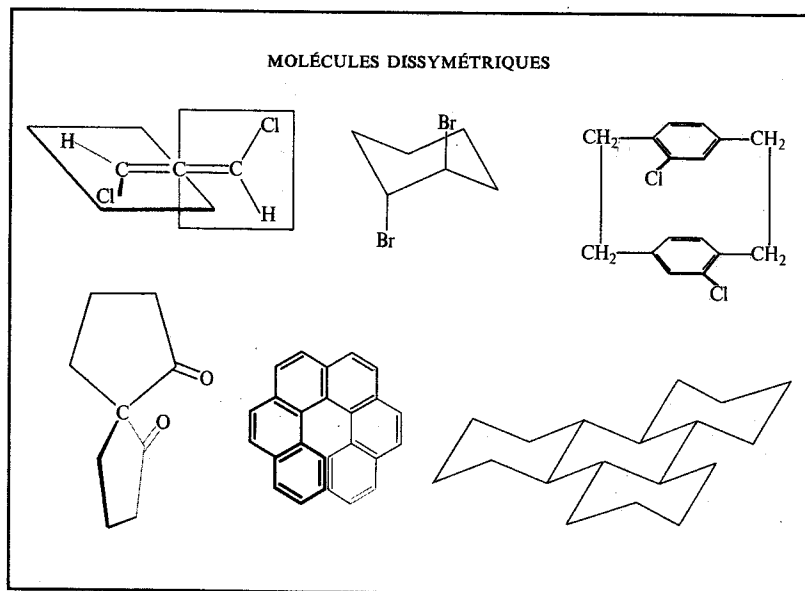


Fig. 48. — Les molécules dissymétriques ne possèdent pas d'axes de rotation impropre mais seulement des axes propres. Dans la figure, quelques composés du groupe  $C_1$  : le dichloro-allène, le *trans*-dibromo-1,2 cyclohexane, un dichloroparacyclophane, une cétone spiranique et l'hélicène. Le dernier composé appartient au groupe  $D_3$ , c'est un des dix isomères du perhydrotriphenylène, la molécule organique de plus haute symétrie jusqu'à présent séparée en antipodes optiques.

impropres d'ordre plus élevé — et plus précisément ceux d'ordre impair et ceux d'ordre pair non multiples de 4 — se réduisent eux aussi à de tels éléments. Cependant l'axe impropre d'ordre 4 et ceux (plus rares) d'ordre  $4n$ , ne sont pas réductibles à un plan ou à un centre de symétrie.

McCasland démontra en 1956, que le cas envisagé n'était pas purement théorique. En effet, il prépara un composé spiranique, c'est-à-dire formé de deux anneaux soudé par un seul atome, dépourvu de plans et de centre de symétrie, mais non dédoublable en antipodes optiques à cause effectivement de la présence d'un axe impropre d'ordre 4 (fig. 49, groupe  $S_4$ ).

Ce que nous avons dit ne signifie nullement que la condition d'existence de l'activité optique soit l'absence de tout élément de symétrie, mais seulement l'absence de ceux qui permettent la superposition de l'objet et de son image dans un miroir plan. C'est pour cette raison que nous avons fréquemment employé le terme de dissymétrie, plutôt que celui d'asymétrie, ce dernier ayant une définition plus restrictive. Un objet est asymétrique quand il ne possède aucun élément de symétrie, pas même d'axes de rotation bien qu'ils n'aient pas d'influence sur la prévision de l'activité optique; un objet est dissymétrique ou chiral quand il ne possède aucun axe impropre, quel que soit son ordre, mais il peut avoir des axes de rotation simples.

Dans les notations de Schoenflies (voir l'Appendice III) les molécules asymétriques appartiennent au groupe  $C_1$ , celles dissymétriques aux groupes  $C_n$  et  $D_n$ . Toute autre molécule ne peut être optiquement active. Quelques exemples de structures moléculaires particulièrement significatives sont reproduites dans les figures 47, 48 et 49.

#### Comment examiner les molécules non rigides ?

Le lecteur qui aurait fait des études chimiques d'un certain niveau (un médecin, un biologiste, un physicien) s'étonnera des exemples de composés optiquement actifs, donnés dans ces pages. Avec tous les produits naturels (aminoacides, sucres, terpènes, stéroïdes) que l'on a à sa disposition, fallait-il vraiment choisir le norcamphre, le dichloroallène ou l'hélicène pour illustrer ce phénomène ?

L'objection est certainement valable : en effet, dans de nombreux livres de chimie organique, les développements sont basés sur l'acide lactique (un produit du métabolisme des hydrates de carbone), sur l'acide tartrique ou sur l'acool iso-amylque (tous sous-produits de la fermentation alcoolique) et ainsi de suite. Mais la raison de notre préférence est étroitement liée à la méthode utilisée pour exposer les critères de symétrie. Nous avons souvent répété que ce que nous disions, se référait à des structures rigides, comme celles que nous avons données en exemple dans les pages précédentes et non à des structures flexibles ou mobiles, comme certaines de celles que nous venons à l'instant de citer. Mais alors, comment aborder ce problème important puisqu'un très grand nombre de molécules dissymétriques ne sont pas rigides ?

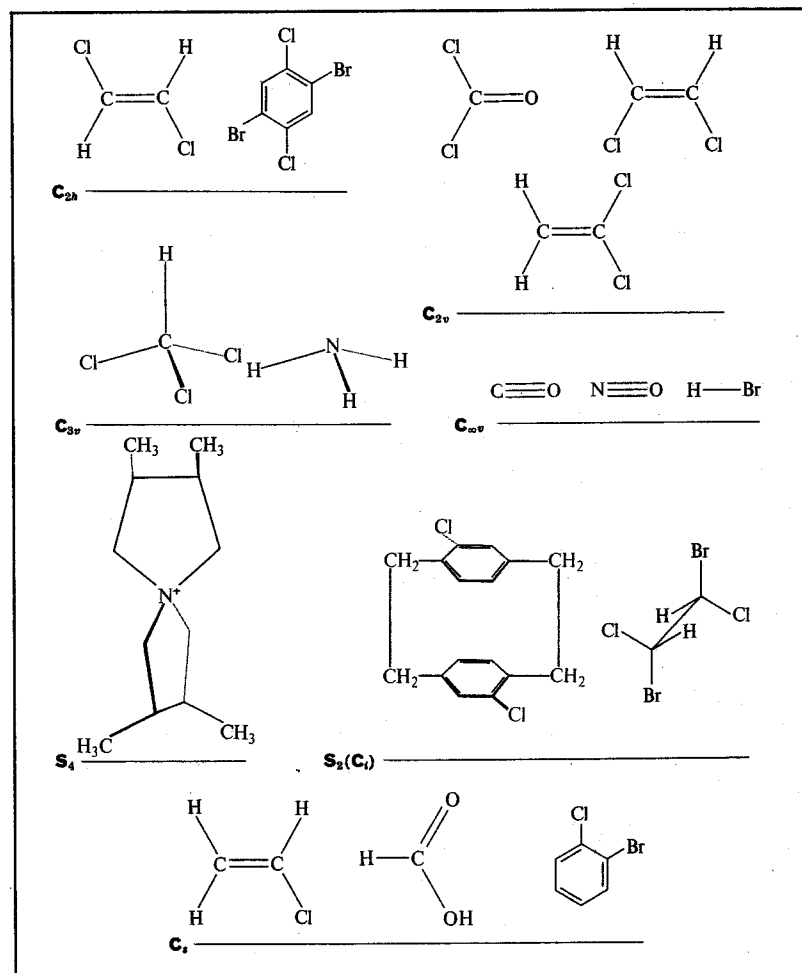
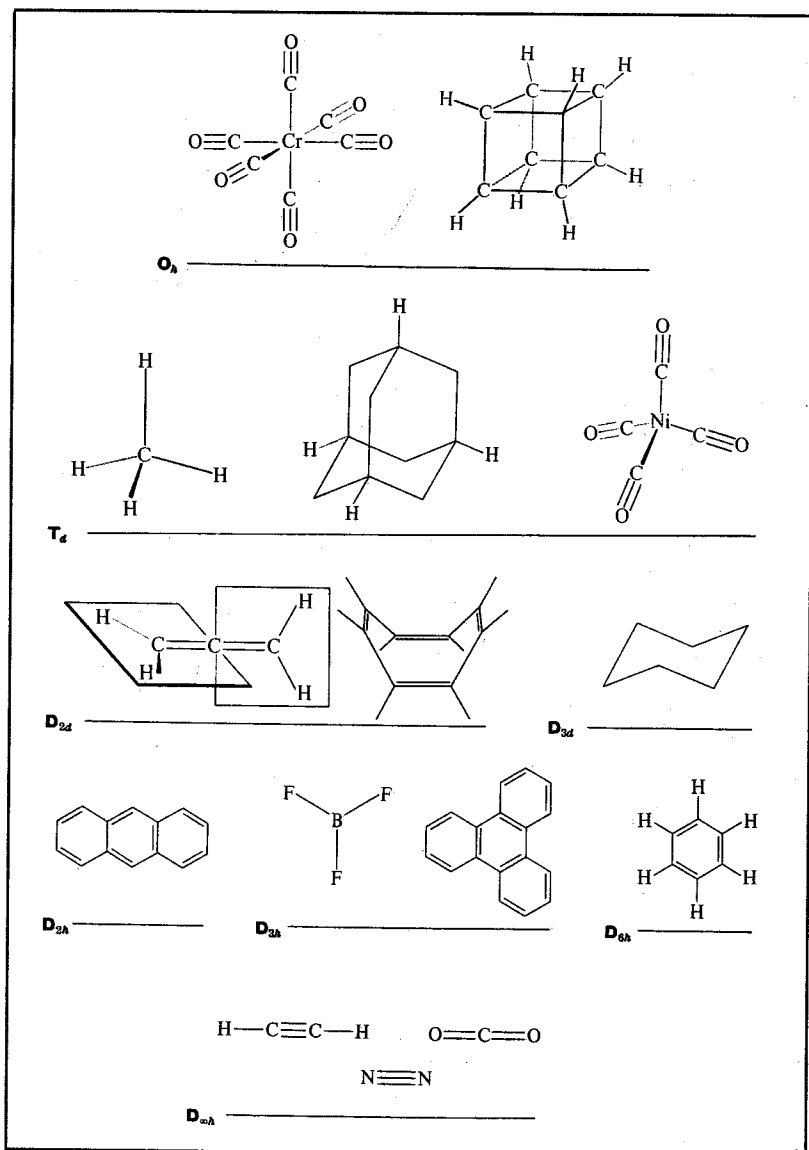


Fig. 49. — Quelques exemples de molécules non dissymétriques. Appartiennent au groupe octaédrique ( $O_h$ ) : le chrome-hexacarbonyle et le cubane; au groupe tétraédrique ( $T_d$ ) : le méthane, l'adamantane, le nickel tétracarbonyle; au groupe  $D_{2d}$  : l'allène et le cyclo-octatétrène; à  $D_{3d}$  : le cyclohexane; à  $D_{2h}$  : l'antracène; à  $D_{3h}$  : le trifluorure de bore et le triphénylène; à  $D_{6h}$  : le benzène; à  $D_{\infty h}$  (symétrie cylindrique) : l'acétylène, l'anhydride carbonique et l'azote. D'autres groupes sont illustrés de la façon suivante : le groupe  $C_{2v}$  avec le *trans*-dichloréthylène et le dichloro-1,4 dibromo-2,5 benzène; le groupe  $C_{3v}$  avec le phosgène, le *cis*-dichloréthylène et le chlorure de vinylène; le groupe  $C_{\infty v}$  (symétrie conique) avec l'oxyde de carbone, l'oxyde d'azote et l'acide bromhydrique. Appartiennent au groupe  $S_4$ , un tétraméthyl-spiropyrrolidine; au groupe  $C_s$ , le dichloro-paracyclophane et une conformation particulière du dichloro-1,2 dibromo-1,2 éthane; enfin au groupe  $C_s$ , le chlorure de vinyle, l'acide formique et l'*ortho*-chlorobromobenzène.

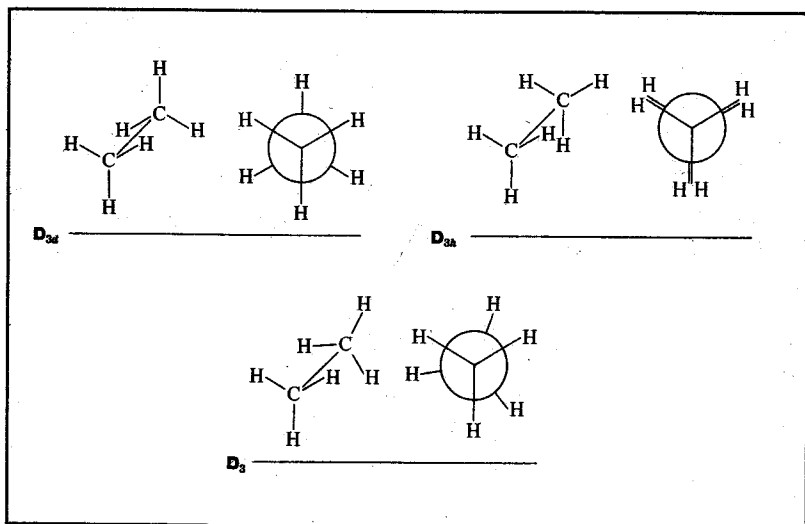


Fig. 50. — La conformation stable de l'éthane possède une symétrie  $D_{3d}$ ; en particulier, elle possède trois plans de symétrie contenant chacun les atomes de carbone et deux atomes d'hydrogène. La conformation éclipsée, de forte énergie, appartient au groupe  $D_{3h}$  et possède même un plan de symétrie qui coupe la liaison C-C. Les formes intermédiaires, bien qu'instables, ont au contraire une symétrie  $D_2$ , c'est-à-dire qu'elles ont un axe de symétrie mais pas de plans de symétrie : elles sont optiquement actives. Toutefois, étant donnée la facilité de la rotation autour de la liaison C-C, on peut admettre, selon les cas, que la molécule d'éthane possède la symétrie de la forme stable ( $D_{3d}$ ) ou bien une symétrie cylindrique ( $D_{\infty h}$ ), comme si elle était constituée de deux sphères unies par un petit bâtonnet.

Dans le chapitre dédié à l'analyse conformationnelle, nous avons vu qu'une molécule aussi simple que l'éthane ( $\text{CH}_3\text{—CH}_3$ ) existe dans une conformation stable où les atomes d'hydrogène sont décalés les uns par rapport aux autres (*staggered*) et dans un nombre infini de conformations de plus forte énergie (moins stables). Parmi celles-ci, on distingue une forme particulière où les atomes d'hydrogène se superposent (*eclipsed*). Si l'on examine leur symétrie (voir la fig. 50), on peut aisément reconnaître que les formes décalée et éclipsée ne sont pas dissymétriques (groupes respectifs  $D_{3d}$  et  $D_{3h}$ ) alors que les formes intermédiaires le sont (groupe  $D_2$ ). L'analyse conformationnelle nous montre que les formes stables sont celles décalées non dissymétriques; mais étant donnée la rapide rotation autour de la liaison C—C, on peut aussi admettre en première approximation (et uniquement pour le problème qui nous intéresse) que la symétrie ternaire des groupements méthyles— $\text{CH}_3$  se convertit en une symétrie conique (indifférente vis-à-vis de la rotation).

Un exemple assez commun de cette augmentation de la symétrie est fourni par la roue d'une bicyclette : à l'arrêt, la disposition des rayons est bien visible (groupe  $S_n$ ) tandis que si on la fait tourner très rapidement la forme des rayons disparaît et la roue s'identifie à un disque (groupe  $D_{\infty h}$ ). Ce que nous

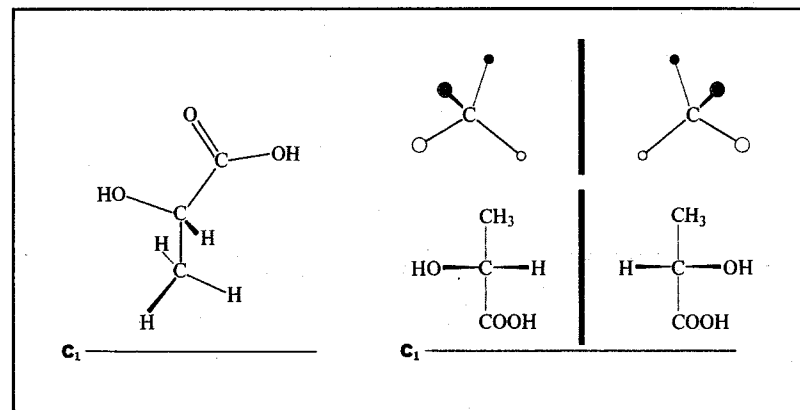


Fig. 51. — Une des conformations de l'acide lactique dans laquelle il n'existe aucun élément de symétrie (groupe  $C_1$ ). Même si l'on faisait tourner les divers groupes autour des liaisons qui les unissent à l'atome central, la structure serait toujours asymétrique : quatre sphères différentes placées au sommet d'un tétraèdre constituent, en effet, un système asymétrique. En bas à droite, les formules des deux antipodes de l'acide lactique. L'atome central lié à quatre substituants différents (— H, — OH, —  $\text{CH}_3$ , — COOH) est appelé atome de carbone asymétrique.

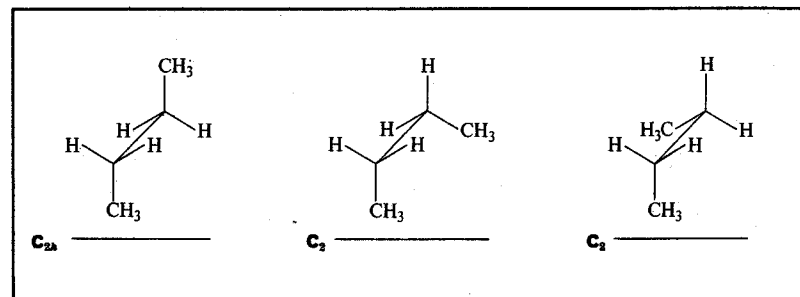


Fig. 52. — Des trois conformations stables du butane ( $\text{C}_4\text{H}_{10}$ ), celle de type *trans*, d'énergie minimale, est plano-symétrique (groupe  $C_{2h}$ ), alors que les deux conformations obliques sont dissymétriques (groupe  $C_2$ ) et énantiomorphes : elles possèdent la même énergie et sont donc présentes en quantité égale. La contribution à l'activité optique, d'une forme est exactement compensée par celle de l'autre; en outre, ces deux formes se convertissent très rapidement entre elles et dans la forme plano-symétrique. C'est pour cette raison que le butane est optiquement inactif.

venons de dire peut s'appliquer à d'autres groupes d'atomes capables de tourner très rapidement autour des liaisons : par exemple, l'acide lactique est asymétrique même si l'on ne tient pas compte des conformations relatives au groupement méthyle, à l'hydroxyle et au carboxyle (fig. 51). Cependant, quand on examine des molécules à peine plus complexes, malgré la simplification introduite, on se trouve en face de faits nouveaux.

Nous référant encore à l'analyse conformationnelle, nous pouvons prendre en considération la molécule de butane (fig. 52). On sait qu'elle existe dans trois

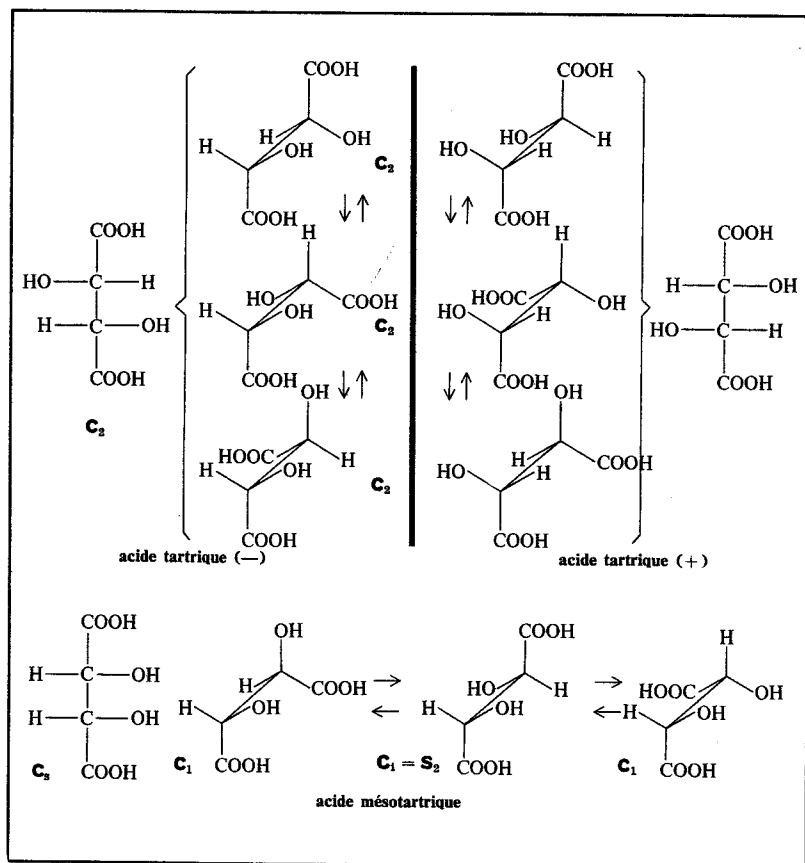


Fig. 53. — Projections de Fischer et formules perspectives des acides tartriques. En haut à gauche l'acide tartrique (—) : les conformations stables sont toutes dissymétriques ( $C_2$ ) et se transforment aisément l'une dans l'autre mais non dans leurs images par rapport à un miroir plan. Si nous construisons ces images, nous obtenons un autre composé : l'acide tartrique (+) qui ne peut se transformer dans le premier. En dessous : l'acide mésotartrique (inactif) peut exister dans trois conformations mutuellement convertibles, dont l'une est centrosymétrique et les deux autres asymétriques et énantiomorphes.

conformations stables différentes : une (*trans*) plano-symétrique ( $C_{2h}$ ) et deux obliques dissymétriques ( $C_2$ ), ces dernières étant les images l'une de l'autre dans un miroir plan. Une seule molécule de butane, dans la conformation oblique, est optiquement active; toutefois elle se convertit rapidement en son antipode et dans la conformation *trans*. La moyenne dans le temps de l'activité optique d'une seule molécule de butane est donc nulle : la présence simultanée de nombreuses molécules également distribuées entre les deux conformations énantiomorphes assure, elle aussi, l'inactivité du butane.

Nous sommes à présent, en mesure de revenir à notre point de départ, c'est-à-dire à Pasteur et à ses acides tartriques.

Les conformations moléculaires stables de l'acide tartrique (+) et de l'acide tartrique (—) sont indiquées dans la figure 53. Elles sont toutes dissymétriques (groupe  $C_2$ , si l'on ne tient pas compte des déformations) et il en est de même des états transitoires entre deux conformations stables. Chaque conformation de l'acide (+) est exactement énantiomorphe d'une configuration de l'acide (—) et il n'existe aucune compensation entre les molécules d'acide (+) ou (—) sous leurs diverses formes. On peut conclure que l'acide tartrique (+) *peut être* optiquement actif. Nous disons *peut être*, la conclusion semblera bien décevante après tant de mots, mais les raisonnements sur les symétries, faits à ce niveau, sont incapables de nous renseigner sur la valeur de l'activité. Notre discussion concerne, en effet, une condition nécessaire mais non suffisante pour avoir une activité optique : outre les facteurs que nous examinons, il en existe également d'autres de nature physique — et non seulement géométrique — qui déterminent la valeur de la rotation. Il n'est pas impossible, et c'est même un fait bien connu, qu'interviennent des compensations occasionnelles de facteurs divers, de sorte que le composé peut en définitive être inactif, même s'il est en règle du point de vue de la symétrie.

Voyons à présent la structure de l'acide mésotartrique. Dans la figure 53, on a représenté ses conformations les plus stables et un de ses états intermédiaires. A la différence du cas précédent mais de manière très semblable à celui du butane, on reconnaît une conformation non dissymétrique ( $C_1$ ) et deux conformations asymétriques ( $C_1$ ) énantiomorphes entre elles. L'état transitoire, également représenté dans la figure 53, est lui aussi *non-dissymétrique* (1).

La valeur relativement faible de la barrière de potentiel de la rotation autour de la liaison centrale, nous permet d'être sûrs qu'il existe, dans les conditions normales de température, un rapide échange entre les formes énantiomorphes et la forme symétrique et en conséquence entre les formes énantiomorphes elles-mêmes : l'acide mésotartrique est donc inactif parce qu'il est formé d'un mélange de formes symétriques et de formes asymétriques se transformant rapidement les unes dans les autres. Cependant, si l'on examinait l'acide mésotartrique à une température très basse, les molécules n'auraient plus l'énergie suffisante pour vaincre les barrières qui s'opposent à la rotation; il serait alors possible d'isoler trois acides mésotartriques : un inactif (correspondant à la conformation  $C_1$ ), un droit et un gauche. Ce fait serait identique à celui qui se produit déjà à la température ambiante pour certains dérivés du diphényle. Mais nous parlerons de ceci par la suite.

(1) Ce terme un peu lourd, est cependant l'unique qui soit précis : en toute rigueur on ne peut le remplacer par symétrique, car toutes les molécules (excepté celles du groupe  $C_1$ ) contiennent au moins un élément de symétrie. Dissymétrique et non-dissymétrique se rapportent seulement à l'absence ou à la présence d'axes impropres de rotation.

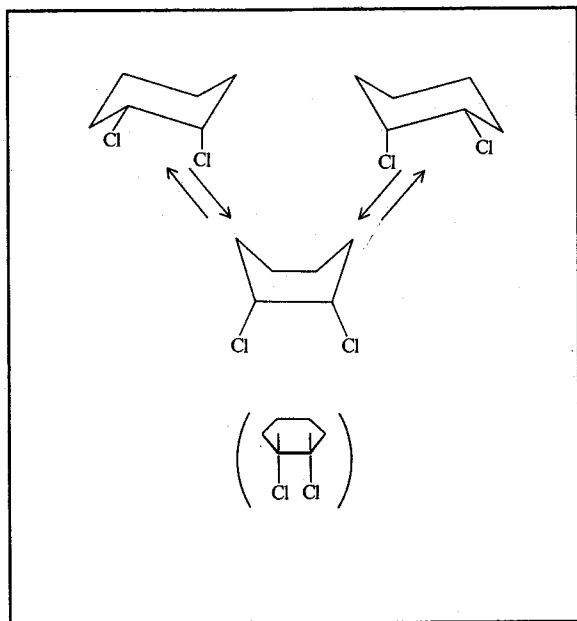


Fig. 54. — Le *cis*-dichloro-1,2 cyclohexane existe sous deux conformations stables et asymétriques, convertibles entre elles. Dans ce cas, il n'existe aucune conformation non-dissymétrique stable. Cependant, on peut imaginer un état de transition (instable) non-dissymétrique.

A vrai dire, la présence d'une forme symétrique stable n'est pas nécessaire pour assurer l'inactivité du composé. Le *cis*-dichloro-1,2 cyclohexane possède deux conformations énantiomorphes qui peuvent, à la température ambiante, se transformer l'une dans l'autre sans passer par aucune forme symétrique stable. Dans ce cas, seul l'état de transition entre une forme et son antipode présente une symétrie réflexive (fig. 54). Nous pouvons énoncer la règle générale suivante : la condition suffisante pour l'inactivité d'un composé doué de libre rotation est la présence de conformations non-dissymétriques ou intermédiairement non-dissymétriques (quand on peut admettre que la rotation est plus aisée autour de certaines liaisons plutôt que d'autres); l'énergie de telles conformations, c'est-à-dire leur plus ou moins grande stabilité, n'étant pas à prendre en considération.

D'après la théorie classique, les composés tels que l'acide mésotartrique ou le *cis*-dichloro-1,2 cyclohexane possèdent deux atomes de carbone asymétriques, l'un de signe (+), l'autre (—) : leur influence réciproque s'annule et le composé est en définitive inactif. Ce type d'interprétation constitue un modèle moins perfectionné que le précédent, mais il conduit aux mêmes conclusions quand il est appliqué à la prévision de l'activité optique.

Lorsque la chaîne des atomes s'allonge, un examen aussi détaillé que celui fait à propos des acides tartriques, devient sans cesse plus complexe. Le nombre

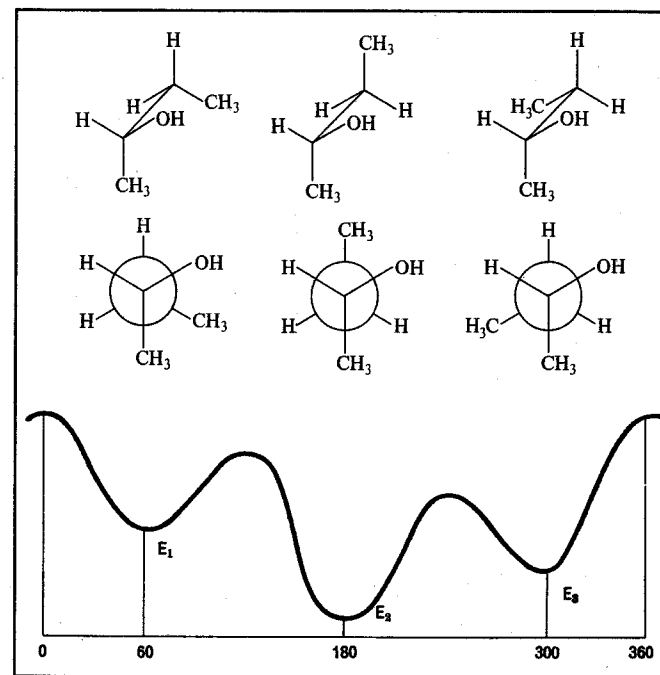


Fig. 55. — Les trois conformations stables de l'alcool butylique secondaire sont toutes dissymétriques et ne sont pas énantiomorphes entre elles : ceci résulte de la présence d'un atome de carbone asymétrique. L'énergie des trois conformations est différente et le diagramme énergétique n'est pas symétrique.

de conformations possibles augmente très vite (d'un facteur 3 — ou à peine moins — pour chaque atome de carbone supplémentaire) et déjà pour un système à 6 atomes, tel que les sucres, l'examen de toutes les formes nécessiterait l'utilisation d'un calculateur.

C'est pourquoi, il convient de revenir à l'emploi de schémas plus simples, comme celui de l'atome asymétrique, mais en ayant bien compris la nature du phénomène.

Quelque soit sa définition (1), l'atome de carbone asymétrique n'est ni une condition nécessaire, ni une condition suffisante pour la dissymétrie moléculaire

(1) La définition habituelle établit que l'atome de carbone asymétrique est un atome lié à quatre substituants différents. Mais il existe des cas où cette définition est mise en défaut; même celle utilisée par Mislow, que l'on peut retrouver dans quelques vieux textes et qui considère comme asymétrique un atome pour lequel un échange de position de deux substituants donne naissance à un stéréo-isomère différent, demande que l'on précise que l'atome ne doit pas être situé sur un élément de symétrie réflexive, par exemple sur un plan de symétrie.

et il est encore moins la cause physique de l'activité optique. Ce que l'on peut dire avec exactitude, c'est que la présence d'un ou de plusieurs atomes asymétriques (pourvu qu'ils ne se compensent pas) conduit à une résultante non nulle de la dissymétrie moyenne de la molécule. En d'autres termes, la présence d'un atome de carbone asymétrique stabilise certaines conformations dissymétriques soit de basses soit de hautes énergies; en outre, contrairement au cas du butane, quand un atome asymétrique est présent, il n'existe pas pour un tel composé, de conformations exactement énantiomorphes l'une de l'autre (fig. 55).

Ces précisions étant sous-entendues, on peut revenir aux projections de Fischer, qui ont été si utiles pendant plus d'un demi-siècle (1). Ces projections dont nous avons déjà parlé page 15, ne tiennent pas compte de l'examen conformationnel, et servent uniquement pour une étude configurationnelle des molécules. Prenons comme exemple l'acide trihydroxyglutarique avec ses quatre isomères (fig. 56). Les deux premiers constituent un couple d'antipodes D et L dans lesquels il existe seulement deux atomes asymétriques, ceux en position 1 et 3. L'échange des deux substituants de l'atome 2 ne conduit à aucun nouveau composé de sorte que l'atome 2 n'est pas asymétrique (on peut même dire qu'il est lié à deux radicaux égaux et de signe optique identique). Les deux dernières formes sont des *méso*-formes c'est-à-dire qu'elles présentent une compensation interne : on pourrait faire à leur égard une discussion analogue à celle faite pour l'acide mésotartrique et vérifier qu'elles sont constituées de nombreux types de conformations dissymétriques énantiomorphes et non-dissymétriques qui se transforment rapidement les unes dans les autres. En utilisant la projection de Fischer on peut reconnaître, au contraire, l'existence d'un plan

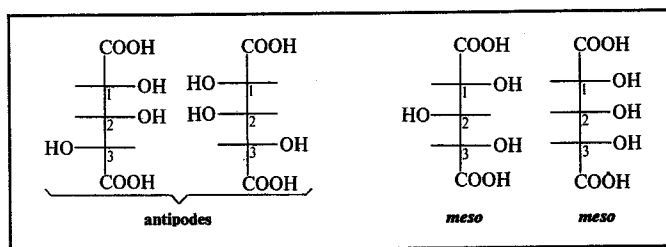


Fig. 56. — La projection de Fischer représente une conformation hypothétique instable de la molécule : si elle contient des éléments de symétrie réflexive, la molécule sera constituée de conformations dissymétriques énantiomorphes et éventuellement de une ou plusieurs conformations non-dissymétriques. Si les barrières de rotation sont basses, les formes sont convertibles les unes dans les autres et le composé est inactif (*méso*). Si, au contraire, la projection de Fischer est dissymétrique, le composé est optiquement inactif : c'est pourquoi il existe deux antipodes configurationnels.

(1) Du point de vue de la conformation, les projections de Fischer correspondent aux formes *éclipsées*, généralement peu stables, et peuvent être considérées comme des états de transition hypothétiques. D'après ce que nous avons dit précédemment, si la projection de Fischer est symétrique, on n'a pas d'isomères de configuration (du moins qui ne soient pas liés à l'existence de fortes barrières de rotation).

de symétrie, chacune des deux parties de la molécule étant l'image de l'autre dans un miroir : si l'atome 1 est droit, l'atome 3 sera gauche. L'atome 2 est donc lié à deux substituants (autres que l'hydrogène et l'hydroxyle) énantiomorphes entre eux. On l'appelle atome *pseudo*-asymétrique, car il ne possède que quelques-unes des propriétés de l'atome véritablement asymétrique (1). Les atomes *pseudo*-asymétriques permettent l'existence de phénomènes de diastéréoisomérisation mais non d'énantiomorphisme. Un allongement ultérieur de la chaîne ne provoque pas d'autres faits nouveaux, tant que la molécule ne devient pas excessivement longue. Etant donnée l'importance de ce dernier type de composés que l'on nomme macromolécules ou polymères et qui sont les constituants des organismes biologiques (protéines, amidon, cellulose) aussi bien que des matières plastiques, des caoutchoucs et des fibres naturelles ou artificielles, nous consacrerons à ce problème un autre chapitre de ce livre.

### L'isomérisation non localisée

L'histoire de la chimie organique montre qu'il y a eu d'énormes écueils tant expérimentaux que théoriques. Un de ceux-ci fut certainement l'explication de l'isomérisation des dérivés du diphényle. Aujourd'hui tout est clair : l'étude des conformations et celle des symétries nous permettent de donner une réponse immédiate. Pour qu'un dérivé du diphényle puisse exister sous forme d'antipodes optiques, bien que n'ayant aucun atome de carbone asymétrique, il doit exister des conformations dissymétriques énantiomorphes, séparées par des barrières de potentiel si hautes que la molécule ne peut les franchir dans les conditions expérimentales où est faite l'observation. Mais ce n'était pas aussi évident il y a quarante ans, quand la solution du problème fut donnée en des termes essentiellement identiques à ceux que nous venons d'utiliser. En ce temps, le mot conformation n'existait pas encore et le raisonnement sur les symétries était pratiquement limité à la cristallographie.

Suivant une règle assez générale dans le domaine scientifique, la nécessité d'expliquer un fait expérimental provoque la rupture des schémas logiques jusqu'alors utilisés. Il était bien entendu que les molécules avaient une troisième dimension, mais, pour quelles raisons les dérivés du diphényle devaient précisément posséder cette particularité alors que les composés aromatiques se distinguent justement par leur structure plane ?

On discute toujours sur la cause physique du phénomène en question, à savoir la forme tridimensionnelle des diphényles; cependant une chose est bien certaine : dans ces composés les deux cycles du diphényle ne sont pas dans un même plan mais sensiblement décalés l'un par rapport à l'autre. Avec une certaine simplification, qui toutefois n'altère pas la nature du fait, on peut dire que les deux cycles sont alignés mais disposés à angle droit. La présence de substituants adéquates élève la barrière de rotation et empêche la molécule

(1) Par exemple, contrairement à celui-ci, il se trouve dans un plan de symétrie.

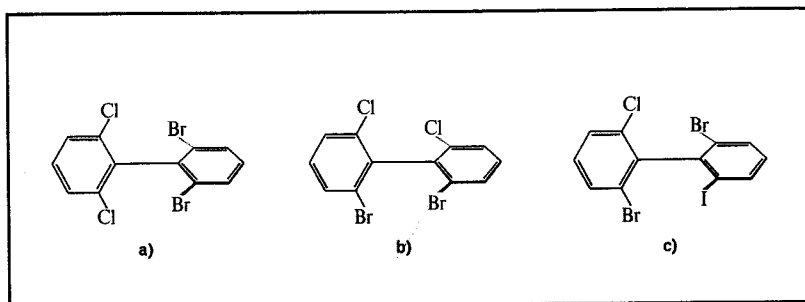


Fig. 57. — Trois exemples de dérivés du diphenyle. En a), un composé non-dissymétrique; en b), dissymétrique et en c) asymétrique. D'autres exemples d'isométrie atropique sont représentés dans les figures 47 et 48.

de prendre la forme opposée, détruisant simultanément la symétrie réflexive de la molécule (fig. 57). Où se trouvent, dans le cas présent, les atomes asymétriques ? Ils n'existent pas. Où est alors le lieu de l'asymétrie ? En toute rigueur, une telle entité n'est pas définissable : on connaît en effet, le centre de symétrie, mais non le centre d'asymétrie. Il est cependant possible de dire, en parlant moins correctement, que si un atome asymétrique, quand il existe, peut être identifié avec le centre ou le site ou le lieu de l'asymétrie, dans le cas du diphenyle ce lieu doit être étendu à la molécule toute entière : la possibilité d'isométrie n'est pas confinée à un atome particulier mais réside dans la forme générale de la molécule. C'est ainsi que l'on parle d'isométrie *atropique*, qui est une asymétrie sans localisation précise.

Nous avons parlé du diphenyle, mais le phénomène n'est pas limité à ce type de composés. Pour les allènes des figures 47 et 48, on peut tenir des propos analogues, même si, dans ce cas les barrières de rotation sont très hautes et indépendantes des substituants.

Une catégorie très semblable à celle des allènes, est constituée par les spiranes, composés bicycliques soudés par un seul atome (la double liaison des allènes peut être considérée, en un certain sens, comme un cycle à deux atomes); elle présente aussi le même type de phénomènes : possibilité d'obtenir des composés optiquement actifs, même en l'absence de carbone asymétrique de type classique (fig. 48). L'hélicène (fig. 48), une sorte d'escalier moléculaire en colimaçon, rentre également dans cette catégorie. Sa planéité est contrariée par la présence de deux couples d'atomes de carbone, qui, dans une configuration plane, occuperaient la même place. La rotation optique de cette molécule, si fortement distordue, est considérable : supérieure à 3 600 degrés si on l'exprime selon les règles habituelles.

Le tableau est maintenant complet. Nous avons cherché à donner les connaissances suffisantes pour aborder l'étude de molécules plus disparates et plus complexes.

On peut traiter les composés de l'azote, du phosphore, du soufre et même des métaux de forte valence, d'une manière analogue à celle utilisée pour le carbone. Mais, surtout, nous voudrions avoir donné les critères d'unification des différents phénomènes, nous voudrions avoir rendu évident la nécessité et l'utilité d'un traitement formel même s'il est réduit à quelques éléments.

La symétrie est une considération importante et complexe, non seulement en ce qui concerne l'activité optique mais aussi dans l'étude de la matière. Les propriétés spectroscopiques lui sont étroitement liées, tout comme la réactivité chimique et l'action biologique. Bien plus lorsque l'on va au fond des choses, on s'aperçoit que, même les lois qui gouvernent le mouvement des électrons dans les atomes et par suite la formation des liaisons chimiques, sont régies par des principes généraux de symétrie. Une discussion approfondie à cet égard a été faite par les théoriciens et commence à l'heure actuelle à influencer réellement de nombreux groupes d'expérimentateurs.



## 5 Quelques aspects de la dynamique des réactions

L'étude de la forme et de la symétrie moléculaire que nous avons développée dans les chapitres précédents constitue ce que l'on appelle la stéréochimie structurale ou statique. Ce dernier mot suggère immédiatement l'existence d'une autre stéréochimie — que nous qualifierons de dynamique — consacrée à l'étude des transformations moléculaires. Le problème peut être posé en ces termes : que se passe-t-il, quand dans l'examen des structures moléculaires, on introduit la variable temps en plus des habituelles coordonnées d'espace  $x$ ,  $y$  et  $z$ ? Nous y avons, en partie, fait allusion en parlant de l'analyse conformationnelle et des propriétés de symétrie des molécules flexibles. Mais nous voulons, à présent, illustrer d'autres aspects du mouvement des molécules : ceux résultant de modifications substantielles de leur structure.

Quand un composé A se transforme en B, que devient la structure primitive? Existe-t-il ou non une mémoire dans les réactions chimiques? Et si elle existe, comment se transmet-elle, comment agit-elle? Tout le monde se rend compte des implications très vastes cachées sous de telles questions et de la signification qu'elles peuvent avoir soit d'un point de vue pratique pour les synthèses, soit sur le plan de la connaissance des mécanismes chimiques et biologiques.

Le chimiste est un architecte de molécules : nous tenterons de rendre réelle cette image suggestive en recherchant les lois qui régissent le cours des réactions, de manière à voir comment il est possible de construire des molécules avec une structure déterminée a priori.

Les réactions chimiques peuvent se classer en quelques types fondamentaux : l'addition, la décomposition, la substitution et la transposition (fig. 58). Même si le sens de ces mots est en soi suffisamment clair, il convient de s'arrêter un instant sur ces définitions. La formation d'une molécule à partir de l'union de deux autres, constitue un processus d'addition dont l'exemple typique est l'addition du chlore ou du brome sur les molécules non saturées. Le composé obtenu par addition est parfois appelé adduct, spécialement lorsqu'il a une stabilité plutôt faible et qu'il peut se reconvertir aisément en ses composants. On a, au contraire, un processus de décomposition ou d'élimination quand une molécule est scindée en d'autres plus simples, comme dans la réaction de déshydrochloration d'une dichloroparaffine qui conduit à la formation d'acide chlorhydrique et d'un composé non saturé. Quant à la réaction de substitution ou de déplacement, elle consiste en l'éloignement d'une partie de la molécule et sa substitution par un atome donné ou un groupe d'atomes (citons, par exemple, la préparation des alcools à partir des

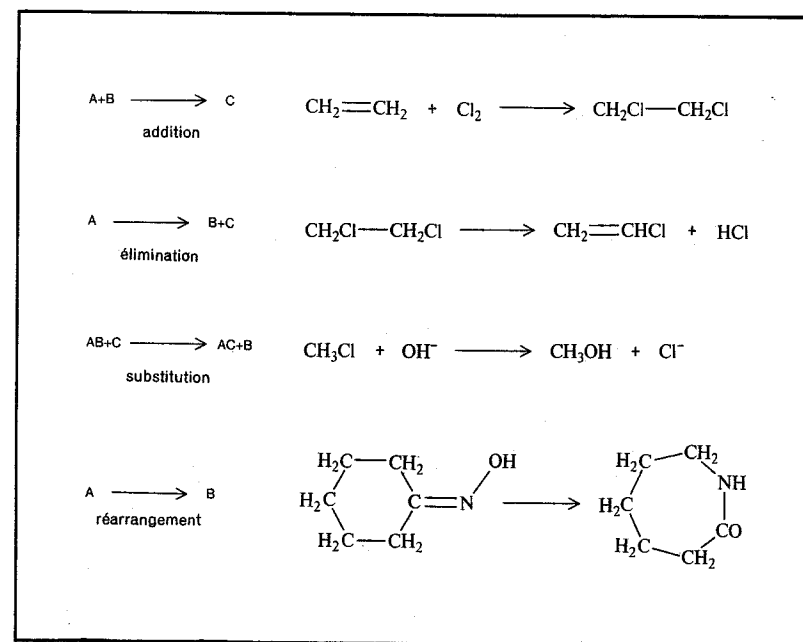


Fig. 58. — Les quatre types fondamentaux de réactions chimiques. A partir du haut : chloration de l'éthylène avec formation de dichloréthane (réaction d'addition); déshydrochloration du dichloréthane et formation du chlorure de vinyle (élimination); réaction entre le chlorure de méthyle et l'ion hydroxyle pour l'obtention de l'alcool méthylique (substitution) et enfin, une transposition de Beckmann où l'oxime du cyclohexanone se convertit en  $\epsilon$ -caprolactame.

halogénures organiques). En raison de leur caractère relativement simple, les réactions de substitution ont été très largement étudiées d'un point de vue cinétique et stéréochimique. Nous leur dédierons, par la suite, une certaine attention. Enfin les réactions de transposition ou de réarrangement moléculaire (ou même, en général, d'isomérisation) impliquent un déplacement d'atomes ou de groupes d'atomes au sein de la molécule dont il provoque une restructuration plus ou moins profonde.

Un processus chimique déterminé est généralement constitué par plusieurs étapes, que l'on peut séparément ramener à l'une de ces quatre réactions simples. C'est ainsi que dans le procédé industriel de synthèse du chlorure de vinyle, la matière première pour la production de nombreux articles en plastique (le P.V.C., le Skai, le Vipla, le vinylpelle sont tous des dérivés du chlorure de vinyle), on a d'abord l'addition du chlore sur l'éthylène avec formation de dichloréthane puis successivement l'élimination d'acide chlorhydrique et la formation du monochloréthylène ou chlorure de vinyle (fig. 58).

$\text{CH}_4$	+	$\text{Cl}_2$	$\longrightarrow$	$\text{CH}_3\text{Cl}$	+	$\text{HCl}$
16		71		50,5		36,5
$\text{CH}_4$	+	$2\text{Cl}_2$	$\longrightarrow$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	+	$2\text{HCl}$
16		142		85		73
$\text{CH}_4$	+	$3\text{Cl}_2$	$\longrightarrow$	$\text{CHCl}_3$	+	$3\text{HCl}$
16		213		119,5		109,5
$\text{CH}_4$	+	$4\text{Cl}_2$	$\longrightarrow$	$\text{CCl}_4$	+	$4\text{HCl}$
16		284		154		146

Fig. 59. — Bilan quantitatif de quelques réactions. Les nombres devant les formules indiquent le nombre relatif de molécules qui réagissent et qui sont produites; les nombres écrits, en dessous, sont au contraire proportionnels aux masses des réactifs et des produits. On peut observer que la somme des masses des réactifs est égale à celle des produits, résultat en accord avec la loi de Lavoisier.

Mais plus encore que les aspects formels de ces définitions, l'étude de la réactivité chimique demande une série de considérations portant sur les bilans massique et énergétique qui sont impliqués dans les réactions.

### La force motrice des réactions chimiques

Le premier paramètre que l'on doit examiner dans l'étude des transformations moléculaires est la stœchiométrie de la réaction, c'est-à-dire la détermination de tous les composés qui y prennent part, aussi bien les réactifs que les produits et la définition de leurs rapports molaires. Une réaction chimique est généralement représentée par une équation où figurent les formules de toutes les espèces chimiques intéressées, chaque composé étant affecté d'un coefficient qui définit le nombre relatif de ses molécules participant à la réaction (fig. 59). L'équation chimique représente le bilan massique de la réaction : pour chaque mole de produit, disparaît un certain nombre de moles des différents réactifs, éventuellement il se forme des composés secondaires mais de telle sorte que la masse totale des réactifs et des produits reste constante. Ce bilan est vérifié soit lorsque la réaction est complète (ou, comme on dit, totalement déplacée vers la droite), soit quand elle s'arrête à un certain taux.

Ainsi que nous le verrons plus en détail par la suite, il faut pour l'achèvement d'une réaction, un temps plus ou moins long, car la vitesse de transformation des molécules n'est pas infinie. Il est donc possible, en jouant sur le facteur

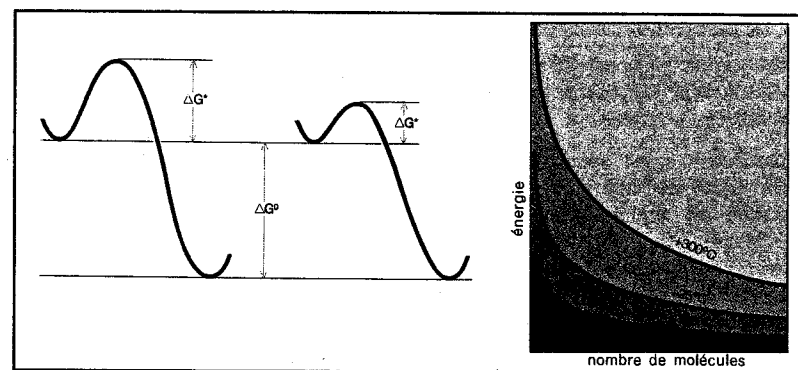


Fig. 60. — Une réaction chimique ne peut se produire que si l'énergie libre de l'état final est inférieure à celle de l'état initial. A cette loi thermodynamique s'opposent, quelquefois, des considérations cinétiques (relatives à la vitesse des réactions). Si l'énergie d'activation est forte, la réaction, s'effectue lentement; cependant si on peut réduire la hauteur de la barrière (par exemple, en utilisant un catalyseur), on augmente la vitesse dans des proportions, parfois, considérables. De même, l'augmentation de la température est, en général, favorable à un déroulement rapide de la réaction : en effet, à haute température, le nombre de molécules dotées d'une énergie suffisante pour franchir la barrière énergétique est plus grand, comme on peut l'observer sur le diagramme de droite.

temps, d'interrompre, à son gré, la réaction à un certain taux d'avancement. Mais, même en faisant abstraction de ce fait, il y a de nombreuses réactions qui n'arrivent jamais à s'achever, aussi longtemps que l'on puisse attendre. Dans un tel cas, il s'instaure, entre les réactifs et les produits, un équilibre dynamique : les molécules des premiers se convertissent en molécules des seconds et inversement. L'équilibre est atteint quand les vitesses des réactions directe et inverse sont égales.

Le facteur qui régit l'équilibre chimique et qui, plus généralement, pousse les molécules à réagir et à se transformer, est de nature énergétique. Une simple analogie nous permettrait de comprendre ce fait : un réservoir, un lac de haute montagne, représentent un patrimoine d'énergie de grande valeur. S'il n'existait pas d'obstacles (montagnes, digues, barrages) l'eau s'écoulerait vers l'aval pour atteindre un niveau de plus basse énergie et en conséquence plus stable.

Tout fleuve se dirige vers la mer; cette constatation peut être traduite en termes de chimie, de la façon suivante : la force motrice des processus chimiques consiste en la tendance générale de tout système à diminuer son énergie en cédant, sous diverses formes, son surplus au milieu extérieur (fig. 60). L'énergie dégagée par les réactions chimiques peut être très grande et constitue la plus importante source de chaleur et d'énergie produite par l'homme. Il suffit de penser à tous les processus de combustion, des moteurs d'automobiles aux centrales thermoélectriques, pour voir combien la vie moderne est directement basée sur elle. Les grandes sources d'énergie méca-

nique ou thermique obtenues par voie chimique — charbon, pétrole et gaz naturels — sont encore aujourd'hui largement en tête par rapport aux différentes sources concurrentes telles que l'énergie hydroélectrique, solaire, géothermique ou nucléaire et on prévoit qu'elles le seront encore pendant de nombreuses années.

Cependant, il est opportun de préciser que la force qui contrôle les réactions chimiques ne coïncide pas avec la chaleur dégagée par la réaction, mais qu'elle est exprimée plus correctement par l'énergie de Gibbs ou énergie libre qui est une fonction thermodynamique faisant intervenir l'enthalpie, la température absolue et l'entropie. Sans entrer dans le détail des définitions exactes de ces grandeurs, il est suffisant de dire que l'enthalpie est en première approximation liée à la présence des liaisons chimiques entre les atomes ainsi qu'à leur force, l'entropie peut être ramenée aux notions d'ordre et de désordre, quant à la température, elle est une indication de l'état d'agitation du système (vitesse des molécules, amplitude des vibrations, etc.). La variation d'enthalpie s'identifie avec la chaleur de réaction; elle est négative pour les réactions exothermiques (qui produisent de la chaleur) et positive pour celles qui sont endothermiques. L'entropie d'un composé a une valeur positive d'autant plus grande que la température est plus élevée et que le système moléculaire est plus désordonné (par exemple, la vapeur d'eau a une entropie plus grande que celle de l'eau liquide qui est elle-même supérieure à celle de la glace): dans une réaction, la variation d'entropie est positive si le système évolue vers un état plus désordonné (1).

Un système chimique peut spontanément se transformer en un autre quand l'énergie libre de l'état final est inférieure à celle de l'état initial, c'est-à-dire quand  $\Delta G$  (différence de l'énergie de Gibbs entre l'état final et l'état initial) est négatif ( $\Delta G < 0$ ). Au cours de la réaction, cette différence diminue pour finalement devenir nulle ( $\Delta G = 0$ ): on est alors dans un état d'équilibre où coexistent réactifs et produits de la réaction.

### Vitesses et mécanismes des réactions

Ayant déterminé les conditions nécessaires à la réalisation des réactions, on peut se demander si celles-ci se produisent dans tous les cas où l'évolution d'un système entraîne une diminution de l'énergie libre. La réponse est nettement négative: si la stabilité d'un composé ou d'un mélange de composés était uniquement déterminée par des facteurs thermodynamiques, nous n'aurions pu écrire ces pages, ni vous les lire. En effet, la vie ne serait pas

(1) Les symboles habituellement, utilisés pour représenter les variations d'énergie libre, d'enthalpie et d'entropie sont respectivement  $\Delta G$ ,  $\Delta H$  et  $\Delta S$ . La relation existant entre ces trois grandeurs est la suivante:  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ , où  $T$  désigne la température absolue. Dans certains textes, le symbole  $G$  est remplacé par  $F$ .

possible, du moins sous la forme terrestre que nous lui connaissons, car l'existence des organismes vivants nécessite celle d'un très grand nombre de composés extrêmement délicats et instables (protéines, acides nucléiques, enzymes, etc.), alors que la thermodynamique nous dit qu'en présence d'oxygène aucun composé organique ne peut être stable mais seulement ses produits de combustion (anhydride carbonique, eau, etc.).

L'analogie hydraulique nous sera encore utile: bien que la mer se trouve à un niveau inférieur à celui d'un lac alpin, les montagnes et les digues empêchent les eaux de descendre. Pourtant, si nous pouvions par exemple provoquer des vagues suffisantes pour renverser les digues, alors plus rien ne s'opposerait à l'écoulement des eaux. De même pour les molécules, on peut penser à quelque chose de semblable. Un mélange de deux gaz tels que l'hydrogène et l'oxygène, est thermodynamiquement instable car à la température ordinaire et même à haute température, le système chimique stable, constitué d'atomes d'hydrogène et d'oxygène, est l'eau. Toutefois l'hydrogène et l'oxygène ne réagissent pas, tant qu'ils ne sont pas portés à haute température, ou aussi longtemps qu'ils ne sont pas excités par une flamme, ou bien, tant qu'ils ne sont pas mis en présence d'un catalyseur tel qu'une trace de mousse de platine ou de palladium. (Nous ne conseillons pas de tenter cette expérience, l'hydrogène et l'oxygène formant un mélange tonnant: c'est-à-dire que la réaction se produit d'une façon explosive, extrêmement dangereuse). La non réactivité du mélange hydrogène-oxygène est attribuée à la présence de certaines barrières d'énergie — comparables aux digues de l'exemple hydraulique — qui doivent être franchies pour que la réaction puisse se produire.

Les deux méthodes pour provoquer la combustion du mélange hydrogène-oxygène, échauffement et usage d'un catalyseur, correspondent à deux façons différentes de franchir les barrières: soit augmenter la hauteur des vagues soit abaisser le niveau de la digue (fig. 60).

La théorie cinétique des gaz nous apprend que l'énergie moyenne d'un système ne coïncide pas avec l'énergie de chaque molécule prise isolément. Un certain nombre de molécules possède une énergie supérieure à la moyenne et cette fraction est d'autant plus grande que la température est plus forte. On comprend donc pourquoi, dans la presque totalité des cas, la vitesse de réaction augmente avec la température: ce qui est impossible ou très improbable à basse température peut se produire aisément à une température plus élevée où, pour continuer la métaphore, la vague des molécules est plus haute et plus puissante.

La relation entre la température et la vitesse de réaction est l'un des sujets les plus intéressants de la cinétique chimique, mais l'étude des mécanismes de réaction présente d'autres aspects non moins importants. Considérons deux composés A et B dont la réaction engendre un nouveau composé C et éventuellement un second composé D. Si l'on cherche à exprimer la vitesse de cette réaction à l'aide d'une relation mathématique, on doit introduire

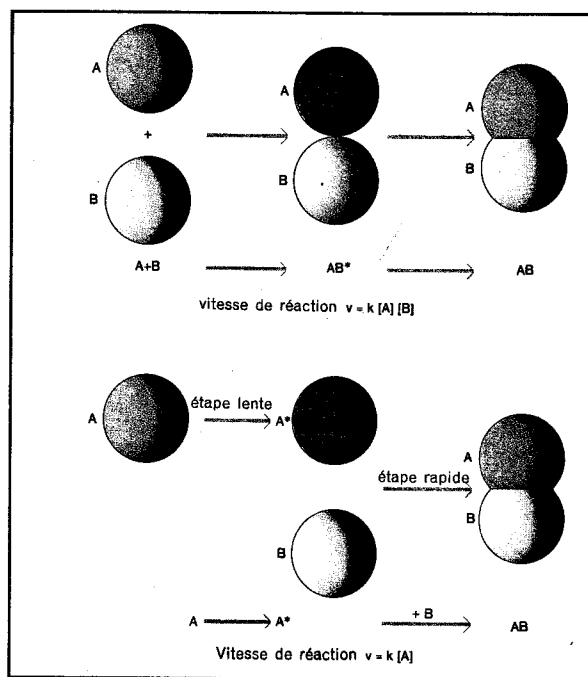


Fig. 61. — Illustration des mécanismes bimoléculaires et monomoléculaires des réactions entre A et B. Le choc entre A et B conduit à la formation d'un complexe activé  $AB^*$  qui se transforme rapidement en un composé AB (en haut). En bas : le réactif A, se convertit d'abord en une espèce activée  $A^*$  qui, ensuite, réagit avec B pour donner le produit final.

comme paramètres de l'équation, les concentrations des réactifs. De fait, la vitesse est généralement d'autant plus grande que la concentration en A ou en B ou bien des deux à la fois, est plus importante. Une série d'équations de complexité variable permet de relier le rendement en produits ou le degré d'avancement de la réaction, aux divers facteurs en jeu (temps, température, concentration ou pression de chaque réactif, etc.).

La connaissance du comportement cinétique d'une réaction est souvent d'une très grande utilité pratique. L'exploitation économique d'un procédé industriel peut dépendre parfois de la possibilité d'augmenter les rendements de 5 ou 10 %, ou de réduire le temps de réaction ou même d'abaisser la température quand les conditions de travail du matériel d'une installation sont excessivement onéreuses.

Mais il y a bien plus. Connaître quels sont les facteurs dont dépend la vitesse d'une réaction signifie que l'on possède certains éléments essentiels pour l'interprétation de son mécanisme au niveau moléculaire. Quand la vitesse d'une réaction entre A et B dépend soit de la concentration en A soit de la concentration en B, on peut penser que l'événement déterminant est constitué

par la rencontre des deux molécules A et B : la probabilité de tels événements est en effet proportionnelle au nombre de molécules A et B présentes dans un volume donné. On peut alors postuler un mécanisme de réaction dans lequel l'étape essentielle, du moins en ce qui concerne la vitesse, est précisément un choc efficace entre les deux molécules (fig. 61).

Le nombre de molécules dont dépend la vitesse d'une réaction, encore appelé l'ordre de réaction, ne s'identifie pas nécessairement avec les coefficients stoechiométriques mentionnés précédemment et même, dans la plupart des cas, il n'existe aucune relation évidente entre ces deux nombres. En fait, une réaction chimique consiste en une succession d'événements simples qui se produisent chacun avec une vitesse propre, différente de celle des autres; mais la vitesse du processus global coïncide en pratique avec celle de l'étape la plus lente. Le phénomène est bien connu et est valable, aussi, dans d'autres domaines : le trafic maximal sur une autoroute, la sortie d'un stade ou d'un cinéma sont strictement déterminés par l'événement le plus lent qui est constitué par le paiement au poste de péage ou par le passage des grilles et des portes.

Même si la connaissance du point de vue cinétique est limitée à l'étape la plus lente de la réaction, les informations qu'on en retire ne sont pas moins utiles. Revenons à la réaction entre A et B : si sa vitesse dépend uniquement de la concentration de A (au lieu de A et de B), son mécanisme est fondamentalement différent de celui considéré ci-dessus. Il ne s'agit plus d'une rencontre entre A et B — ou du moins celle-ci n'est plus décisive sur le plan cinétique — mais on peut supposer que A se transforme lentement en une espèce intermédiaire  $A^*$  et qu'ensuite une réaction rapide entre  $A^*$  et B conduit aux produits définitifs.

L'interprétation cinétique d'une réaction est essentielle pour en esquisser correctement le mécanisme; il faut toutefois noter que si elle n'est pas complétée par d'autres méthodes, si on ne lui donne pas un contenu chimique, la cinétique risque de rester un pur exercice mathématique : de ce point de vue, une des aides les plus efficaces pour la cinétique est précisément apportée par la stéréochimie. Nous revenons, ainsi, au sujet principal de notre discussion.

### Comment se modifient les molécules ?

Supposons que nous décomposions une molécule en fragments plus simples ou bien que nous lui fassions subir une série de transformations pour la convertir en un produit plus complexe : quelle relation existe-t-il entre les produits de la réaction et le composé initial ?

Un des principaux critères dans la détermination des structures moléculaires organiques est ce que l'on appelle le principe du moindre changement de structure : les produits d'une réaction, excepté le cas particulier des réactions de transposition, ont la même structure de base que le composé initial, les variations étant seulement limitées au point où la molécule réagit. L'usage

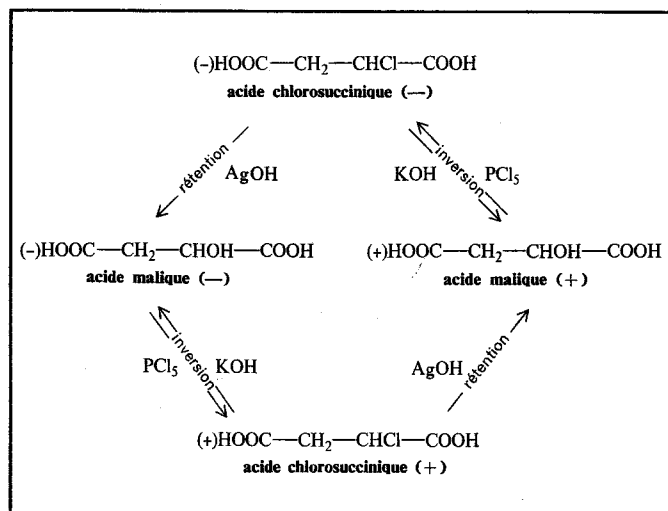


Fig. 62. - Dans la conversion de l'acide malique en acide chlorosuccinique et inversement, il se produit de nombreuses inversions de Walden ou de configuration. Les réactions qui s'effectuent avec une rétention de configuration sont beaucoup plus rares que celles qui provoquent une inversion.

très fréquent que l'on a fait et que l'on fait toujours de ce principe, dans la détermination des structures moléculaires, est largement justifié par le grand nombre de confirmations expérimentales obtenues au moyen de méthodes absolument indépendantes comme celles de la physico-chimie. Mais même au sein de la recherche purement chimique, la masse des résultats obtenus forme un ensemble parfaitement cohérent.

Le chimiste apparaît ici comme un passionné d'énigmes aux prises avec un difficile jeu de mots croisés : une hypothèse initiale, un mot exact permet d'obtenir de nouvelles solutions qui, à leur tour, confirment l'hypothèse jusqu'à donner à l'ensemble une cohérence interne complète. La probabilité pour que la solution soit exacte est d'autant plus forte que la grille du jeu est plus complexe. C'est précisément la multitude des recoupements et des confirmations internes, qui a donné une grande autorité au principe du moindre changement de structure. On serait, par suite, tenté de le considérer comme un principe de validité générale et de le formuler de la façon suivante : au cours d'une réaction, les liaisons qui se rompent, se reconstituent de manière essentiellement analogue à celles d'origine. Cependant, tel que nous venons de l'énoncer, ce principe est erroné ou du moins il ne peut être maintenu d'une manière générale.

Sans mettre en doute l'efficacité du principe de moindre changement, il faut en préciser exactement le domaine d'application, compte tenu de tous les faits qui lui sont ou non favorables. Il y a longtemps que ces derniers sont connus : depuis que Paul Walden découvrit les processus qui maintenant portent son nom. Nous en décrivons un exemple avec quelques détails (fig. 62).

L'acide chlorosuccinique est un composé asymétrique capable d'exister sous forme d'antipodes optiques; considérons l'un d'entre eux seulement, par exemple, celui qui est négatif : l'acide chlorosuccinique ( $-$ ) peut être transformé à l'aide de deux réactifs différents en acide malique gauche ou droit. Le cycle de Walden se complique par la suite, car chacun des deux acides maliques peut être à nouveau converti en acide chlorosuccinique positif ou négatif avec un changement de signe ultérieur. Tout cet ensemble de réactions peut encore être obtenu à partir de l'acide chlorosuccinique positif.

Même si nous ne connaissons pas les relations entre le signe de la rotation optique et la configuration des composés en question (nous avons déjà dit que cette corrélation, bien qu'étant univoque, n'est pas aisée à obtenir), nous pourrions dire avec certitude que dans certaines de ces réactions il y a eu une inversion de configuration, puisqu'un énantiomère a été transformé en un couple d'antipodes. C'est pour cela que la formulation donnée précédemment au principe de moindre changement n'est pas valable, car il est clair que, dans ce cas, la liaison ne s'est pas reconstituée sans altération, c'est-à-dire dans la même position par rapport aux autres substituants.

D'abord considérés comme des curiosités particulières, les phénomènes liés à l'inversion de Walden sont, de nos jours, retenus comme la règle et non l'exception dans le comportement des molécules. Les méthodes stéréochimiques montrent, en cette occasion, leur sensibilité et leur aptitude pour étudier le mécanisme intime des réactions. L'existence d'une inversion de configuration ne peut en effet être observée qu'en opérant sur des composés optiquement actifs, dans la mesure où un mécanisme stérique quelconque (rétention, inversion, racémisation) transforme toujours un composé racémique en d'autres composés racémiques (1). Ensuite, les résultats obtenus avec les composés optiquement actifs peuvent, légitimement, être extrapolés aux autres composés, même non dissymétriques, comme il est possible de le démontrer à l'aide de méthodes isotopiques; d'où la portée générale des conclusions que l'on peut en tirer.

C'est vers 1930 que Christopher Ingold accomplit un pas décisif dans l'interprétation des mécanismes de réaction, en réussissant à fondre en une hypothèse unique le comportement cinétique et stéréochimique des réactions de substitution. Il étudia, en particulier, les substitutions nucléophiles dans lesquelles le groupement qui s'éloigne aussi bien que celui qui le remplace sont relativement riches en électrons. D'un point de vue cinétique, de telles réactions peuvent être du premier ou du deuxième ordre, suivant que leur

(1) Une exception à cette affirmation est constituée par les composés qui possèdent deux ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. La possibilité d'observer l'inversion de Walden même dans le composé racémique, dépend dans ce cas de l'existence à l'intérieur de la molécule d'autres atomes asymétriques dont la configuration reste inaltérée et qui jouent le rôle d'un élément de référence constant.

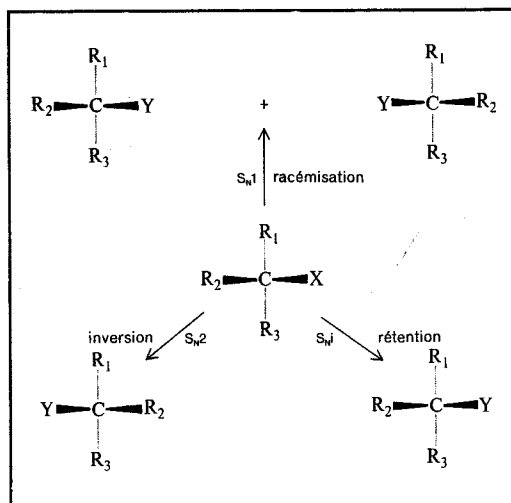


Fig. 63. — Cours stérique des réactions  $S_N1$  et  $S_N2$  : elles donnent respectivement lieu à la racémisation et à l'inversion de la configuration. D'autres réactions de substitution, moins communes, qui se produisent avec une rétention de configuration, sont appelées  $S_Ni$ , ce qui signifie : substitution nucléophile interne.

vitesse dépend de la concentration d'un seul composé organique (appelé aussi substrat) ou bien de celle du substrat et du réactif nucléophile (l'agent de substitution). D'un point de vue stéréochimique, elles peuvent encore se diviser en réactions s'accompagnant d'une racémisation ou bien d'une inversion de configuration (la rétention de la configuration est en effet très rarement observée).

La grande découverte d'Ingold fut de voir qu'à chaque type de comportement cinétique correspond un comportement stérique bien déterminé et que deux phénomènes fondamentalement différents comme l'activité optique et la vitesse de réaction, peuvent être expliqués à partir du même mécanisme de réaction. Nous avons déjà décrit, de façon sommaire, les mécanismes responsables du comportement cinétique du premier ou du deuxième ordre présenté par une réaction entre A et B. Essayons de les préciser dans le cas spécifique des réactions de substitution. Nous utiliserons, dorénavant, la terminologie d'Ingold d'après laquelle on les dénomme respectivement réactions  $S_N1$  et  $S_N2$  : le nombre indiquant l'ordre de la réaction et les lettres signifiant substitution nucléophile.

Considérons une réaction d'échange entre le composé ou substrat AX et l'agent nucléophile Y : les produits de la réaction seront AY et X. Nous dirons que la réaction est du type  $S_N1$  si sa vitesse dépend seulement de la concentration de AX. Dans les réactions  $S_N1$ , on a généralement une racémisation du substrat : si l'on part du composé AX optiquement actif, on obtient le produit AY sous forme inactive ou pour le moins, avec une pureté optique nettement

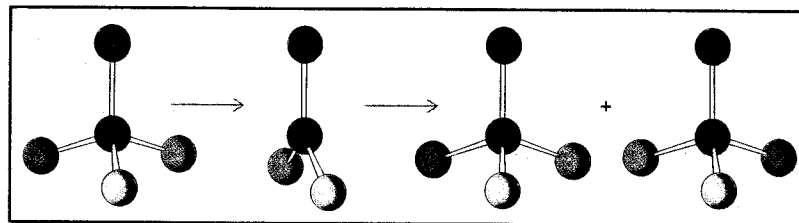


Fig. 64. — La réaction de substitution  $AX + Y^- \rightarrow AY + X^-$  est appelée  $S_N1$  quand elle suit une équation cinétique du premier ordre ( $v = k[A]$ ). L'espèce active est constituée par un ion carbonium positif produit par l'élimination de  $X^-$ . La symétrie plane de l'ion carbonium est telle que l'attaque du réactif  $Y^-$  se produit avec une égale probabilité de part et d'autre de ce plan, entraînant la formation d'un nombre égal de molécules antipodes.

inférieure à celle de AX. Au contraire, la réaction se déroule suivant un processus  $S_N2$  lorsque sa vitesse dépend de la concentration de AX et de celle de Y ; dans ce cas, on a d'ordinaire l'inversion de la configuration du substrat : celui-ci passe, par exemple, de la série D à la série L si l'on a repéré sa configuration par rapport à celle d'un composé standard tel que l'aldéhyde D-glycérique (fig. 63). Le comportement cinétique et stérique d'une réaction  $S_N1$  a été expliqué en supposant que la réaction procède en deux étapes successives ; dans la première, le composé AX élimine le groupement X, en général sous forme d'anion  $X^-$ , et se transforme en un ion positif  $A^+$ . Cette étape est relativement lente et détermine donc l'ordre cinétique de toute la réaction. L'ion  $A^+$  est constitué d'un atome de carbone lié à trois substituants seulement (c'est l'ion carbonium), il a une forme triangulaire plane et possède un plan de symétrie. Même si le composé AX était optiquement actif, l'état de transition  $A^+$  est symétrique (du moins dans l'hypothèse d'une ionisation complète et en l'absence de toute autre interaction) ; il en résulte que le déroulement ultérieur de la réaction ne peut plus être asymétrique. L'agent nucléophile Y réagit, en effet, avec une égale probabilité de part et d'autre du plan de symétrie, produisant un mélange racémique de molécules AY droites et gauches (fig. 64).

Au contraire, en ce qui concerne les réactions  $S_N2$ , l'état de transition est vraisemblablement constitué par un ion négatif instable du type  $(YAX)^-$ , dans lequel l'atome de carbone est entouré par cinq ligands. Sa forme serait celle d'une bipyramide trigonale dont les sommets opposés seraient occupés par les deux agents nucléophiles X et Y. Un état de transition de ce type rend compte de la cinétique du deuxième ordre (la vitesse dépendant du nombre de chocs efficaces entre AX et Y) et de l'inversion stérique (fig. 65) ; le fait que l'agent nucléophile Y s'approche de la molécule par le côté opposé à X se justifie entièrement au moyen de considérations électrostatiques : en effet, les deux agents nucléophiles se repoussent car ils sont l'un et l'autre riches en électrons et donc dotés d'une charge électrique de même signe.

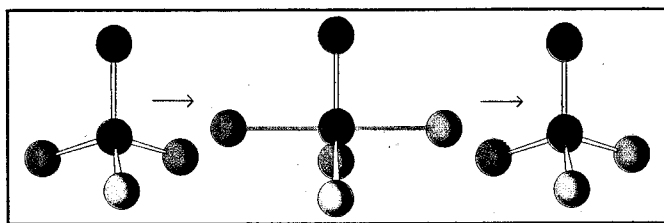


Fig. 65. — La réaction de substitution  $AX + Y^- \rightarrow AY + X^-$  est, au contraire, appelée  $S_N2$  lorsqu'elle suit une cinétique du deuxième ordre ( $v = k[A][Y^-]$ ). L'espèce activée est constituée par un complexe  $(YAX)^-$  en forme de bipyramide triangulaire, l'agent nucléophile et le groupement amovible étant opposés l'un par rapport à l'autre. Le produit de la réaction,  $AY$ , possède une configuration inverse de celle de  $AX$  parce que le nouveau groupement s'est approché du côté opposé à  $X$ .

Ce type d'interprétation a été le point de départ de la chimie-physique organique moderne, science qui étudie les mécanismes des réactions sous tous leurs aspects et dont il représente, aujourd'hui encore, un des plus remarquables succès. Cependant, depuis Ingold, des progrès ont été faits à propos du rôle du solvant ou de celui de l'addition de substances étrangères, ainsi que dans l'explication de la racémisation partielle de certaines réactions  $S_N2$  ou de l'inversion partielle que l'on observe dans les réactions  $S_N1$ . Enfin le cas des molécules possédant plus d'un centre actif est abordé.

Les schémas  $S_N1$  et  $S_N2$  doivent être considérés comme des comportements typiques et en un certain sens limites, alors que de nombreuses réactions ont un comportement intermédiaire avec une inversion et une racémisation partielles. Pour ces cas intermédiaires, appelés réactions « *borderline* », on a diverses interprétations. Quelquefois et pour certains savants, il s'agit de réactions dont le mécanisme est réellement intermédiaire (élimination incomplète de  $X$  dans l'état de transition, formation de couples d'ions, etc.); d'autres fois et pour d'autres groupes de chercheurs, il s'agit de la superposition de deux réactions qui se déroulent suivant les deux mécanismes  $S_N1$  et  $S_N2$ . Dans des cas de ce genre, on arrive parfois au résultat paradoxal que l'usage de réactifs concentrés, condition ordinairement regardée comme très énergique, provoque un déroulement stérique plus simple. Ceci est dû à un rapport différent entre les vitesses d'inversion (réaction  $S_N2$  proportionnelle à la concentration de l'agent nucléophile) et de racémisation (réaction  $S_N1$  indépendante de  $Y$ ): en augmentant la concentration de  $Y$ , on exalte la contribution de la première réaction par rapport à la seconde.

### Les réactions stéréospécifiques

Dans les procédés de synthèse des molécules complexes, on a souvent recours aux réactions d'addition sur les liaisons multiples. Il est bien connu que les composés organiques contenant des doubles ou des triples liaisons (par

exemple, ceux contenant les groupements  $C=C$ ,  $C\equiv C$ ,  $C=O$ ,  $C\equiv N$ , etc.) sont extrêmement réactifs et tendent facilement à se saturer.

Un système chimique formé de liaisons simples est en général plus stable qu'un système contenant des liaisons doubles ou triples : ceci résulte de la plus grande énergie mise en jeu dans la formation des liaisons  $\sigma$  que dans celle des liaisons  $\pi$ .

Même d'un point de vue cinétique, les réactions d'addition sont assez souvent favorisées car elles ont des barrières ou plus exactement des énergies d'activation relativement basses. Etant donnée l'abondance des électrons existant dans une liaison multiple, les réactions d'addition ont le plus souvent un caractère électrophile et non nucléophile en ce sens que, dans un réactif du type  $XY$ , c'est l'atome ou le groupe le plus pauvre en électrons qui réagit d'abord, son partenaire n'intervenant qu'après. Les considérations stéréochimiques que nous voulons à présent discuter, sont cependant indépendantes du mécanisme proprement électronique, car elles se basent uniquement sur les relations structurales, en cours de réaction, entre les composés de départ et les produits.

La stéréochimie des réactions d'addition trouve son exemple formellement le plus simple dans l'hydrogénation ménagée des composés acétyléniques. Dans cette réaction, on passe d'un composé linéaire contenant une triple liaison à un composé de la série oléfinique possédant une double liaison et une structure plane. Comme nous l'avons déjà dit dans le chapitre III, ces composés peuvent exister sous deux formes isomères (encore appelées isomères géométriques), l'une de type *cis*, l'autre de type *trans*.

Expérimentalement, on a observé qu'à partir d'un acétylène disubstitué, il est possible, en faisant varier opportunément les conditions d'hydrogénation telles que la pression ou la température, d'obtenir les isomères *cis* ou *trans*. Les deux processus ont été respectivement appelés processus d'addition *cis* et *trans* (fig. 66).

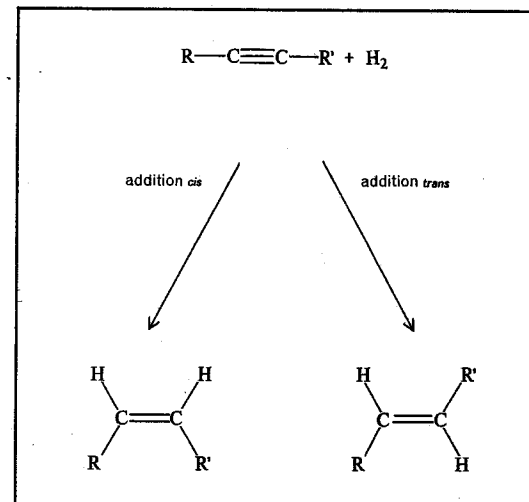


Fig. 66. — Un processus d'addition sur un composé acétylénique est dit de type *cis* (ou *trans*) lorsque les deux atomes introduits dans la molécule se trouvent en position *cis* (ou *trans*) par rapport à la double liaison.

En ce qui concerne la stéréochimie de l'addition sur les oléfines, il convient de préciser davantage la signification des termes : addition *cis* et *trans*. Dans un composé oléfinique, les deux atomes de carbone non saturés et les quatre atomes qui leur sont adjacents, sont disposés dans un plan : nous définirons alors l'addition de type *cis*, comme celle dans laquelle les deux nouvelles liaisons qui se forment sont d'un même côté de ce plan l'addition de type *trans* correspondant à deux nouvelles liaisons situées de part et d'autre du plan (fig. 67).

Les deux types d'addition sont possibles : de sorte que, si un réactif donné s'additionne uniquement en position *cis* ou *trans*, la réaction est dite *stéréospécifique* ou *stéréosélective*. En vérité, il existe, sur l'usage de ces termes, un certain désaccord entre les divers auteurs, mais nous pensons qu'une distinction exacte à cet égard est essentiellement du domaine des spécialistes.

La formation des époxydes, l'hydroxylation par le permanganate ou le tétroxyde d'osmium sont des réactions stéréospécifiques du type *cis*, alors que l'hydroxylation des oléfines par les peracides est du type *trans*. La réaction d'hydroxylation des oléfines présente un intérêt notable, car elle peut être conduite de façon *cis* ou bien *trans* suivant le réactif employé; en partant de

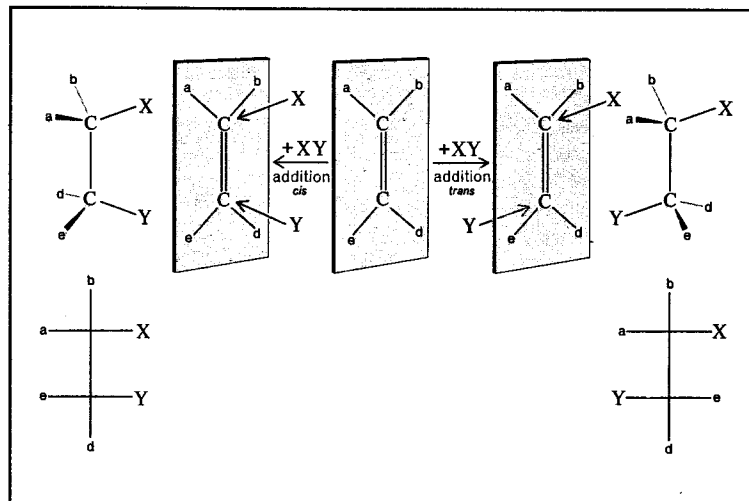
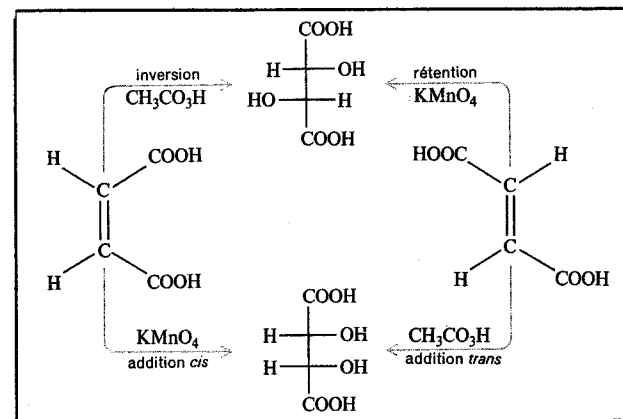


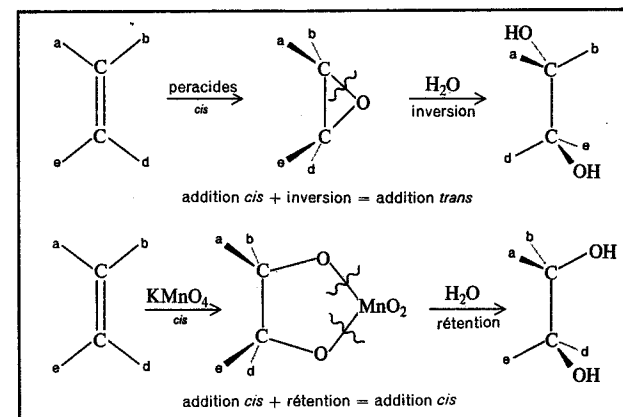
Fig. 67. — Un processus d'addition sur un composé oléfinique est dit de type *cis* lorsque les deux atomes s'ajoutent d'un même côté du plan défini par les quatre atomes adjacents à la double liaison; inversement, il est dit de type *trans* lorsque les atomes s'ajoutent de part et d'autre d'un tel plan. Les additions *cis* et *trans* conduisent à des composés diastéro-isomères comme on peut le constater sur leur projection de Fischer.

Fig. 68. — Par hydroxylation *cis* de l'acide maléique (à gauche) avec le permanganate ( $\text{KMnO}_4$ ), on obtient l'acide méso-tartrique (en bas), alors que par hydroxylation *trans* avec l'acide peracétique, on obtient l'acide tartrique racémique (en haut). Avec les mêmes réactifs, mais en partant de l'acide fumarique (à droite), on obtient respectivement l'acide racémique et l'acide méso-tartrique.



deux isomères non saturés différents il est possible de décrire un cycle de réactions analogue à celui de Walden (fig. 68). On peut même tenter d'expliquer cette réaction : dans le cas du permanganate comme dans celui des peracides, la première étape de la réaction est une addition *cis* avec formation d'un composé cyclique, à cinq atomes dans le premier cas et à trois atomes dans le second. Ensuite, la décomposition du produit intermédiaire demande nécessairement, dans le cas des peracides, la rupture d'une liaison oxygène-carbone et en conséquence une inversion de configuration (au moyen d'une réaction

Fig. 69. — Parfois, le résultat final d'une réaction diffère de celui obtenu au cours d'une première étape. En haut, on a d'abord une addition *cis* de l'oxygène sur la double liaison avec formation d'un composé époxy; l'addition d'eau provoque une inversion de configuration et, en définitive, le résultat est *trans*. En bas, le passage du composé cyclique à cinq atomes au glycol, n'implique pas la participation des liaisons carbone-oxygène, et en conséquence n'altère pas la configuration.





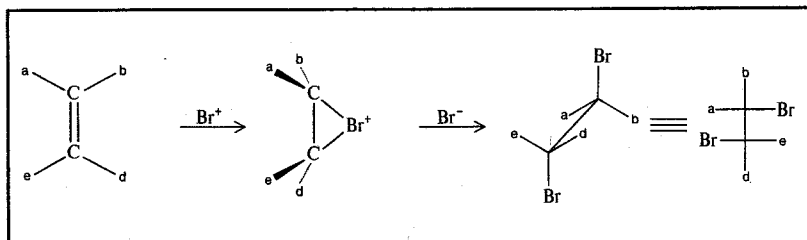


Fig. 70. — L'addition de deux atomes de brome sur une oléfine se réalise en deux étapes. D'abord, on a la fixation d'un cation  $\text{Br}^+$  pour former un composé cyclique à trois atomes appelé ion bromonium. Ensuite l'anion  $\text{Br}^-$  s'additionne du côté opposé au cycle, provoquant une inversion de configuration du carbone. C'est pour cette raison que la réaction complète s'effectue selon un mécanisme *trans*.

$\text{S}_{\text{N}}2$ ). Au contraire, avec le permanganate, la formation du glycol se produit sans inversion car les liaisons qui se rompent dans la seconde phase de la réaction, sont celles entre l'oxygène et le métal et non celles entre l'oxygène et le carbone (fig. 69).

L'explication de l'addition *trans* dans la réaction de bromuration est tout à fait analogue. L'état de transition est alors constitué par un ion *bromonium* cyclique, obtenu par addition *cis* d'un cation brome sur la double liaison. Le second atome de brome s'ajoute sous forme d'un ion négatif du côté opposé au cycle des trois atomes provoquant l'inversion de la configuration de l'atome de carbone. En confirmation de ce mécanisme à deux étapes, on peut observer que la présence dans la solution de fortes concentrations en anions étrangers, tel que l'ion chlorure, conduit à une formation plus abondante de dérivés mixtes (chloro-bromo...) que de dibromure.

Les réactions d'addition et de substitution ne sont pas les seules à se dérouler selon un mécanisme stérique bien déterminé, c'est-à-dire à être stéréospécifiques. Citons l'exemple assez commun des réactions d'élimination *trans*, au cours desquelles les deux fragments qui se détachent d'une molécule — quand on passe du composé saturé au non saturé — prennent dans l'état de transition une disposition relative anti ou *trans* (à  $180^\circ$ ). Il existe encore des réactions de transposition avec rétention de configuration, comme la dégradation d'Hofmann qui convertit les amides en amines et que l'on peut utiliser pour déterminer la configuration absolue des acides optiquement actifs.

On peut se demander, à présent, quelles sont les causes du comportement variable des réactions. Parmi les éléments que l'on doit prendre en considération, celui qui a, peut-être, un poids déterminant est la structure de l'état de transition (1).

(1) En toute rigueur on devrait parler de la structure du complexe activé, cet agrégat d'atomes particulier qui correspond à l'état de transition c'est-à-dire au maximum de la courbe d'énergie (l'état de transition est en effet un concept énergétique). Les deux termes sont cependant souvent utilisés comme synonyme.

Nous avons déjà vu que dans les substitutions de type  $\text{S}_{\text{N}}1$ , la géométrie de l'ion carbonium possédant une symétrie plane, le réactif nucléophile se comporte de façon identique de part et d'autre du plan de cet ion. La réaction n'a alors aucune raison d'être stéréospécifique : on peut dire que la sélectivité d'une réaction est d'autant plus grande qu'on s'éloigne davantage de ce cas limite. Par exemple, une réaction qui ne s'effectue pas par l'intermédiaire d'ions totalement libres, ou mieux encore, qui conserve un certain degré de covalence aux liaisons qui se relâchent et se forment, peut être hautement spécifique, comme c'est le cas dans les substitutions  $\text{S}_{\text{N}}2$  ou dans les réactions se produisant avec l'assistance des groupements voisins.

Voici déjà une indication pour le chimiste : le choix des réactifs, des catalyseurs, du solvant et d'une manière générale des conditions de la réaction lui offre diverses possibilités parmi lesquelles il peut trouver la plus opportune. Si l'on veut réaliser une réaction de très haute stéréospécificité, on doit opérer de telle manière que la molécule conserve toujours une certaine dissymétrie, mieux encore, on doit chercher à lier la molécule, à la prendre dans un piège, de manière à ce que le centre réactif soit très exactement délimité. C'est ce que fait la nature dans les systèmes biologiques où l'interaction de l'enzyme (le catalyseur) et du substrat, est multiple et fortement sélective; c'est ce que nous apprenons peu à peu, au fur et à mesure que nous réussissons à découvrir les secrets de la nature.

### Contrôle cinétique et contrôle thermodynamique

Cherchons, maintenant, à analyser une réaction de substitution qui se produit sur une molécule contenant deux centres d'asymétrie, tels que deux atomes de carbone asymétriques. On peut avoir, dans ce cas aussi, un comportement cinétique du type  $\text{S}_{\text{N}}1$  ou  $\text{S}_{\text{N}}2$ , mais quand on procède à un examen d'un point de vue stéréochimique, on arrive parfois à des résultats surprenants : en  $\text{S}_{\text{N}}1$ , on peut observer que la racémisation n'est pas totale mais que le produit particulier, si on réalise une réaction dans les conditions favorables aux réactions présente, en quantité plus ou moins importante, une rétention ou bien une inversion de configuration. En recommençant la réaction avec un autre diastéréoisomère du composé initial, le comportement se trouvera très probablement inversé de sorte que si l'on a d'abord une inversion, on aura ensuite une rétention et vice versa. En d'autres termes, que l'on parte d'un composé  $\text{DD}'$  ou  $\text{DL}'$ , on aboutit à un même produit (par exemple  $\text{DD}''$ ) ou à un mélange de deux produits dont l'un d'eux, supposons que ce soit  $\text{DD}''$ , est prépondérant par rapport à l'autre. Au contraire, une réaction analogue conduite dans des conditions propices aux substitutions  $\text{S}_{\text{N}}2$ , est très peu perturbée par le fait précédent et il est généralement possible, à partir de deux diastéréoisomères  $\text{DD}'$  et  $\text{DL}'$ , d'arriver, de façon sélective, aux deux produits  $\text{DD}''$  et  $\text{DL}''$  (fig. 71).

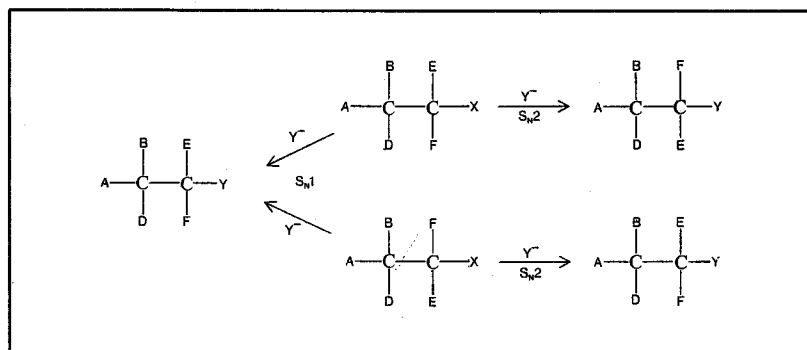


Fig. 71. — Une réaction de substitution du type  $S_N1$  réalisée sur deux diastéréo-isomères d'un composé avec deux atomes de carbone asymétriques, conduit à un produit unique (où à un mélange dont le composé prédominant est toujours le même). Il s'agit de celui qui est thermodynamiquement le plus stable. Inversement, si la réaction s'effectue selon un mécanisme  $S_N2$ , on obtient deux produits différents. Dans ce dernier cas, on a un contrôle stérique de type cinétique.

L'examen thermodynamique des produits de la réaction devient alors très important. Les deux composés  $DD'$  et  $DL'$  n'ont pas, en principe, la même énergie (ils ne sont, en effet, ni égaux, ni antipodes) : le fait qu'il se forme un seul des deux produits ou encore le même mélange, que l'on parte d'un diastéréo-isomère ( $DD'$ ) ou d'un autre ( $DL'$ ), indique que la réaction s'effectue sous un contrôle stérique de type thermodynamique, c'est-à-dire qu'elle tend à donner l'isomère le plus stable (ou un mélange de deux isomères lorsque leur différence d'énergie libre est petite). Au contraire, nous dirons que la réaction est cinétiquement contrôlée sur le plan stéréochimique lorsque les deux diastéréoisomères de départ donnent deux produits différents indépendamment de l'énergie de ces derniers. Il est évident que c'est uniquement dans ce cas que l'on peut véritablement parler de la stéréospécificité d'une réaction car pour les réactions sous contrôle thermodynamique, le processus par lequel la réaction se réalise n'a aucun effet sur le résultat.

Le contrôle thermodynamique peut s'obtenir, par exemple, en utilisant des catalyseurs très actifs ou en augmentant la température de réaction. Ce sont les conditions, que nous avons déjà mentionnées, pour avoir de grandes vitesses de réaction ou en s'exprimant différemment, pour que les molécules puissent franchir avec facilité les barrières d'énergie : deux (ou plusieurs) produits de réaction peuvent, pour cette raison, se convertir entre eux de manière à atteindre un équilibre plus ou moins déplacé vers l'un des isomères. En revanche, il est plus facile de réaliser un contrôle cinétique avec des catalyseurs hautement sélectifs dont le rôle est d'abaisser les barrières d'énergie pour un seul et non pour tous les chemins de réaction possibles; les températures basses faciliteront les processus sélectifs en ce sens que la molécule, dotée de peu d'énergie, restera engagée dans le parcours qui lui est prescrit. La cinétique nous permet

donc d'obtenir des résultats en contradiction, du moins en partie, avec les prévisions thermodynamiques selon lesquelles on devrait avoir une dégradation maximale de l'énergie des systèmes tant chimiques que physiques.

On voit immédiatement que les réactions sous contrôle cinétique sont celles que la nature préfère utiliser dans les processus biologiques : il suffit de se rappeler de la température à laquelle se produisent les processus chimiques (environ  $37^\circ\text{C}$ ), à la multiplicité des produits nécessaires à la vie et à la très haute sélectivité des réactions biochimiques.

Les réactions sous contrôle thermodynamique partiel sont cependant, elles aussi, d'une grande utilité pour la synthèse chimique, dans la mesure où elles permettent de modifier le cours de certains processus lorsqu'ils aboutissent à des produits non désirés. Par exemple, la réaction de Diels-Alder qui est fort utilisée pour la formation des systèmes polycycliques, s'effectue par un mécanisme d'une très grande stéréospécificité et conduit à une jonction *cis* entre deux cycles (fig. 72). Si on s'intéresse, au contraire, à un dérivé avec une jonction de type *trans*, il est possible, dans certains cas, d'isomériser le produit de la réaction par un traitement ménagé.

La réaction se réalise en deux étapes : d'abord, on a la séparation d'un proton ( $\text{H}^+$ ) de la cétone avec formation d'un intermédiaire insaturé plan chargé négativement (c'est l'anion de la forme énolique de la cétone) ensuite, on a l'addition du proton et régénération d'une cétone. Mais, contrairement à ce qui arrive pour les composés contenant un seul atome asymétrique, comme la *sec*-butylméthylcétone (ou méthyl-3-pentanone-2) dont l'état de transition a un plan de symétrie et qui possède par suite une même probabilité de réaction de part et d'autre de ce plan, une cétone avec deux atomes de carbone asymétriques telle que l' $\alpha$ -déalone reste dissymétrique même dans l'état de transition (fig. 73) : la partie réactive de la molécule — c'est-à-dire la double liaison plus particulièrement l'atome de carbone commun aux deux cycles -

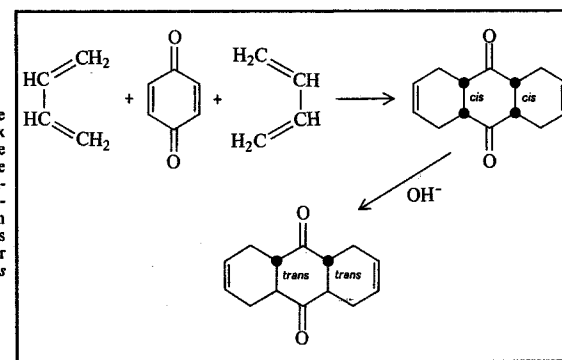


Fig. 72. — La réaction de Diels-Alder entre deux molécules de butadiène et la benzoquinone se produit selon un mécanisme *cis*. La cétone résultante, sous l'action d'un traitement avec des agents alcalins, peut s'isomériser dans la forme *trans-trans* qui est la plus stable.

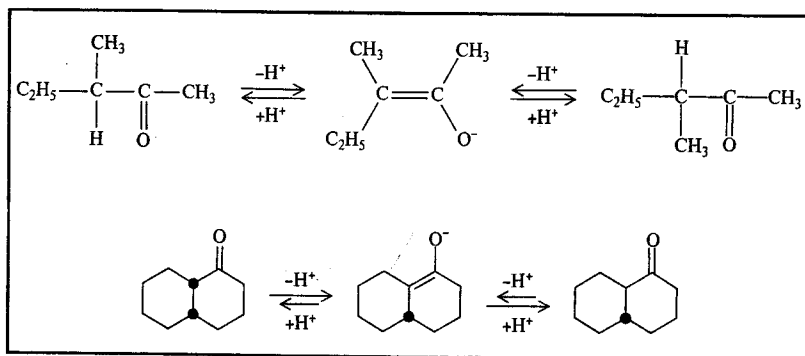


Fig. 73. — La *sec*-butylméthylcétone optiquement active subit une racémisation rapide en milieu alcalin. L'intermédiaire de réaction indiqué au centre possède un plan de symétrie et se convertit avec une égale probabilité en composé D ou L. Inversement, une cétone avec deux atomes de carbone asymétriques comme la *cis*- $\alpha$ -décalone se transforme en isomère *trans* plus stable, mais ne se racémise pas. Un des atomes asymétriques demeure inaltéré dans cette réaction. Contrairement au cas précédent, l'intermédiaire de réaction est asymétrique.

encore plane mais le plan dans lequel sont situés les atomes n'est pas un élément de symétrie. L'addition du proton d'un côté ou de l'autre de ce plan n'est donc pas équivalente d'un point de vue énergétique : les produits qui se forment ne sont plus identiques et leur équilibre est déplacé vers celui qui est le plus stable et qui, dans ce cas particulier, est l'isomère *trans*. En partant de la cétone *cis*, optiquement active, on pourrait voir que que l'équilibre thermodynamique modifie la structure, mais non la pureté optique du composé : en effet, le deuxième atome de carbone asymétrique n'est pas impliqué dans la réaction. Le résultat est totalement opposé à celui obtenu avec la *sec*-butylméthylcétone où le même traitement provoque la racémisation totale du produit.

### Les synthèses asymétriques

Le comportement différent de l' $\alpha$ -décalone et de la *sec*-butylméthylcétone vis-à-vis du même réactif peut s'expliquer par la symétrie différente des états de transition respectifs. Cette observation a une portée très générale : les critères de symétrie, que nous avons appliqués à l'étude des structures stables des molécules, peuvent être étendus avec profit aux états de transition et au processus de réaction.

La transformation d'un composé dissymétrique en un autre, également dissymétrique, se produit sans racémisation uniquement dans la mesure où tous les états intermédiaires de la réaction sont dissymétriques; dans le cas contraire, on a un mélange de molécules droites et gauches en quantité égale. Ceci est une conséquence du principe de Curie : l'effet ne peut avoir un degré de

symétrie inférieur à celui de la cause qui l'a produit (1). Un état de transition sans plan de symétrie, peut cependant conduire soit à des molécules dissymétriques soit à des mélanges racémiques de molécules dissymétriques.

L'isomérisation de la *cis*-décalone en *trans*-décalone est un exemple d'*épipimérisation* ou d'isomérisation stérique partielle, dans lequel l'asymétrie d'un atome de carbone se transmet à un centre réactif de la molécule. Si on part d'un composé optiquement actif tel que la *cis*-décalone (+), on obtient la *trans*-décalone optiquement active; toutefois ce processus n'est pas considéré comme une *synthèse asymétrique*, car celle-ci demande, d'après la définition généralement admise, la création de nouveaux atomes asymétriques ou de nouvelles molécules dissymétriques (2). Mais si on ne considère que la seconde moitié de la réaction et de façon plus précise, le passage de l'anion de l'énol à la cétone, la définition semblerait applicable puisque le composé de départ possède un atome asymétrique et que le produit final en a deux. Comme on le voit, la différence entre l'*épipimérisation* et la *synthèse asymétrique* est très ténue et réside, peut-être, davantage dans le point de vue particulier de l'observateur que dans une réalité physique essentiellement différente.

Dans le cas que nous venons d'examiner, l'induction asymétrique est provoquée par des facteurs thermodynamiques (plus grande stabilité de l'isomère *trans* par rapport à l'isomère *cis*, dans d'autres cas au contraire, elle est de type cinétique, comme dans celui illustré figure 74. Une cétone dissymétrique telle que la phényl-3 butanone-2, peut être convertie en un alcool tertiaire contenant deux atomes asymétriques grâce à un réactif organo-métallique, le bromure de phénylmagnésium. Si on part d'un antipode (D, par exemple), on devrait obtenir deux diastéréo-isomères (DD' et DL'); en réalité, la réaction en produit principalement un seul (que nous appellerons DD'). Une réaction analogue, entre la phényl-2 propiophénone et l'iodure de méthylmagnésium, donne les mêmes composés mais avec un excès de l'isomère DL' par rapport à l'isomère DD'. La différence existant entre les deux réactions consiste essentiellement en une inversion de l'ordre d'introduction des deux groupements phényle et méthyle; ce simple fait conduisant à un résultat très différent d'un point de vue stéréochimique (majorité de DD' ou bien de DL'). L'induction asymétrique est alors contrôlée cinétiquement : en effet, l'isomère qui se forme en plus

(1) Voici l'énoncé original du principe de CURIE tel qu'il est paru dans le *Journal de Physique* en 1894 :

« Lorsque certaines causes produisent certains effets, les éléments de symétrie des causes doivent se retrouver dans les effets produits.

Lorsque les effets révèlent une certaine dissymétrie, cette dissymétrie, doit se retrouver dans les causes qui leur ont donné naissance.

La réciproque de ces deux propositions n'est pas vraie, au moins pratiquement, c'est-à-dire que les effets produits peuvent être plus symétriques que les causes. »

Ces quelques lignes, outre l'importance qu'elles ont eue, sont exemplaires sur le plan stylistique pour la concision et l'élégance de l'expression.

(2) De telle manière que le nombre d'atomes (ou molécules) D soit différent de celui des atomes de configuration L.

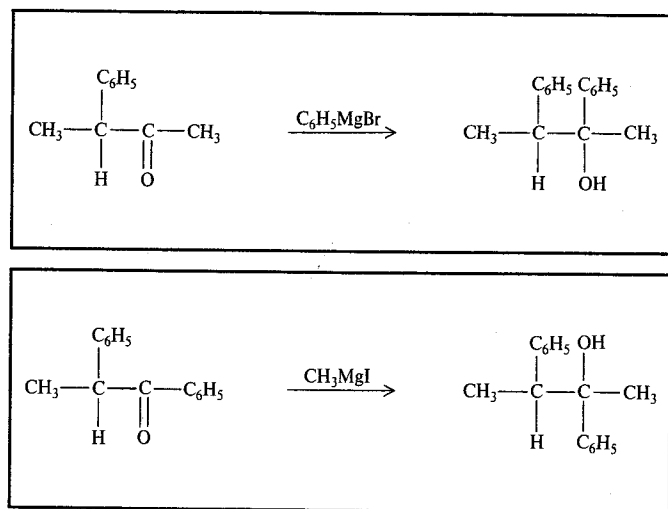


Fig. 74. — La réaction d'une cétone avec un composé organique du magnésium conduit à la formation d'un alcool tertiaire dont la molécule contient aussi le groupement organique lié, à l'origine, au magnésium. L'inversion de l'ordre d'introduction des divers radicaux organiques conduit à deux diastéréoisomères différents. L'asymétrie de la cétone exerce une induction asymétrique sur la réaction, favorisant la formation de stéréo-isomères particuliers.

grande quantité dans chaque réaction, n'est pas le plus stable mais c'est celui qui nécessite de franchir les barrières énergétiques les plus basses.

Une autre synthèse asymétrique caractéristique, est constituée par la réduction de l'acide pyruvique en acide lactique optiquement actif : les réactions de ce type sont même les plus anciennes synthèses asymétriques, elles avaient déjà été étudiées au début de ce siècle par Marckwald et Mc Kenzie (fig. 75). Bien qu'en principe, elles ne se différencient pas des exemples donnés auparavant, ces réactions présentent quelques aspects sur lesquels il est utile de s'arrêter, ne serait-ce que pour préciser le comportement normal de nombreuses synthèses biologiques. D'après le principe de Curie, le passage de l'acide pyruvique (optiquement inactif parce que chaque molécule a un plan de symétrie) à l'acide lactique optiquement actif, ne peut se produire que si on agit avec des précautions particulières : le procédé imaginé par Marckwald consiste à transformer le composé initial en son ester à l'aide d'un alcool optiquement actif — le *lévo*-menthol — puis à réduire celui-ci en un mélange de diastéréoisomères, le *dextro*-lactate de *lévo*-menthol et le *lévo*-lactate de *lévo*-menthol (*DL'* et *LL'*), en quantité inégale. Finalement la décomposition des deux esters en alcool et acide, permet d'obtenir l'acide lactique optiquement actif en raison de la prédominance d'un des antipodes sur l'autre. D'autres méthodes possibles (même si elles ne sont pas toujours techniquement réalisables) pour parvenir à un résultat semblable sont basées sur l'usage d'un solvant optiquement actif

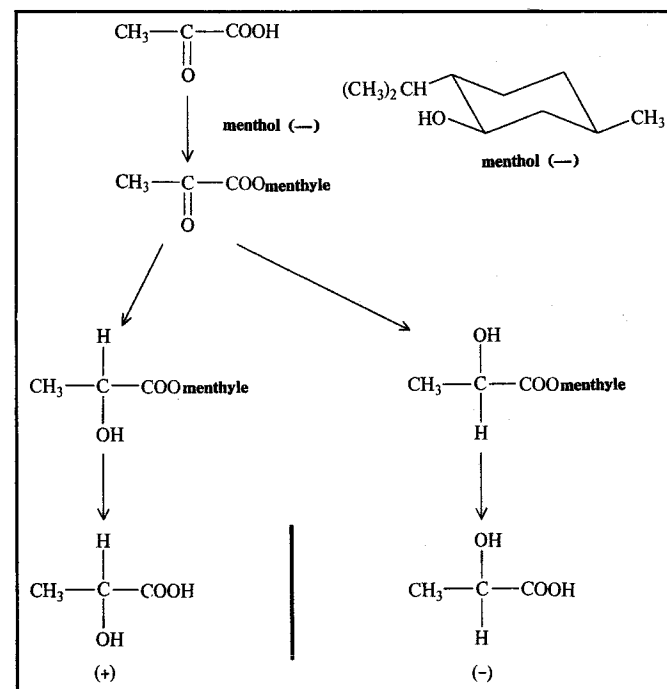


Fig. 75. — Dans la figure précédente, nous avons vu un exemple d'induction asymétrique intramoléculaire. Dans la réduction asymétrique de l'acide pyruvique, nous avons un exemple typique d'intervention d'un agent asymétrique auxiliaire. La réaction entre l'acide et le menthol (—), un alcool asymétrique, produit un ester optiquement actif dont la réduction donne naissance à des quantités inégales de deux esters diastéréoisomères. L'élimination du menthol de ces deux esters, conduit à l'acide lactique, optiquement actif à cause des quantités inégales des deux antipodes.

ou d'un catalyseur asymétrique. On se souvient que le quartz a une structure cristalline dissymétrique et qu'il fait tourner le plan de vibration de la lumière polarisée. Eh bien, si on pulvérise un cristal de quartz optiquement actif et si on disperse sur cette poudre du nickel métallique, on obtient un catalyseur qui est capable, dans certaines conditions favorables, d'induire des asymétries partielles.

Les synthèses asymétriques peuvent être réalisées avec des composés saturés aussi bien que non saturés comme ceux examinés jusqu'à présent. La glycérine, constituant des graisses animales et végétales, contient deux groupements alcooliques primaires et un secondaire; sa structure moléculaire a une symétrie idéalisée de type  $C_s$ , c'est-à-dire qu'elle possède seulement un plan de symétrie. Dans la plupart des réactions, les deux hydroxyles primaires se comportent de manière identique mais quand on fait réagir la glycérine avec le coenzyme ATP

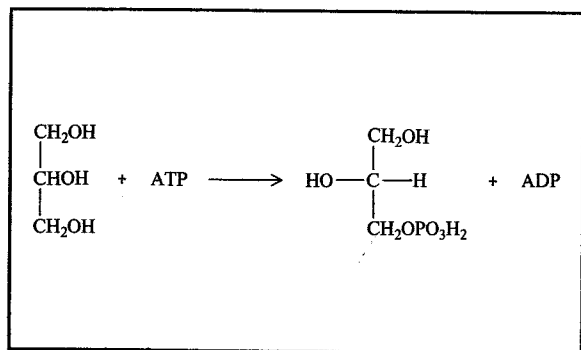


Fig. 76. — La phosphorylation de la glycérine par l'intermédiaire du coenzyme ATP est un exemple de synthèse asymétrique enzymatique. Bien que les principes soient encore ceux de la synthèse chimique habituelle, les réactions enzymatiques se distinguent par une très haute sélectivité stérique.

en présence d'un enzyme, on la transforme toujours et uniquement en l'ester phosphorique négatif (fig. 76).

La glycérine est optiquement inactive et ne possède aucun atome de carbone asymétrique; son atome central, lié à deux substituants chimiquement égaux, est du type CABDD. Dans l'ester phosphorique, le même atome est, au contraire, lié à quatre substituants différents (CABDE), il s'est donc transformé en un atome de carbone asymétrique qui est la cause de son activité optique. Mais le problème est tout autre, il réside dans le fait que l'on obtient un seul antipode. La question se pose de savoir pourquoi les deux hydroxyyles primaires ne sont plus égaux et pourquoi un seul d'entre eux réagit ?

Pour comprendre ce comportement, en apparence assez étrange, il est opportun d'introduire le concept d'asymétrie potentielle ou *prochiralité*. Nous avons dit que dans la molécule de glycérine, l'unique élément de symétrie est le plan de réflexion qui partage la molécule en deux, chaque partie étant l'image de l'autre dans un miroir plan (fig. 77). On peut observer que les deux demi-molécules ne sont pas superposables et se comportent donc comme deux énantiomères ou si on veut comme les deux mains droite et gauche : c'est pour cette raison que les deux groupements alcooliques primaires ne sont pas absolument identiques mais qu'ils sont plutôt des antipodes, que l'on peut désigner par les lettres habituelles D et L. Les interactions de ces deux groupes avec un réactif non dissymétrique (et dans un milieu également non dissymétrique) seront, en tous points, identiques; au contraire, avec un agent dissymétrique comme le coenzyme ATP, les interactions seront différentes car il apparaît un phénomène de diastéro-isomérie (DD' et LD') semblable à celui déjà observé par Pasteur et que nous avons expliqué à l'aide de l'analogie de la main et du gant.

L'asymétrie potentielle de la glycérine est appelée *prochiralité* (le terme « chirale » étant souvent utilisé dans le sens de dissymétrique). D'autres exemples de substances prochirales sont représentés figure 77; leur caractéristique commune est l'absence d'axes de rotation reliant les centres actifs de

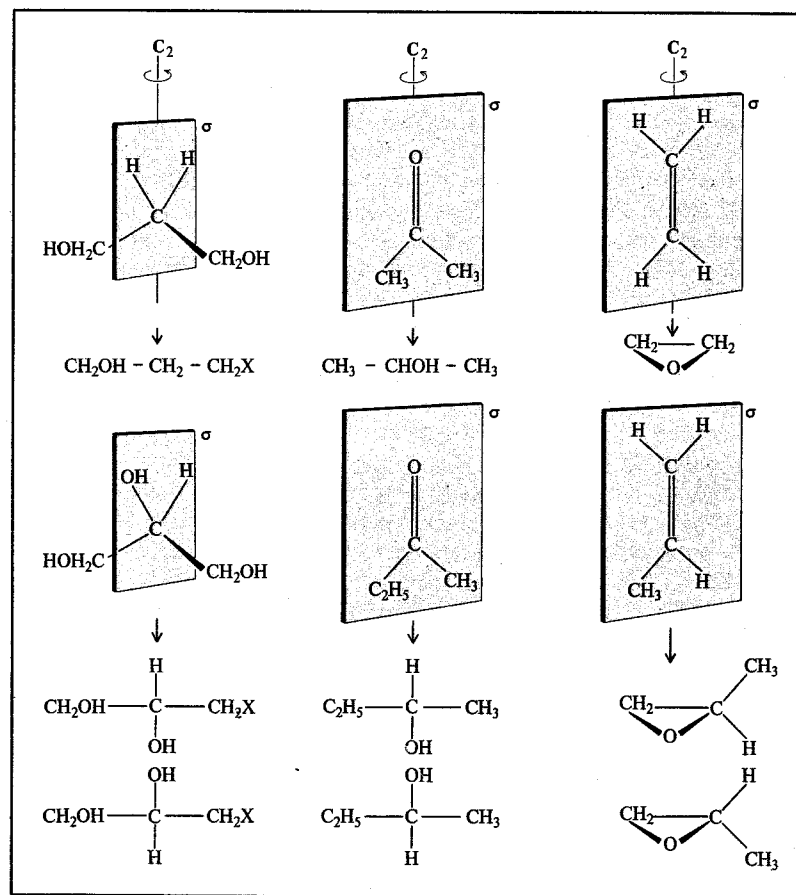


Fig. 77. — Quelques exemples de molécules prochirales ou non. Ces dernières sont caractérisées par la présence d'axes de rotation qui associent les centres actifs de la molécule et les rendent parfaitement équivalents. Ces centres actifs peuvent être des atomes ou des groupements d'atomes ou bien les côtés opposés d'une double liaison. En haut, nous indiquons quelques molécules possédant un axe binaire et un plan de symétrie, à partir de la gauche, le propanediol-1, 3, l'acétone et l'éthylène. Elles se transforment, par exemple, en chloro-3-propanol, en alcool *iso*-propylique et en oxyde d'éthylène qui sont des composés ne présentant pas de phénomènes de stéréo-isomérisation. En bas, trois exemples de molécules prochirales pour lesquelles il existe un plan de symétrie, mais non un axe binaire. A partir de la gauche, le propanetriol (ou glycérine), la méthyléthyl-cétone et le propylène. Par des réactions analogues à celles indiquées ci-dessus, on peut les convertir en chloro-3 propanediol-1,2, en alcool butylique secondaire et en oxyde de propylène. Ces trois composés sont asymétriques et énantiomorphes. Avec des méthodes normales de synthèse, les deux antipodes sont obtenus en quantité égale, mais si on fait agir sur la transformation un facteur d'asymétrie, on peut former un des antipodes en proportion plus ou moins grande.

la molécule (leur existence rendrait, en effet, de tels centres parfaitement équivalents entre eux) et la présence de plan ou de centre de symétrie. La prochiralité n'est pas limitée aux composés contenant des atomes tétraédriques, elle peut aussi être observée dans de nombreux composés plans comme les oléfines, les cétones ou les ions carboniums. Le plan de symétrie divise, là encore, la molécule en deux parties énantiomorphes que l'on dénomme souvent côté droit et côté gauche : l'addition d'un réactif suivant un côté ou l'autre conduit à deux antipodes différents.

Comme nous l'avons fréquemment souligné, les synthèses asymétriques constituent un cas particulier des réactions des diastéro-isomères : la formation de composés optiquement actifs n'est pas un phénomène magique, mais résulte de l'utilisation de certaines méthodes totalement cohérentes avec les principes de symétrie. Le procédé consiste toujours à employer un certain facteur de dissymétrie (un réactif optiquement actif), puis une réaction contrôlée par des phénomènes de diastéro-isomérisation et finalement (sans que cette étape soit toutefois nécessaire) à éliminer l'agent auxiliaire optiquement actif.

On ne peut cependant nier que certains faits liés aux synthèses asymétriques, en particulier l'origine de l'activité optique sur la terre, représentent encore aujourd'hui des problèmes non résolus et passionnants dont nous tenterons de donner une interprétation en conclusion de ce livre.

## 6 La stéréochimie macromoléculaire

Les atomes et les molécules sont des entités extrêmement petites, il suffit pour s'en convaincre de penser que leurs dimensions se mesurent en unité angström (Å) qui correspond au cent millionième de centimètre et que si on veut exprimer en gramme la masse de molécules aussi communes que l'eau ou l'oxygène, il faut écrire plus de vingt zéros à droite de la virgule avant de trouver des chiffres significatifs. La somme des masses de tous les atomes contenus dans une molécule d'un composé donné, constitue la masse moléculaire du composé. Le rapport entre l'unité de masse atomique et moléculaire, et l'unité de masse macroscopique ou gramme, est égal au nombre d'Avogadro, c'est-à-dire à  $6,02 \cdot 10^{23}$ . Ceci signifie que 18 grammes d'eau contiennent environ six cent mille milliards de milliards de molécule d'eau (dont la masse moléculaire est justement 18).

Mais même dans ce monde de l'infiniment petit, il existe des nains et des géants. La plupart des composés organiques possède une masse moléculaire inférieure à 1000 : quand on parle de chimie organique, sans préciser davantage, on se réfère approximativement à des dimensions moléculaires de cet ordre de grandeur. Il est certain que, dans ce domaine, les propriétés dépendent de la masse moléculaire mais, disons, sans variation qualitative exceptionnelle. Cependant, lorsque la masse moléculaire devient très supérieure à cette valeur, les propriétés de la matière changent de manière fondamentale : on dit alors que le composé est une macromolécule ou un polymère, et la discipline qui s'en occupe est précisément la chimie macromoléculaire. La signification de ce terme est à replacer dans le contexte que nous venons d'esquisser : les molécules géantes, le sont uniquement par rapport aux autres molécules — beaucoup plus petites — et non comparativement aux objets que nous observons chaque jour. Un hydrocarbure d'une masse moléculaire de 100 000 (comme le très commun polythène des sacs à main et des boîtes en plastique), déployé au maximum, a malgré tout une longueur encore inférieure à 10 000 Å, c'est-à-dire inférieure à un millième de millimètre, avec des dimensions transversales de 4 ou 5 Å : toutefois, en pratique, il prend une forme plus ramassée que l'on peut assimiler à celle d'une sphère de quelques centaines d'angströms de diamètre, ce qui est encore très en dessous du pouvoir de résolution d'un quelconque microscope optique.

Si le terme, macromolécule, a le sens que nous venons de voir, son synonyme polymère, exprime une autre caractéristique de cette catégorie de composés. En effet, le mot polymère est à opposer à celui de monomère, et suggère la façon dont les macromolécules peuvent être obtenues, au moyen d'une réaction

chimique unissant entre elles une multitude de petites molécules (réaction de polymérisation).

Si on ne considère pas les objets métalliques, on peut dire que la majeure partie de la matière que nous touchons et utilisons dans la vie quotidienne, est constituée par des macromolécules. L'époque moderne a été définie comme l'époque du plastique, or les matières plastiques, les fibres textiles et les caoutchoucs sont toutes des substances macromoléculaires. Bien plus, on peut dire encore que de nombreux composés d'origine naturelle tels que le cuir, la laine, le coton, le bois, le papier et même la plupart des produits alimentaires ainsi que la matière vivante, appartiennent à cette catégorie.

A cause de ses objectifs et de ses techniques d'investigation différentes, la chimie macromoléculaire est traditionnellement divisée en deux parties, l'une relative aux macromolécules synthétiques et l'autre aux macromolécules naturelles. Nous partirons des premières, introduisant les notions les plus élémentaires dont nous discuterons particulièrement l'aspect stéréochimique, pour arriver ensuite à la description de ces véritables merveilles de la nature que sont les protéines et les acides nucléiques.

### Les polymères synthétiques

L'histoire de la chimie macromoléculaire est récente : on peut faire remonter les premières réactions de polymérisation, réalisées sciemment, au début de ce siècle lorsque Léo Baekeland obtint un polymère synthétique d'utilisation pratique, la bakélite. Cependant ce fut à Hermann Staudinger que revint le mérite d'avoir élaboré, aux environs de 1920, les principes fondamentaux de cette science.

L'étude des substances polymères n'est pas aisée et demande l'emploi de techniques et de théories qui ne sont pas nécessaires dans la chimie organique ordinaire. Nous avons déjà dit que la masse moléculaire d'une macromolécule est, de plusieurs ordres de grandeur, supérieure à celle des composés organiques normaux; elle peut varier entre 10 000 et quelques millions d'unités : la détermination de cette grandeur nécessite des mesures soit de la viscosité des solutions soit de la pression osmotique ou bien l'usage de techniques spéciales telles que la diffusion de la lumière et l'ultracentrifugation. Mais, outre la mise au point de ces méthodes et la recherche des relations qui existent entre les résultats ainsi obtenus et les grandeurs que l'on veut mesurer, il y avait des problèmes préliminaires que l'on dut résoudre en partant de zéro.

Le plus important fut de savoir quelle était la nature réelle des polymères et à quelles causes devaient être rattachées certaines de leurs propriétés particulières.

Le caoutchouc naturel, obtenu à partir du latex de l'*Hevea brasiliensis*, est une des macromolécules les plus intéressantes et les plus intensément étudiées. Déjà au siècle dernier, il avait pris une grande importance technique et industrielle. Son unité fondamentale avait été exactement déterminée au

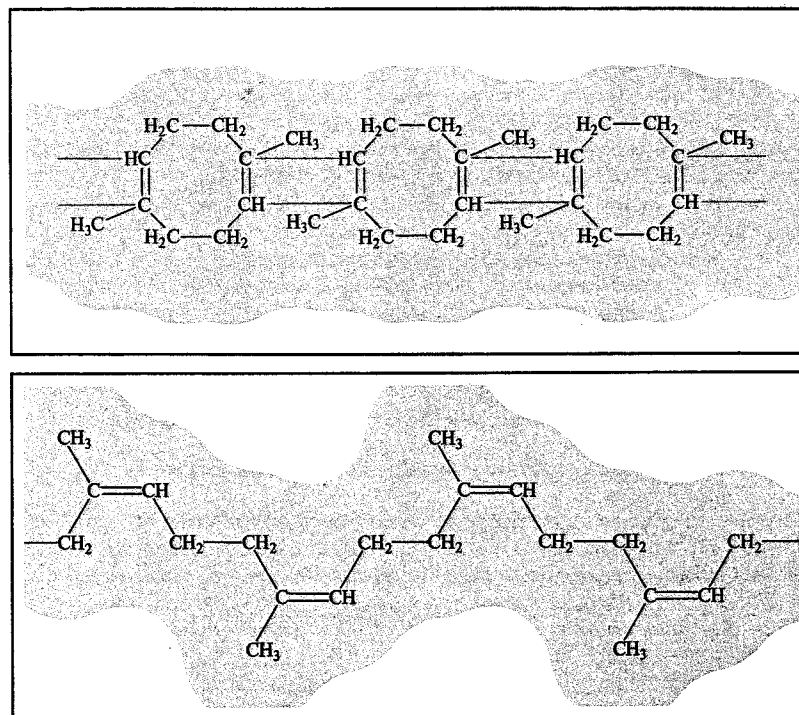


Fig. 78. — La structure du caoutchouc naturel telle qu'elle est interprétée de nos jours (en bas) et telle qu'elle était comprise il y a cinquante ans. Avant que la théorie macromoléculaire ne soit acceptée, on croyait à l'existence de forces intermoléculaires, d'un type particulier, qui auraient assuré la cohésion des unités cycliques de faible poids moléculaire et qui auraient donné au caoutchouc ses propriétés caractéristiques.

moyen de méthodes chimiques : on savait que le caoutchouc était une substance isoprénique, c'est-à-dire formellement dérivée de l'isoprène et il était, en cela analogue à de nombreuses substances naturelles basées précisément sur cette unité (les terpènes, les stéroïdes, etc.). Aujourd'hui, nous savons que le caoutchouc est un polymère de l'isoprène ou mieux, un polyisoprène *cis* de haute pureté; mais il y a cinquante ans, on en discutait la structure sur des bases erronées, le considérant surtout comme un ensemble de composés cycliques formés de peu d'atomes (entre 10 et 15 atomes de carbone, par exemple), unis entre eux par des forces d'un type spécial, caractéristiques de cette substance (fig. 78). Staudinger prit une position ferme à l'encontre de cette conception et au moyen d'une série de recherches et de discussions remarquables, il réussit à retourner la situation, proposant une nouvelle théorie. D'après celle-ci, les polymères sont constitués, comme nous

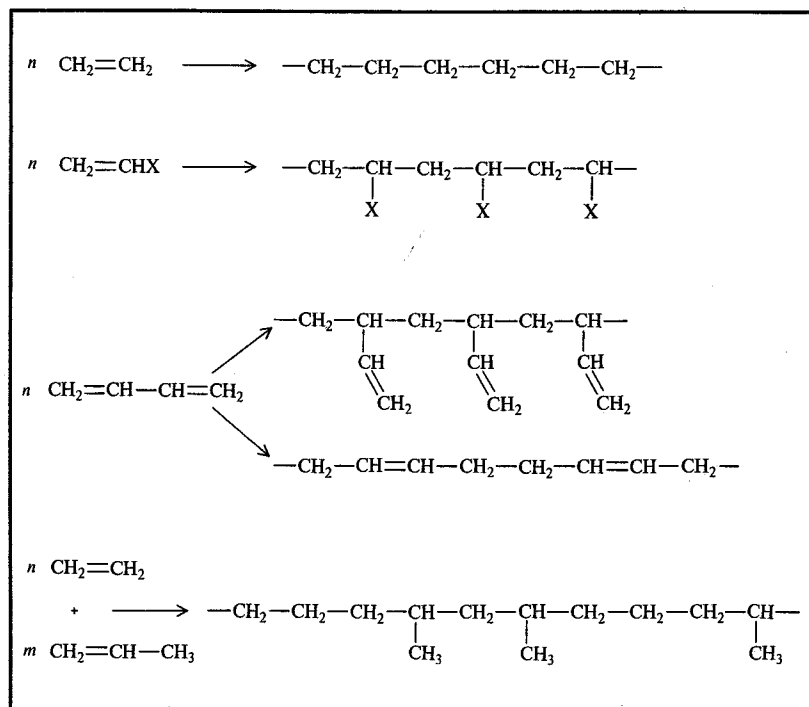


Fig. 79. — Quelques exemples de polymérisation ou de polyaddition, avec les formules du monomère et du polymère. A partir du haut : l'éthylène, les dérivés vinyliques (si X est un atome de chlore, on a le chlorure de vinyle, si c'est un groupement méthyle, on a le propylène, si c'est un radical phényle, on a le styrène), ensuite le butadiène qui peut se polymériser de deux façons, par un enchaînement en 1, 2 ou bien en 1, 4. Enfin, un exemple de copolymérisation entre l'éthylène et le propylène.

le croyons encore de nos jours, par de très grandes molécules, au sein desquelles, les forces qui s'exercent entre les divers atomes sont identiques à celles qui caractérisent les composés chimiques les plus communs et les plus étudiés.

Le problème de la structure étant correctement posé, la théorie progressa plus aisément et avec une chance de succès accru. La grande industrie chimique comprit immédiatement l'importance de ces recherches et en prit en grande partie la direction. C'est ainsi que, vers 1930, différents groupes de savants se constituèrent parmi lesquels les plus célèbres furent ceux dirigés respectivement par Hermann Mark en Allemagne et Wallace Carothers en Amérique. On leur doit la découverte et le développement de nombreuses substances qui sont, aujourd'hui, d'un usage courant : le polystyrène, les polymères vinyliques et acryliques (parmi lesquels, le Plexiglas) et le Nylon. Mais, en plus de ces grands succès industriels, il y eut encore un développement

des connaissances sur le plan scientifique : rarement, comme en ce domaine, la collaboration entre la science et l'industrie fut aussi étroite et réciproque.

Un des premiers aspects mis en lumière par ces recherches, fut le mécanisme fondamental des processus de polymérisation qui peuvent être divisés en processus de polyaddition (ou de polymérisation proprement dite) et en processus de polycondensation. Les premiers consistent en l'addition de quantité de petites molécules (appelées monomères), généralement insaturées, contenant une ou plusieurs doubles liaisons carbone-carbone, pour former une molécule géante à caractère plus ou moins saturé, dans laquelle les diverses unités monomères sont liées entre elles par des liaisons covalentes normales (fig. 79). Parmi les innombrables exemples, nous citerons, l'éthylène, le styrène, le chlorure de vinyle, le méthacrylate de méthyle, le butadiène qui se transforment respectivement en polyéthylène, en polystyrène, en chlorure de polyvinyle, en polyméthacrylate de méthyle et en polybutadiène. Dans ce dernier cas, le monomère possède deux doubles liaisons et présente une réactivité particulière : il peut, par exemple, réagir avec une seule ou bien avec ses deux doubles liaisons. On obtient alors deux produits totalement différents.

Outre la polymérisation de monomères de même espèce, on peut souvent réaliser une copolymérisation de deux ou plusieurs monomères, ce qui permet de modifier, dans de larges limites, les propriétés technologiques des produits. A ce propos, il nous paraît intéressant de rappeler que le copolymère butadiène-styrène, connu en Allemagne sous le nom de Buna S et en Amérique sous celui de caoutchouc G.R.S., a été un des principaux protagonistes de la dernière guerre. Les hostilités avaient mis tous les belligérants (les Japonais exceptés) dans l'impossibilité de bénéficier de l'exploitation du caoutchouc naturel d'Extrême-Orient. La pénurie de caoutchouc avait été prévue, depuis longtemps, en Allemagne, et en Russie de sorte que les recherches et la production de caoutchoucs synthétiques avaient été largement développées par l'industrie de ces pays. Au contraire, la catastrophe de Pearl Harbour et la rapide expansion japonaise dans le sud-est asiatique avaient surpris les militaires et les industriels américains. L'effort qu'ils entreprirent pour surmonter ces difficultés fut véritablement prodigieux. Même si d'autres projets de recherche ont été vantés de par le monde comme des événements déterminants sur le plan historique (on pense au projet Manhattan pour la fabrication de la bombe atomique), aucun, peut-être, n'a été aussi décisif sur l'issue de la seconde guerre mondiale et en conséquence sur l'organisation politique complète qui s'ensuivit.

Les réactions de polycondensation se différencient des véritables polymérisations par de nombreux aspects dont le plus apparent est constitué par le fait que la macromolécule n'est pas la somme de tous les atomes contenus dans les monomères. Au cours de la condensation il se forme, en général, quelques sous-produits très simple (eau, ammoniac), dans des proportions stœchiométriques définies (de un à un, ou bien de un à deux) par rapport aux molécules



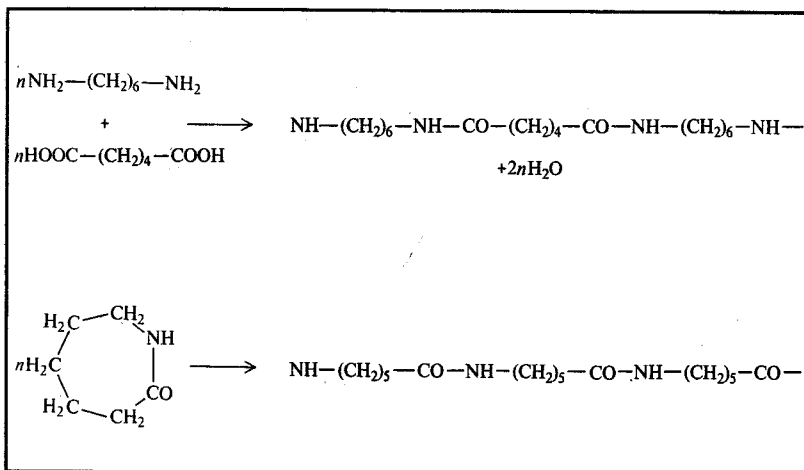


Fig. 80. — La synthèse du Nylon 6/6 à partir de l'hexaméthylènediamine et de l'acide adipique est un exemple classique de polycondensation avec élimination de molécules d'eau. La synthèse du Nylon 6, par ouverture de l'hétérocycle du caprolactame, est classée dans cette catégorie bien qu'elle ne s'effectue avec l'élimination d'aucun sous-produit.

qui réagissent. La réaction de formation du Nylon 6/6, à partir de l'acide adipique et de l'hexaméthylènediamine, est en ce sens très classique (fig. 80). Le terme, polycondensation, a pris par la suite, une signification plus large en englobant d'autres réactions qui ne conduisent pas à l'élimination de sous-produits mais dans lesquelles la structure du polymère et de multiples caractéristiques de la réaction sont essentiellement analogues à celles des produits de polycondensations typiques. Rappelons, à ce propos, la synthèse du Nylon 6 ou Perlon, à partir du caprolactame.

### Les catalyseurs organométalliques

La molécule idéale de polyéthylène est constituée par une succession de milliers de groupements  $-\text{CH}_2-$  unis entre eux de manière à former une longue chaîne totalement régulière. En pratique, cette description est très approximative, car les conditions de polymérisation — on opère à haute température et sous une pression de plus de mille atmosphères — sont si poussées que le processus s'avère plus complexe. Les macromolécules de polyéthylène ne sont pas parfaitement linéaires, elles présentent de nombreuses ramifications qui altèrent fortement les propriétés du produit : par exemple, le polyéthylène obtenu avec des procédés sous forte pression possède une température de fusion plutôt basse ( $105^\circ-115^\circ\text{C}$ ), ce qui peut constituer une grave limitation dans beaucoup d'applications techniques.

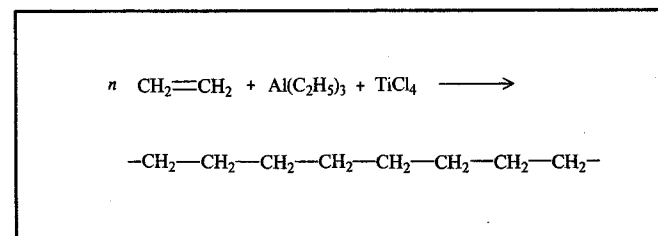


Fig. 81. — La polymérisation à basse pression de l'éthylène a été réalisée par Ziegler, en utilisant comme catalyseur le produit de la réaction entre le triéthylaluminium et le tétrachlorure de titane. Le polymère est beaucoup plus régulier que celui obtenu à l'aide des méthodes conventionnelles.

Une amélioration capitale fut apportée en 1953 dans la synthèse du polyéthylène par Karl Ziegler, prix Nobel de chimie en 1963, et par son groupe de recherche du Max Planck Institut de Mühlheim. Ziegler avait une grande expérience des réactions entre les métaux et les hydrocarbures et d'une façon générale de la chimie des organométalliques : on connaît, en effet, ses études sur le Buna, le premier caoutchouc synthétique d'une certaine importance, obtenu précisément par l'action du sodium qui est un métal très réactif. Sa seconde intervention dans le domaine des polymères se révéla d'une importance exceptionnelle, non seulement par la valeur industrielle du procédé qu'il élaborait — il s'agit de la synthèse à basse pression du polyéthylène — mais pour la grande souplesse et l'efficacité des catalyseurs découverts. Avec le procédé Ziegler, l'éthylène peut être polymérisé à la pression et à la température ambiante en présence de certains composés de l'aluminium et du titane, à condition d'opérer en l'absence d'oxygène et d'humidité; de plus, le polyéthylène ainsi obtenu, possède une structure beaucoup plus régulière que celui formé à haute pression, il fond aux environs de  $135^\circ\text{C}$  et se rapproche sensiblement de ce qui peut être considéré comme une macromolécule linéaire idéale (fig. 81).

La suite de cette histoire regarde d'assez près la chimie italienne et les auteurs mêmes de ce livre puisque la nouvelle chimie macromoléculaire, ou mieux la stéréochimie macromoléculaire est née et s'est développée à l'Institut polytechnique de Milan à partir de 1954 (1).

Les catalyseurs de Ziegler étaient si efficaces qu'ils permettaient de transformer un procédé difficile et dangereux tel que la polymérisation de l'éthylène sous forte pression, en une réaction susceptible d'être réalisée au laboratoire dans de très ordinaires appareils en verre. On se demanda alors ce qui serait

(1) Un des auteurs de ce livre est directeur du département de Chimie Industrielle de cet Institut de sorte qu'il a dirigé, coordonné et stimulé les recherches de toutes ces années. L'autre auteur, était en 1954 un jeune chimiste, depuis peu licencié, qui accomplit dans cette école un passionnant apprentissage scientifique.

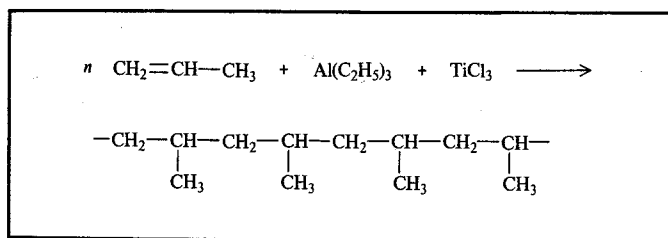


Fig. 82. — En présence de catalyseurs analogues aux précédents (constitués par exemple, de triéthylaluminium et de trichlorure de titane), le propylène se transforme en un produit qui n'avait jamais été obtenu par d'autres méthodes : le polypropylène isotactique qui est un polymère fondant à 175° C.

arrivé, si à la place de l'éthylène, on avait cherché à polymériser d'autres composés moins réactifs, comme le propène et le butène ou même quelques-uns des monomères traditionnels, comme le styrène ou le butadiène. La réponse à ces questions fut, dans tous les cas, surprenante : les premiers étaient aisément transformés dans leurs polymères respectifs de haut poids moléculaire, les seconds donnaient lieu à des produits d'un type nouveau, avec des caractéristiques totalement différentes de celles de leurs polymères précédemment connus.

Toutefois, sur le plan expérimental, les choses ne furent pas très simples. Nous nous souvenons encore, comme d'un cauchemar, de la série d'essais totalement négatifs qui suivirent quelques indices encourageants. Les techniques n'étaient pas toujours bien maîtrisées et on ne connaissait pas les précautions expérimentales nécessaires, les fameux « trucs » du métier qui existent dans chaque domaine. Ce fut, seulement, après un examen très minutieux des résultats, lorsqu'on décida de changer un des constituants du catalyseur, que le procédé s'améliora de façon essentielle aussi bien en ce qui concerne la reproductibilité des résultats qu'en ce qui concerne la qualité du produit. Les premiers essais sur le propylène, furent effectués avec le catalyseur de Ziegler classique, constitué par une suspension de couleur brune ou noire, obtenue par l'action du tétrachlorure de titane sur le triéthylaluminium (composé très dangereux par son exceptionnelle réactivité). Quand le propylène, gaz assez semblable à celui des bouteilles de gaz liquide, est mis en présence du catalyseur, il se transforme en une masse gélatineuse noirâtre dont on extrait, après de longs traitements de purification, 30 à 40 % d'une substance solide blanche : le polypropylène cristallin. On arriva à une amélioration décisive, en substituant le tétrachlorure de titane par le trichlorure de titane qui est une poudre cristalline de couleur violette : avec le nouveau catalyseur on a directement le polypropylène cristallin sous forme d'une poudre blanche et avec des rendements supérieurs à 90 % (fig. 82).

Ce polymère fond à environ 175 °C, il est peu soluble dans n'importe quel solvant ordinaire et peut être converti en fibre de très haute ténacité ou en

films et en feuilles minces et transparentes, ou bien il peut être transformé en objets moulés de formes et de dimensions les plus variées. Les noms de Mèraklon, Moplefan et Moplen sont bien connus du public et représentent quelques uns des plus importants produits industriels qui sont nés de ces recherches.

### Deux nouveaux adjectifs : isotactique et syndiotactique

Mais, l'aspect le plus intéressant réside dans la structure du polypropylène et des autres polymères ainsi obtenus. Les moyens d'investigation normalement utilisés par la chimie macromoléculaire se révèlent à cet égard d'une efficacité très médiocre; ce fut, au contraire, l'utilisation d'une technique jusqu'alors rarement employée dans ce domaine qui permit de résoudre le problème. Nous voulons parler de la diffraction des rayons X, méthode très caractéristique de l'étude des cristaux.

Un échantillon brut de polypropylène, examiné au diffractomètre à rayons X, montre une certaine cristallinité, même si son aspect ne révèle que très peu la présence de cristaux macroscopiques : sa cristallinité est notablement augmentée par des opérations d'enrichissement et par des traitements thermiques opportuns et elle peut être observée dans de meilleures conditions si le polymère est converti, par fusion et extrusion au travers d'une filière, en un fil, que l'on étire ensuite jusqu'à ce qu'il subisse un allongement égal à plusieurs fois sa longueur initiale (fig. 83).

La cristallinité est un indice de l'ordre existant au niveau moléculaire. Les cristaux sont, en effet, formés de molécules ou d'ions disposés régulièrement de façon tridimensionnelle suivant des règles bien précises, déterminées par la présence des différents éléments de symétrie, axes de rotation et de translation, plans et centres de symétrie, et de leurs combinaisons. L'existence d'un ordre cristallin nécessite la présence d'une seule espèce de molécules ou de quelques types bien définis de molécules ou d'ions (nous ne nous occupons pas du cas de l'isomorphisme ni de celui des composés d'insertion) dont les dispositions se répètent régulièrement dans l'espace.

Une chaîne polymère linéaire possède cependant, à cet égard, des caractéristiques particulières, par exemple l'énorme disproportion entre la longueur et la section, ou le fait de présenter déjà en elle-même des répétitions parmi les unités monomères successives. Ces deux éléments font que la cristallinité des polymères est une propriété à la fois inter et intramoléculaire; c'est un aspect typique de la stéréochimie macromoléculaire. Un ordre tridimensionnel ne peut être réalisé que s'il existe déjà un ordre monodimensionnel le long de la chaîne polymère : c'est donc la structure de la chaîne que l'on doit examiner si on veut rendre compte de la cristallinité du polymère.

Le polyéthylène offre un exemple très simple de polymère cristallin. L'analyse aux rayons X montre que la chaîne est déployée en zig-zag dans un

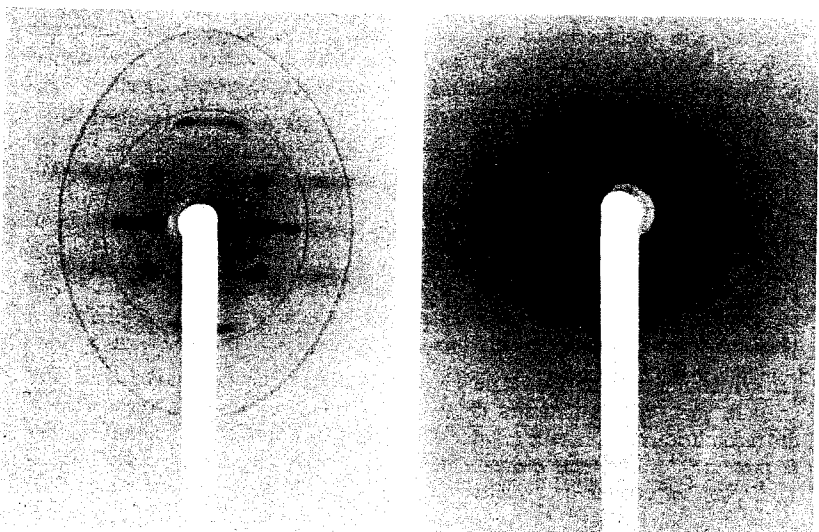
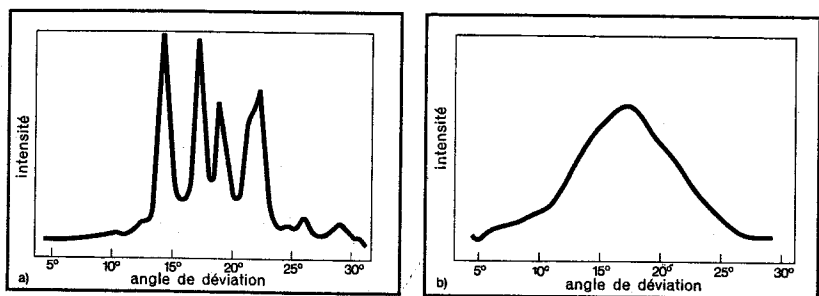


Fig. 83. — Voici comment se présentent les spectres de diffraction des rayons X du polypropylène isotactique cristallisé (à gauche) et d'un polypropylène amorphe. L'enregistrement des spectres est réalisé avec un compteur Geiger (en haut) ou sur un film photographique. La cristallinité du polymère est révélée par la présence de pics ou de taches en des positions bien définies.

plan, du moins sur de longs fragments, et qu'il est possible d'obtenir un recouvrement de tous les atomes par une opération de translation de 2,55 Å le long de l'axe de la chaîne. Cette grandeur est appelée période de répétition et est aisément obtenue par l'étude des spectres de rayons X d'une fibre étirée de polymère auxquels on donne le nom de diagrammes de fibre. Le résultat obtenu par voie cristallographique est parfaitement cohérent avec ce que l'on connaît des conformations les plus stables des hydrocarbures linéaires. Une succession de conformations *anti* (ou à 180°) sur chaque liaison carbone-carbone conduit précisément à une structure plane en zig-zag et la valeur de la période de répétition peut être calculée avec une excellente approximation,

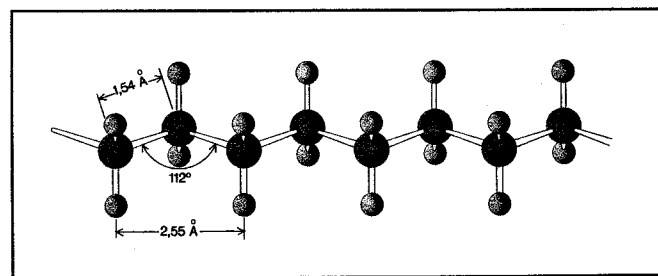


Fig. 84. — Conformation de la chaîne du polyéthylène à l'état cristallin. Les angles de rotation interne sont de 180° (conformation *anti*). La période de répétition de 2,55 Å est en accord avec celle que l'on peut calculer à partir des valeurs normales de la longueur et de l'angle des liaisons.

connaissant la longueur de la liaison carbone-carbone (1,54 Å) et la valeur de l'angle de valence (environ 110°) (fig. 84).

Le diagramme de fibre du polypropylène cristallin obtenu à l'aide des méthodes mentionnées précédemment, révèle une période d'identité de 6,5 Å; d'autres éléments du spectre indiquent la présence d'un axe hélicoïdal ternaire (l'axe hélicoïdal est défini par la combinaison de deux opérations de symétrie : une translation le long d'un axe, suivie d'une rotation de  $2\pi/n$  autour du même axe); en outre, la densité expérimentale s'accorde avec celle calculée, si on admet l'existence de trois motifs monomères par période d'identité. Ces trois faits, permettent d'identifier avec certitude la structure de la chaîne du polypropylène cristallin : les motifs monomères doivent, en effet, se répéter par une simple translation toutes les trois unités, mais chacun de ceux-ci est lié au suivant par une translation d'un tiers de période suivie d'une rotation d'un tiers de tour. La construction d'un modèle montre immédiatement que ces relations peuvent être interprétées par une succession de conformations de chaîne alternativement *obliques* et *anti* (ou, avec leurs synonymes, *gauche* et *trans*, soit en abrégé G et T). Le groupement méthyle latéral se trouve ainsi à l'extérieur de l'hélice ternaire, de manière à diminuer les contacts intramoléculaires. L'analyse conformationnelle, réalisée selon les méthodes déjà décrites, prévoit que ce modèle (avec des angles de rotation de 60 et 180 degrés) et son antipode (avec des angles de 180 et 300 degrés) sont les structures les plus stables pour les polymères de ce type. La configuration hélicoïdale du polypropylène isotactique à l'état cristallin est représentée figure 85.

On peut se demander ce que signifie tout ceci par rapport à la structure stérique du polymère, ou en d'autres termes, quel type de configuration possède le polypropylène. Si nous déroulons l'hélice du polypropylène, nous pouvons obtenir des conformations physiquement moins stables, mais théoriquement possibles et douées d'une plus grande symétrie. Les plus intéressantes sont, celle dont la forme est plane et en zig-zag (analogue à celle du

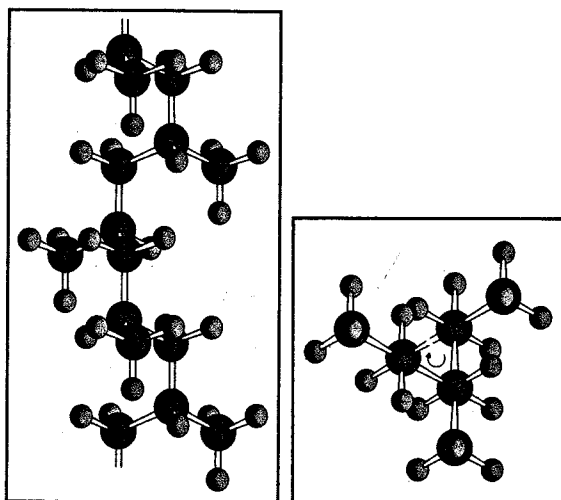


Fig. 85. — Conformation hélicoïdale de symétrie ternaire du polypropylène isotactique à l'état cristallin. Les angles de rotation interne sont alternativement de  $180^\circ$  et  $60^\circ$ ; la chaîne peut être décrite comme une succession de conformations, T, G, T, G, etc... (T = *trans* ou *anti*, G = *gauche* ou *oblique*). Les groupements méthyles sont disposés à l'extérieur de manière à rendre minimale l'interaction avec le reste de la chaîne.

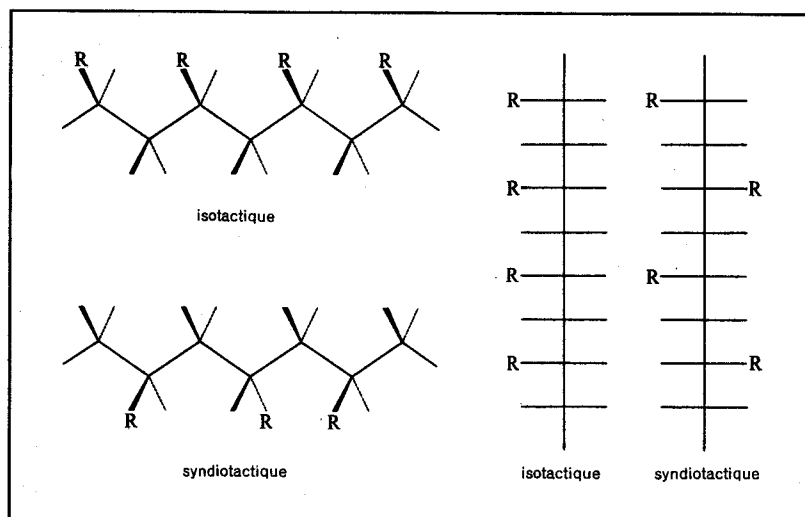


Fig. 86. — Les relations configurationnelles existant dans un polymère sont rendues plus évidentes lorsque la chaîne macromoléculaire est étalée en zig-zag sur un plan ou quand on la représente en projection de Fischer. Dans les polymères isotactiques le substituant R se trouve toujours d'un même côté, dans les polymères syndiotactiques il se trouve, au contraire, alternativement de part et d'autre de la chaîne.

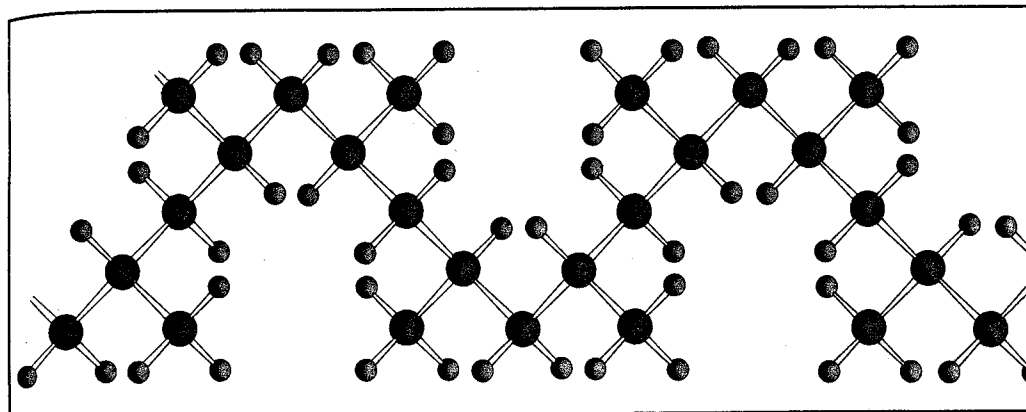
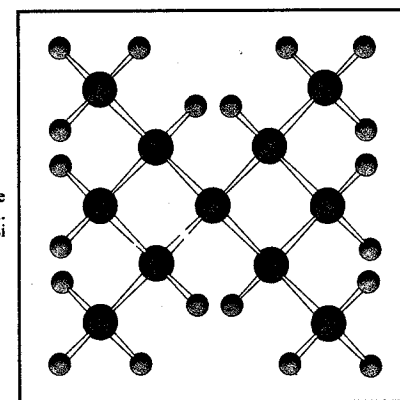


Fig. 87. — Conformation complexe de la chaîne du polypropylène syndiotactique à l'état cristallin. En plus de la forme hélicoïdale, il existe aussi une structure plane en zig-zag.



polyéthylène) et celle qui, avec ses liaisons éclipsées, correspond à la projection de Fischer (fig. 86). L'une et l'autre représentations, mettent en évidence de nouvelles régularités structurales; le groupement méthyle latéral est toujours placé d'un même côté par rapport à la chaîne. A cause de cette caractéristique le polymère est appelé *isotactique*.

On s'aperçoit combien on est loin de l'époque et des méthodes d'Emile Fischer : le point de départ était alors la recherche de la configuration, aujourd'hui, c'est la détermination de la conformation. L'analyse configurationnelle n'a pas perdu son importance mais elle apparaît davantage comme une généralisation de la structure que comme un résultat et un objectif essentiel. La raison de cette évolution est directement liée aux techniques d'investigations

différentes qui sont, de nos jours, utilisées et qui fournissent directement la conformation moléculaire (les méthodes diffractométriques étant particulièrement adaptées à ce problème).

Le terme isotactique, a connu un grand succès et une diffusion rapide : en fait, il n'est pas aisé — sinon même impossible — de définir une structure de ce type avec les conventions de la stéréochimie organique classique. Outre le polypropylène, on synthétisa quantité d'autres polymères de structure isotactique (le polybutène, le polystyrène, etc.), mais très vite, on reconnut que certains polymères possédaient des caractéristiques structurales distinctes des précédentes. Parmi les plus intéressantes, citons, les polymères *syndiotactiques* dans lesquels, si on représente la chaîne en zig-zag ou en projection de Fischer, le substituant latéral se trouve alternativement de part et d'autre par rapport à la chaîne (fig. 86).

Cette disposition alternée, fut découverte pour la première fois dans un des polymères du butadiène et plus tard dans certains échantillons de polypropylène obtenus dans des conditions particulières, à basse température ( $-70^{\circ}\text{C}$ ) et avec de nouveaux catalyseurs organo-métalliques. Dans le premier cas, la forme de la chaîne, déterminée par l'analyse aux rayons X, est très semblable à celle d'une chaîne plane en zig-zag et la disposition syndiotactique est nettement visible; au contraire dans le second cas, la chaîne a une forme hélicoïdale complexe et ce n'est qu'en la déroulant que la spécification configurationnelle devient évidente (fig. 87). Aujourd'hui, on connaît deux structures cristallines du polypropylène syndiotactique (la seconde étant analogue à celle du polybutadiène) : l'analyse conformationnelle montre que l'énergie des deux formes est pratiquement égale et la préférence entre l'une ou l'autre résulte uniquement des interactions avec les molécules voisines.

### Les polymérisations stéréospécifiques

Dans les années qui suivirent la découverte des premiers polymères cristallins, des centaines de nouveaux polymères ont été préparés et étudiés. Une très large majorité de ces produits s'est trouvée être de type isotactique, mais il existe d'autres possibilités : en fait, les termes, isotactique et syndiotactique définissent les cas les plus simples, mais non les seuls de la stéréochimie macromoléculaire.

C'est ainsi que pour le butadiène, on peut prévoir quatre polymères avec une structure stérique régulière; tous ont été obtenus en un temps relativement court (fig. 88). En effet, le butadiène est un composé qui contient deux doubles liaisons et il peut réagir soit comme une simple oléfine (on dit alors qu'il réagit en 1-2) soit encore de façon plus complexe (réaction en 1-4). Dans le premier cas, on obtient deux structures polymères ordonnées d'un type déjà vu, c'est-à-dire soit isotactique soit syndiotactique. Cependant, lorsque le butadiène réagit en 1-4, se liant à la chaîne avec son premier et son dernier atome de carbone, chaque motif monomère de la chaîne principale possède une double liaison autour de laquelle se produisent des phénomènes

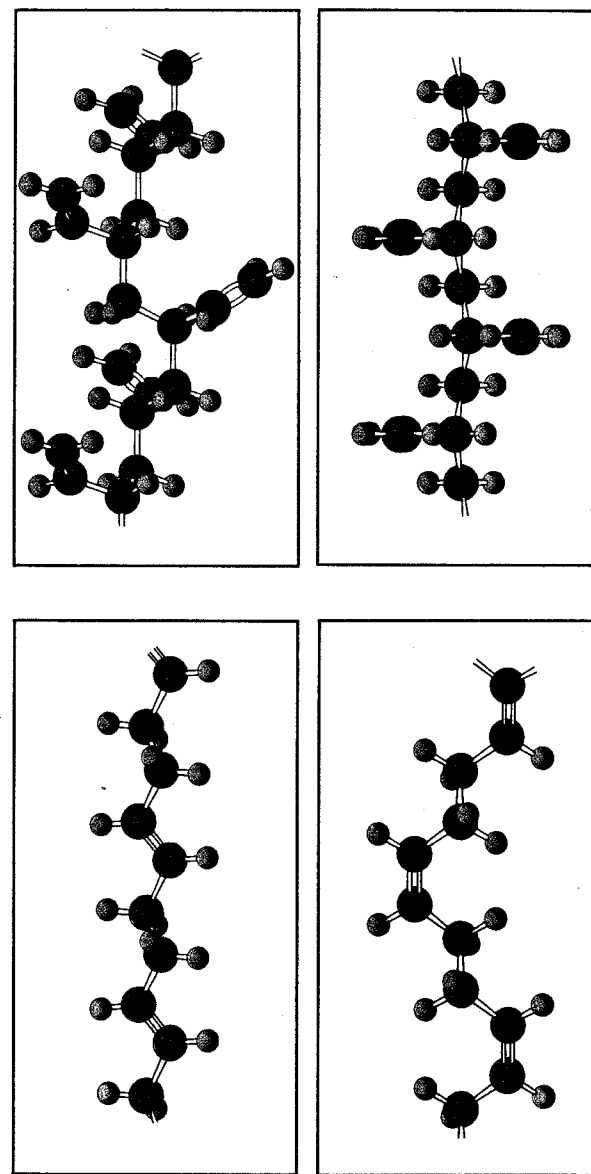


Fig. 88. — Les quatre polybutadiènes stéréoréguliers : le polybutadiène-1,2-isotactique (à symétrie hélicoïdale d'ordre 3), le polybutadiène-1,2-syndiotactique (approximativement plan et en zig-zag), le *trans*-polybutadiène-1,4 (dont la structure est semblable à celle de la gutta-percha) et enfin le *cis*-polybutadiène-1,4 (analogue au caoutchouc naturel).

de stéréo-isomérie du type *cis-trans*. Les polybutadiènes 1,4-*cis* et 1,4-*trans* ont des propriétés physiques totalement différentes entre elles : le premier est un excellent caoutchouc fort semblable au caoutchouc naturel, le second est, au contraire, un polymère cristallin peu fusible et d'une élasticité médiocre. On a, ici, une surprenante analogie avec la nature où le caoutchouc extrait de l'*Hévéa brasiliensis* et la gutta-percha ont aussi la même composition (il s'agit de deux polymères de l'isoprène) mais des propriétés entièrement distinctes. L'origine de ce comportement différent doit encore se rechercher dans l'isomérie *cis-trans* : le caoutchouc est le *cis*-polyisoprène-1,4, alors que la gutta-percha est l'isomère *trans*.

En 1958, à l'aide d'une technique particulière de marquage isotopique qui consistait à utiliser des molécules de propylène possédant, en certaines positions, des atomes de deutérium, on réussit à obtenir les premiers polymères di-isotactiques. Il existait dans les motifs monomères, deux sortes de substituants (les atomes de deutérium et les groupements méthyles), chacune d'entre elles étant disposée de façon isotactique dans le polymère, de sorte qu'elle occupait toujours la même position par rapport à la chaîne et aux autres substituants (fig. 89). On synthétisa, par la suite, de nombreux polymères polytactiques : en particulier, la combinaison des diverses possibilités *iso-syndio* avec l'isomérie *cis-trans* des butadiènes conduisit à l'obtention de structures plus complexes.

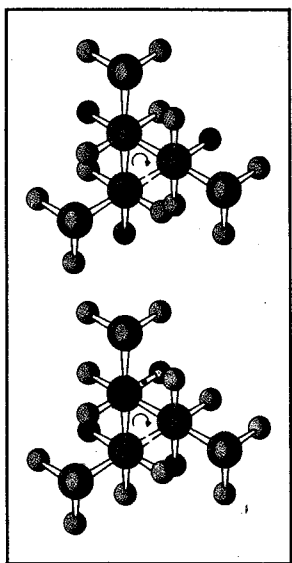


Fig. 89. — Les exemples les plus simples de polymères di-isotactiques (à structure doublement isotactique) ont été obtenus en introduisant dans la molécule de propylène des atomes de deutérium (représentés par les sphères sombres) dans des positions bien déterminées. Les deux polymères *érythro*- et *thréo*-di-isotactiques ont des propriétés spectroscopiques différentes résultant de la disposition régulière particulière des atomes de deutérium.

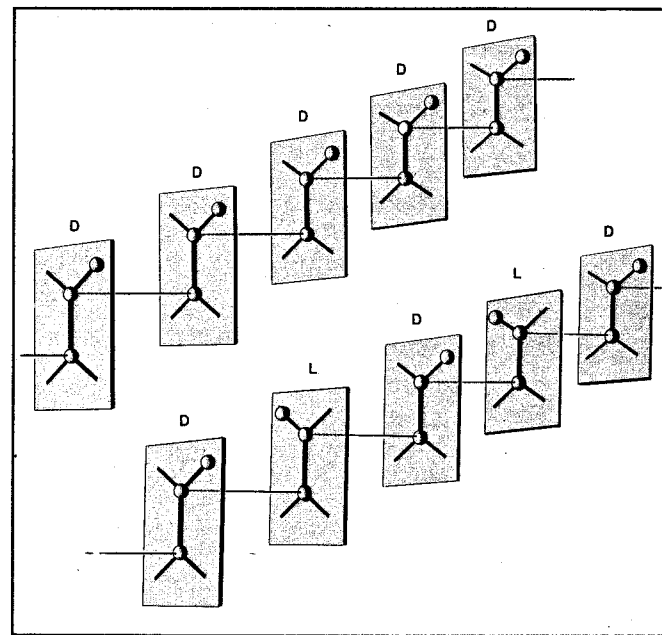


Fig. 90. — La stéréochimie de la polymérisation peut être expliquée en introduisant deux paramètres : le type d'addition sur la double liaison (*cis* ou *trans*) et la manière dont se présente le monomère par rapport à la chaîne en expansion. Les molécules de propylène et des autres monomères vinyliques sont prochirales, elles peuvent donc être divisées en deux parties énantiomorphes entre elles. Si le monomère réagit toujours par le même côté, le polymère sera isotactique, s'il réagit alternativement par ses deux côtés, le polymère sera syndiotactique. On a représenté sur la figure, à titre d'exemple, un type d'addition *trans*.

Les résultats auxquels nous venons de faire allusion, sont très importants pour l'interprétation des mécanismes de polymérisation : au fond, il s'agit d'une réaction d'addition répétée plusieurs fois et elle peut donc être étudiée en appliquant les critères exposés dans le chapitre V. Les expériences que nous avons réalisées, ont montré que, dans la plupart des cas, l'addition a un cours stérique de type *cis* (comme l'oxydation des oléfines par le permanganate) et laissent prévoir un mécanisme cyclique ou, du moins, une étroite interaction entre la chaîne en expansion, le catalyseur organométallique et le monomère qui réagit.

Le degré de stéréospécificité des polymérisations est fort élevé (il peut même être supérieur à 99 % comme l'établissent certaines analyses spectroscopiques) : on peut se demander alors, quelle est la cause de cette régularité, très supérieure à celle rencontrée dans un grand nombre de réactions organiques.

D'un point de vue formel et géométrique, c'est-à-dire sur le plan des conditions nécessaires bien que non suffisantes, l'explication est assez claire : les

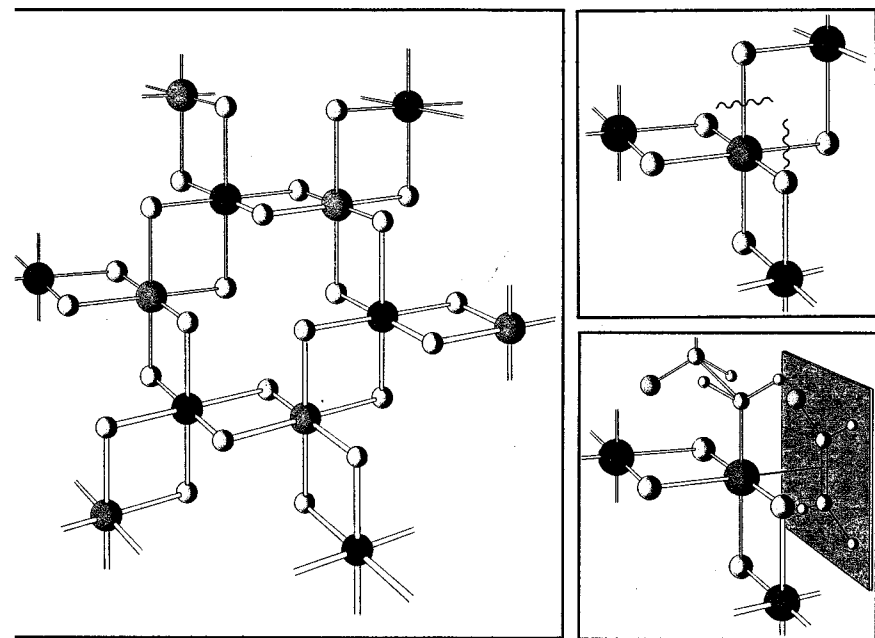


Fig. 91. — Fragment de la maille cristalline de la variété  $\alpha$  du trichlorure de titane. La structure est localement dissymétrique, avec une alternance d'atomes de signe opposé (indiqués par des sphères claires et sombres). La très grande régularité stérique du polypropylène isotactique pourrait provenir du fait que chaque chaîne croît à partir d'un atome de titane d'un certain signe configurationnel et que le monomère se coordonne avec un tel atome toujours par le même côté.

molécules de propylène et de beaucoup d'autres monomères sont prochirales au sens précédemment défini, aussi peuvent-elles être divisées en deux parties, images l'une de l'autre dans un miroir plan. Il est alors possible de distinguer un côté droit et un côté gauche. Une polyaddition qui se produit toujours d'un même côté, conduit à un polymère isotactique, au contraire, si l'addition se produit une fois d'un côté et une fois de l'autre, on arrive à un polymère syndiotactique (fig. 90).

Quant aux causes physiques effectives, c'est un problème qui est encore discuté et dont la solution n'est pas aisée. Il existe, à ce sujet, deux hypothèses qui sont parmi les plus courantes. On peut attribuer, la régularité de la structure à une induction asymétrique exercée par la chaîne polymère : en effet, cette dernière contient de nombreux atomes de carbone asymétriques et par des phénomènes de diastéréo-isomérisation déjà décrits dans le précédent chapitre, on peut prévoir que l'une des deux répétitions — isotactique ou syndiotactique — sera favorisée vis-à-vis de l'autre dans des conditions expérimentales déter-

minées. Ces conditions, comme le choix du solvant, la température, l'usage de certains catalyseurs, sont tous des facteurs qui contribuent à faciliter un mécanisme de réaction particulier, mais le fait déterminant, d'un point de vue stéréochimique, serait la participation directe, dans l'état de transition, de la chaîne en expansion.

Selon la seconde hypothèse, la régularité stérique est, au contraire, attribuée essentiellement au catalyseur. Les meilleurs systèmes catalytiques pour la polymérisation du propylène, sont hétérogènes; ils contiennent donc des composés cristallins insolubles (tel que le trichlorure de titane) à la surface desquelles s'effectuerait la réaction. Dans la variété  $\alpha$  du trichlorure de titane, chaque atome de titane est entouré par six atomes de chlore et chacun d'eux est lié à deux atomes différents de titane de façon à produire une symétrie locale de type  $D_3$ . Ce groupe de symétrie ne possède pas d'axes de rotation impropres ce qui, souvenons nous en, est la condition nécessaire à l'existence de composés énantiomorphes optiquement actifs (fig. 91). Les atomes de titane sont alternativement de type D et de type L, la coordination du monomère sur l'un de ces atomes (par exemple de type D) se produira préférentiellement par l'un de ses côtés (droit ou gauche). Ensuite, l'incorporation du monomère coordonné, dans la chaîne macromoléculaire, transforme la prochiralité du propylène en une asymétrie effective : si la coordination se réalise toujours sur le même atome de titane ou sur des atomes de même type, la disposition relative des substituants dans le polymère sera toujours la même, et le polymère apparaîtra isotactique.

Chacune de ces deux hypothèses est probablement exacte dans quelques cas particuliers, mais les conclusions ne doivent pas être trop hâtivement généralisées en raison de la grande diversité des situations : les facteurs qui sont quelquefois déterminants sur le plan stéréochimique, sont, dans d'autres circonstances, totalement inefficaces. Il est également possible que les deux facteurs, induction asymétrique due à la chaîne ou au catalyseur, coexistent et qu'ils soient, du moins dans certains cas, l'un et l'autre agissants. La solution définitive de ces incertitudes résultera, peut-être, de l'examen des structures macromoléculaires désordonnées ou partiellement désordonnées (de tels polymères sont respectivement appelés atactiques et à stéréoséquences) : le type des irrégularités stériques et leur distribution le long de la chaîne dépendent, en effet, du mécanisme de polymérisation. Mais ce problème est, encore de nos jours, à la limite des possibilités expérimentales.

### Les propriétés mécaniques des polymères

Quand on laisse cristalliser lentement une solution de polymère, on obtient d'étonnants cristaux, très minces, de forme hexagonale, visibles au microscope électronique (fig. 92). Contrairement à ce que l'on pourrait penser, les chaînes du polymère sont disposées suivant l'axe sénnaire qui coïncide avec la plus petite dimension du cristal : les chaînes vont d'une extrémité à l'autre et

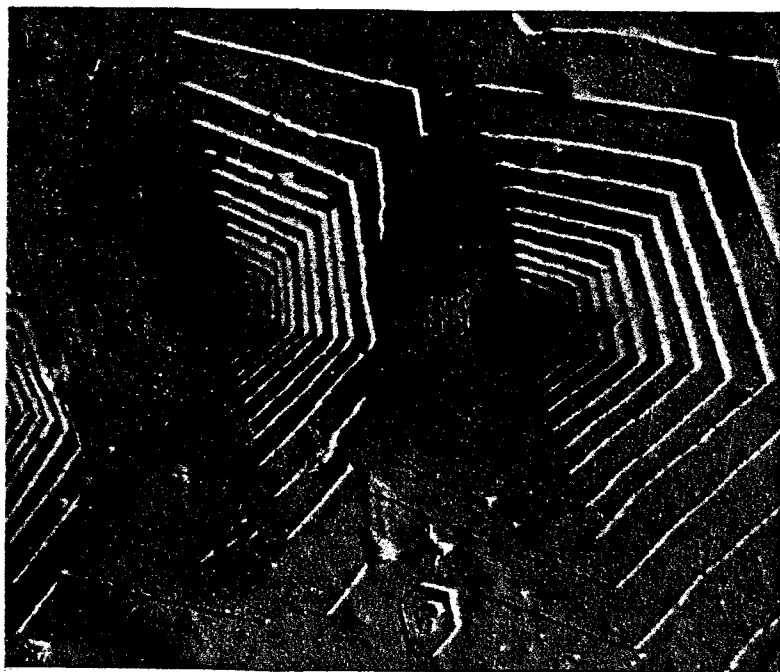


Fig. 92. — Photographie au microscope électronique d'un monocristal de polyoxyméthylène. Contrairement à ce que l'on pourrait supposer, les macromolécules sont disposées perpendiculairement au plan d'extension maximale du cristal (Photo General Electric Company).

se replient plusieurs fois sur elles-mêmes en formant une sorte de soufflet très étroit.

L'interprétation de la structure des cristallites dans une feuille d'un polymère, obtenue par des procédés moins raffinés (tels que ceux utilisés dans l'industrie) est plus complexe et non univoque : la principale hypothèse est que les cristallites sont formées par diverses molécules, c'est-à-dire qu'elles sont de type intermoléculaire et, en partie seulement, intramoléculaire (fig. 93). Les cristallites sont disposées au hasard et orientées dans toutes les directions : entre les cristallites, il existe des zones amorphes. Cependant, quand la feuille est étirée suivant l'une de ses plus grandes dimensions, les chaînes glissent irréversiblement les unes sur les autres de manière à orienter les cristallites selon la direction de la traction : une feuille ainsi orientée, possède une résistance aux déformations bien supérieure à celle d'origine. Un nouvel allongement est, entre certaines limites, parfaitement réversible, c'est-à-dire que l'effort étant supprimé, la déformation disparaît grâce à l'élasticité des chaînes. Si toutefois la traction est trop forte et dépasse le degré de cohésion

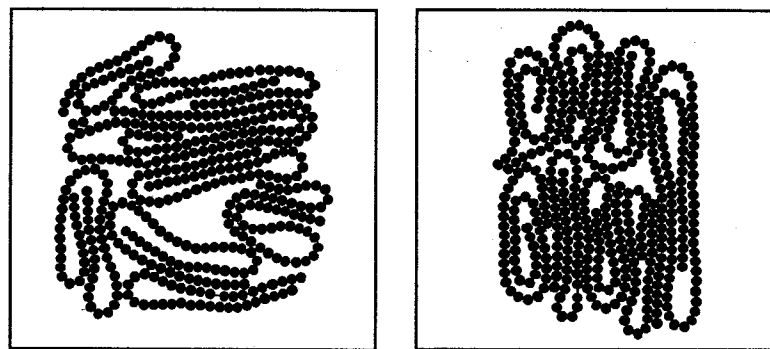
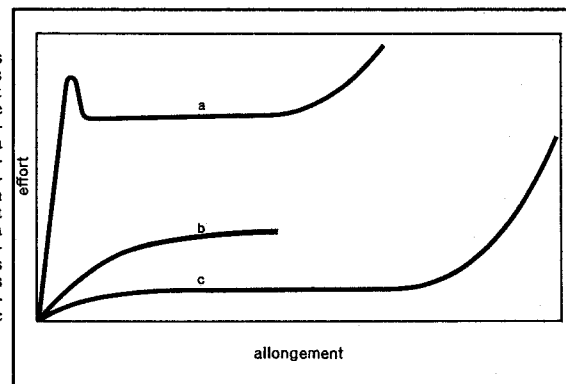


Fig. 93. — Dans les échantillons partiellement cristallins, on a des régions ordonnées, dans lesquelles les macromolécules sont parallèles entre elles, et d'autres zones désordonnées. Quand l'échantillon est étiré, les axes des différents cristaux s'orientent suivant la direction de la traction et deviennent parallèles. Par ce procédé, on améliore notablement les propriétés mécaniques du polymère.

entre les molécules, celles-ci se séparent les unes des autres et la feuille se déchire.

La cohésion entre les molécules est bien plus grande quand elles appartiennent à un réseau cristallin que lorsqu'elles sont disposées en désordre dans un état plus ou moins amorphe : les propriétés mécaniques des polymères cristallisés sont, pour cette raison, différentes et habituellement de meilleure qualité que celles des polymères amorphes de même composition chimique (fig. 94). Ces différences concernent des propriétés apparemment fort diverses, telles que la charge de rupture, la solubilité et le point de fusion,

Fig. 94. — Les propriétés mécaniques des différents types de polymère sont illustrées par ce diagramme de l'allongement en fonction de la traction. On a représenté le comportement typique d'un polymère cristallin (a), d'un polymère amorphe (b) et d'un élastomère (c). La charge de rupture maximale s'observe pour les produits cristallins, alors que les plus grands allongements s'obtiennent avec les élastomères.





mais elles peuvent toutes être ramenées à un même facteur : la stabilité de l'édifice cristallin et les forces de cohésion moléculaire. Tous les autres paramètres étant égaux, plus la cristallinité d'un polymère est grande et plus sa charge de rupture sera forte (c'est-à-dire que l'effort nécessaire pour rompre l'échantillon sera plus important), de la même façon, sa solubilité sera plus faible (car le travail que devra accomplir le solvant pour disperser les molécules sera plus grand) et sa température de fusion plus élevée. Ces deux derniers phénomènes, dissolution et fusion, sont étroitement liés : en effet, la fusion peut être considérée comme une dissolution du polymère solide dans la fraction de polymère déjà fondue.

A vrai dire, dans le cas d'un polymère amorphe, on ne peut même plus parler d'une température de fusion, au sens exact du terme, car la fusion est définie comme le passage d'une phase cristallisée à une phase amorphe ou liquide; or pour une substance amorphe, la transformation d'un état en apparence solide en un état liquide se produit sans discontinuité, par une diminution progressive de la viscosité. On peut, cependant, définir un point de transition vitreuse au-dessous duquel le polymère amorphe reste fragile, se rompant aisément dès qu'il est soumis à un effort et au-dessus duquel son comportement est, au contraire, élastique ou plastique suivant que la déformation est réversible ou non.

La cristallinité, ou mieux, un point de fusion élevé n'est pas, toutefois, souhaitable quand on veut augmenter le comportement élastique d'un polymère, c'est-à-dire quand on veut avoir un fort allongement rapidement réversible et en même temps une résistance notable pour des allongements maximaux. Afin d'obtenir un tel résultat, il convient d'avoir des produits dont les températures de fusion et de transition vitreuse soient inférieures à la température d'utilisation : au repos, ou sous l'action d'un effort peu intense, l'élastomère reste amorphe mais au fur et à mesure que la traction augmente, le point de fusion du polymère croît. Dans ces conditions, l'élastomère cristallise, provoquant un accroissement de sa résistance. Si l'on diminue l'effort, le point de fusion est abaissé, le polymère redevient amorphe et reprend rapidement ses dimensions primitives.

On peut trouver un comportement de ce type soit dans certains homopolymères, comme le *cis*-polyisoprène-1,4 (ou caoutchouc naturel) et le *cis*-polybutadiène-1,4, soit encore dans des copolymères obtenus en mélangeant deux monomères différents avant la polymérisation. Par exemple, le copolymère entre l'éthylène et le propylène est un élastomère de bonne qualité; de plus, ses caractéristiques peuvent être modifiées en jouant sur la proportion de l'un ou l'autre des monomères. En fait, les propriétés mécaniques du copolymère ne sont pas intermédiaires entre celles des deux homopolymères, le polyéthylène et le polypropylène, mais elles se ressentent très fortement des irrégularités introduites dans la structure, qui diminuent la stabilité de l'édifice cristallin et en abaissent la température de fusion de 100° et même de 200°.

Le comportement d'un élastomère s'améliore notablement dès qu'on réussit à éliminer les mouvements irréversibles de type plastique. Les glissements relatifs des macromolécules peuvent être entravés en unissant les molécules les unes aux autres par des ponts ou bien par des liaisons chimiques : c'est le principe des procédés de vulcanisation dans lesquels l'addition de soufre et d'autres composés permet de convertir un élastomère potentiel en un caoutchouc d'intérêt industriel.

Les procédés de fabrication à partir des polymères thermoplastiques consistent généralement en une fusion ou en une dissolution dans des solvants convenables, puis en la formation des objets proprement dits, tels que, fils, plaques, articles moulés, etc. Même à l'état liquide, les macromolécules se différencient fondamentalement des composés de faibles poids moléculaires, surtout par leur très grande viscosité. C'est à cette dernière particularité qu'est liée, par exemple, leur aptitude à donner des filaments qui, une fois solidifiés et étirés, constituent les fibres synthétiques bien connues (nylon, orlon, Métraklon, etc.). Sur le plan moléculaire, la viscosité résulte des grandes dimensions des molécules et de leur enchevêtrement à l'état liquide.

En plus de ses répercussions pratiques, l'étude des polymères à l'état liquide et principalement en solution, est très importante car elle permet d'obtenir des informations sur l'état réel des macromolécules dans des conditions très différentes de celles existant dans les cristaux. Au sein d'un solvant qui ne donne lieu à aucune interaction avec le polymère, la macromolécule prend une forme plus ou moins sphérique semblable à celle d'une pelote de laine très gonflée.

Un polymère isotactique, comme le polypropylène, possède à l'état cristallin, une conformation hélicoïdale qui correspond à un état d'énergie minimale. Toutefois, dans les processus de fusion et de dissolution le désordre du système augmente : les macromolécules se séparent les unes des autres, se replient sur elles-mêmes et prennent en certains points des configurations différentes de celles qu'elles possèdent dans l'hélice ternaire. Au cours de ce processus, l'énergie interne de la molécule croît, mais il y correspond une augmentation d'entropie qui stabilise l'état partiellement désordonné par rapport à celui qui serait parfaitement régulier. Le problème ressemble fort à celui des conformations du butane dont nous avons déjà parlé dans le chapitre III, et il est abordé avec des méthodes formellement semblables, même si, d'un point de vue mathématique, elles sont plus complexes. Le polypropylène en solution n'est donc pas constitué par des spirales rigides, cependant, il n'est pas non plus totalement désordonné. Il garde, en quelque sorte, un certain souvenir de la conformation qu'il possédait dans les cristaux : la chaîne sera hélicoïdale sur un certain fragment, puis, à la suite d'une inversion, l'hélice aura sur un court trajet un signe opposé, reprenant après une nouvelle inversion le même signe et ainsi de suite. Une telle description a trouvé une base expérimentale solide dans l'étude des polymères optiquement actifs. La

valeur de l'activité optique et sa variation avec la température ou avec la longueur d'onde de la lumière employée pour la mesurer, peuvent être reliées à des conformations locales particulières du polymère, à partir desquelles il est possible de remonter jusqu'à la forme de la macromolécule entière.

## 7 Les macromolécules biologiques

Les propos que nous avons tenus au sujet des macromolécules synthétiques vont nous permettre d'aborder, beaucoup plus aisément, un des plus beaux et des plus passionnants problèmes de la recherche chimique : nous voulons parler de l'étude de la structure et des propriétés des polymères d'origine biologique. Ainsi que nous avons déjà eu l'occasion de l'observer, une grande partie de la matière présente dans les organismes vivants, animaux ou végétaux, se révèle de nature macromoléculaire. C'est, uniquement, grâce à leur haut poids moléculaire que les composés du carbone ont la résistance et la flexibilité nécessaires pour supporter une action mécanique, comme dans le cas de la cellulose des plantes; ils lui doivent encore de posséder ces propriétés de semipermeabilité qui permettent de régulariser les équilibres hydriques et nutritifs complexes des cellules et des tissus. Comme nous le verrons plus tard, c'est la complexité particulière des structures macromoléculaires qui permet à certains agglomérats d'atomes d'emmagasiner les informations qui sont à l'origine des processus génétiques.

Aussi bien du point de vue de la composition chimique que de celui de la structure et des fonctions, les polymères naturels sont généralement divisés en quatre catégories : les polymères à base d'hydrocarbures comme le caoutchouc et la gutta-percha (dont nous avons déjà parlé), les carbohydrates, les protéines et les acides nucléiques. Même si la mode actuelle (mais aussi l'importance des problèmes en jeu) tend à souligner les recherches sur les protéines et sur les acides nucléiques, nous ne pouvons oublier, en ce qui concerne l'économie vitale terrestre, le rôle tenu par les hydrates de carbone, par l'amidon et par la cellulose.

Nous en avons déjà discuté à propos du glucose : en effet, le glucose et en conséquence tous ses polymères, sont formés à partir de l'eau et de l'anhydride carbonique par photosynthèse chlorophyllienne qui est le plus important processus chimique existant sur la terre. L'agriculture, l'alimentation, et de nombreuses industries en dépendent donc directement. Mais même si l'on fait abstraction de l'économie humaine, les sucres et la photosynthèse chlorophyllienne ont contribué de façon décisive à l'établissement de l'équilibre naturel fort complexe existant de nos jours. Car l'oxygène, gaz essentiel pour notre respiration et pour tous les processus ordinaires de combustion, est un des produits de l'activité chlorophyllienne. Or il ne semble pas que ce gaz ait été présent en quantités importantes dans l'atmosphère primitive, mais qu'il ait été produit en grande partie par les processus chlorophylliens. On peut alors dire que la vie sur la terre sous sa forme actuelle, c'est-à-dire

la vie aérobie, est doublement liée à l'existence des sucres en tant que réservoirs d'énergie chimique et aussi en tant que générateurs d'oxygène.

Nous n'entrerons pas dans les détails de l'action biochimique des polymères naturels; nous chercherons, au contraire, même en ce domaine qui pourrait apparaître par de nombreux aspects comme un monde à part, mystérieux et surprenant, à voir comment se comportent et ce que valent les règles générales de la structure et de la dynamique chimique dont nous avons parlé dans les pages précédentes.

### Les polysaccharides

Quand la cellulose et l'amidon subissent — sous l'action d'enzymes particuliers ou par un traitement acide — une hydrolyse énergétique, c'est-à-dire une hydratation accompagnée d'une rupture de la chaîne, on arrive à un même produit, que nous connaissons bien, le D-glucose : celui-ci peut être considéré comme l'élément fondamental de l'édifice macromoléculaire; c'est celui que nous avons appelé l'unité monomère ou le motif de base de la structure entière. La cellulose et l'amidon sont donc des polymères du glucose ou polysaccharides : on peut se demander pourquoi ils se différencient aussi fortement? En effet, l'amidon est la base de l'alimentation humaine, alors que la cellulose n'est ni digérée ni assimilée par l'homme; cette dernière, cependant, fournit des fibres appréciées telles que le coton et le lin, alors que l'amidon est faiblement cristallin, qu'il se transforme en bouillie au contact de l'eau et qu'il forme aisément des colles.

La réponse peut être donnée en termes stéréochimiques, par un examen de la structure des deux produits. Lorsque les deux polysaccharides sont hydrolysés avec ménagement, on aboutit à deux produits caractéristiques, constitués chacun par deux molécules de glucose : le cellobiose pour la cellulose et le maltose pour l'amidon. Ces deux disaccharides dérivent respectivement du  $\beta$ - et de l' $\alpha$ -glucose qui sont les deux formes cycliques sous lesquelles ce sucre simple est susceptible d'exister (fig. 95). L' $\alpha$ - et le  $\beta$ -glucose sont des diastéréoisomères (dans la nomenclature des sucres ils sont appelés *anomères*, terme qui peut être absorbé dans celui plus général de diastéréo-isomère) : la situation ressemble à celle que nous avons déjà rencontrée à propos du caoutchouc naturel et de la gutta-percha ou encore à propos du *cis*- et du *trans*-polybutadiène-1,4. Dans chaque couple de polymères, le motif monomère est le même, du moins en ce qui concerne la structure chimique fondamentale; les différences sont seulement relatives à l'orientation spatiale des divers substituants, *cis-trans* dans les caoutchoucs et équatoriaux ou axiaux dans la cellulose ou dans l'amidon.

Les recherches structurales effectuées sur la cellulose, l'amylose et sur leurs dérivés, au moyen des techniques les plus modernes (analyse aux rayons X, résonance magnétique nucléaire, spectroscopie infra-rouge) ont pleinement

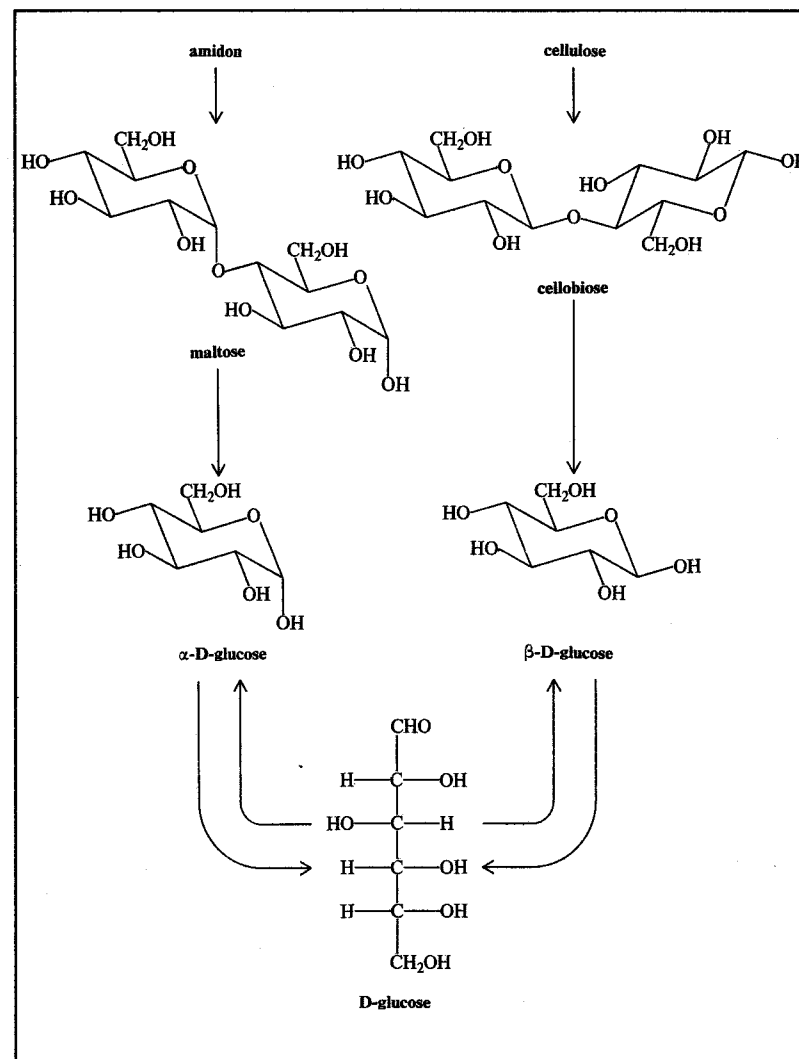


Fig. 95 — La dégradation de l'amidon et de la cellulose conduit au même produit, le D-glucose, mais en passant par des intermédiaires différents. L'amidon se transforme en maltose, un dérivé de l' $\alpha$ -glucose, alors que la cellulose se convertit en cellobiose qui est, à son tour, constitué de deux molécules de  $\beta$ -glucose; l' $\alpha$ - et le  $\beta$ -glucose en solution, sont aisément transformables l'un dans l'autre.

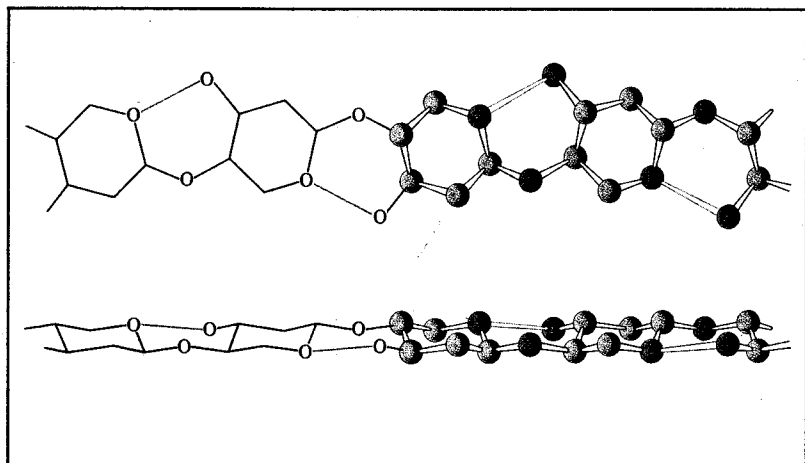


Fig. 96. — Une des structures proposées pour la cellulose : les traits sombres représentent les liaisons covalentes, ceux plus clairs, les liaisons hydrogène entre les atomes d'oxygène. Les anneaux pyraniques dessinés dans un plan pour les formules du haut, existent, en réalité, dans la conformation chaise

confirmé le dualisme que nous venons de décrire et ont permis d'identifier la raison de leurs comportements différents.

La cellulose semble être constituée par une succession d'anneaux  $\beta$ -glucosidiques de conformation chaise avec tous les substituants en position équatoriale : la rigidité et la résistance particulière des fibres sont dues au fait qu'il existe, en réalité, un double enchaînement entre les unités monomères successives, l'un formé par des liaisons covalentes, l'autre par des liaisons par pont hydrogène (fig. 96). Ce type de liaison est très courant dans les systèmes biologiques (nous verrons qu'il possède un rôle fondamental dans la structure des protéines et des acides nucléiques); il s'établit entre les atomes d'hydrogène des groupements  $-\text{OH}$  et  $>\text{NH}$  et les autres atomes fortement électronégatifs comme l'oxygène, le fluor, le chlore, l'azote, etc. Bien que l'énergie impliquée dans les liaisons par pont hydrogène soit relativement petite par rapport à celle des liaisons covalentes (de 2 000 à 10 000 calories par mole contre 20 à 100 000 calories), sa présence est déterminante dans le domaine stéréochimique, où la différence d'énergie entre les diverses conformations est précisément de l'ordre de quelques milliers de calories ou même moins. La condition essentielle pour la formation de ces liaisons est que la distance entre les deux atomes unis par le pont hydrogène soit assez petite, de l'ordre de 2 à 3 Å : la rotation d'un anneau glucosidique par rapport à un autre, provoque l'éloignement de certains atomes et entraîne la rupture de la liaison hydrogène; un tel mouvement sera donc fortement entravé. Ceci explique, du moins en partie, la résistance mécanique des fibres de cellulose.

En ce qui concerne l'amidon, la situation est moins bien définie. L'amidon de la pomme de terre ou du riz est constitué principalement par deux substances, l'amylose et l'amylopectine, l'un et l'autre polymères de l' $\alpha$ -glucose; le premier a une structure linéaire et la seconde une structure ramifiée. En raison de sa moindre complexité, les recherches se sont surtout concentrées sur le premier : toutefois, l'amylose existe au moins sous trois formes cristallines que l'on ne connaît pas encore totalement. Parmi celles-ci, la forme V est particulièrement curieuse, en effet, elle consiste en une grande hélice dont l'intérieur peut être rempli avec d'autres molécules plus petites comme l'iode ou divers composés organiques, des sels minéraux, de l'eau et ainsi de suite. De tels composés d'addition ou plus exactement d'inclusion sont formés également à partir d'autres carbohydrates comme les cyclodextrines, oligomères cycliques de l' $\alpha$ -glucose (par oligomère, on désigne de petits polymères comprenant 3 à 20 unités monomères) qui se sont révélées être de très utiles modèles pour la structure de l'amylose (fig. 97).

La structure de l'amylose a soulevé, au cours de ces vingt dernières années, une longue controverse portant sur la conformation du cycle  $\alpha$ -glucosidique qui ne s'est achevée que très récemment. Il y avait à l'origine de l'équivoque, la tentative d'expliquer les nombreuses structures de l'amylose et leur facile

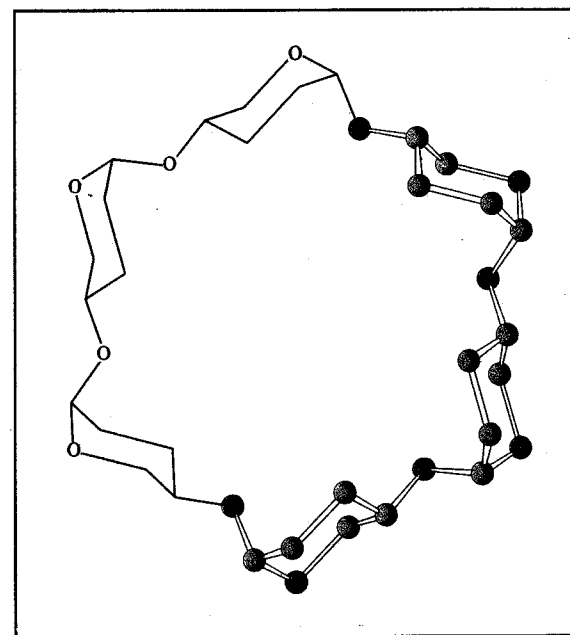


Fig. 97. — La cyclodextrine et l'amylose sont étroitement apparentés sur le plan chimique et structural. La première est un composé cyclique en forme de couronne contenant six anneaux d' $\alpha$ -glucose. Le second est une macromolécule de forme hélicoïdale, dont la projection sur un plan est pratiquement identique à celle de la cyclodextrine. La superposition de molécules de cyclodextrine donne naissance à un canal à l'intérieur duquel d'autres molécules peuvent se placer.

transformation : l'hypothèse d'une conformation bateau de l'anneau  $\alpha$ -glucosidique sembla apporter une élégante solution au problème. Il est nécessaire de se souvenir que, dans le cas du cyclohexane, cette forme n'avait pas été prise en considération à cause de son énergie élevée et de sa faible stabilité; cependant, elle possède des barrières de rotation très basses et peut se transformer aisément en d'autres formes bateaux : c'est pour cette raison qu'on l'appelle encore la forme flexible ou mobile du cyclohexane. La substitution d'un groupement  $\text{CH}_2$  par un atome d'oxygène (ou bien le passage du cyclohexane au pyranne et par suite aux sucres) ne devait pas modifier cette flexibilité même si elle devait en diminuer l'instabilité par rapport à la forme chaise. Ces considérations hypothétiques et l'interprétation de quelques expériences plutôt ambiguës conduisirent dans une impasse dont on vient seulement de sortir, grâce à des recherches cristallographiques et spectroscopiques. Aujourd'hui, nous savons que l'anneau  $\alpha$ -glucosidique a une forme chaise et que quatre de ses substituants sont en position équatoriale, le dernier étant en position axiale; ce résultat est en plein accord avec les règles conformationnelles déjà vues pour les composés cycliques. Ce point fondamental étant établi, il fut possible d'étudier correctement les diverses formes de l'amylose : celles-ci ne sont pas dues aux multiples conformations du cycle pyranique mais plutôt à des orientations diverses des unités successives et en conséquence à une disposition différente des liaisons par pont hydrogène le long de la chaîne et entre les chaînes voisines.

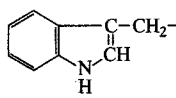
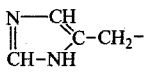
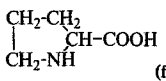
### La structure des protéines

Les difficultés auxquelles on doit faire face pour résoudre certains problèmes biologiques sont très grandes et parfois véritablement insurmontables à un certain stade de la recherche. La possibilité de choisir est ici beaucoup plus limitée que dans la synthèse chimique où l'on peut construire à volonté — ou presque — le modèle le plus opportun pour vérifier les théories. Au contraire, la nature impose à notre étude le produit d'une évolution biologique qui, assurément, ne s'est pas donné pour objectif final de faciliter la tâche de l'homme. Le déblocage de la situation se produit quelquefois à la faveur d'une intuition géniale (comme l' $\alpha$ -hélice de Pauling ou l'accouplement des bases de Watson et Crick), mais le plus souvent il intervient à la suite d'une évolution des techniques d'investigation, comme ce fut le cas du formidable travail de Perutz sur l'hémoglobine qui eut été certainement impossible sans l'utilisation des méthodes les plus modernes.

Parmi les problèmes les plus importants et les plus difficiles en voie de solution, on doit citer sans aucun doute celui de la structure des protéines. Il existe des types très variés de protéines, chacune possédant une action biologique spécifique; aussi la recherche de leur structure est-elle un facteur essentiel pour l'étude détaillée de leur rôle au niveau moléculaire. Les protéines sont le siège d'importantes fonctions biologiques : malgré leur complexité, les réactions protéiques et enzymatiques doivent être, pourtant, ramenées à des

schémas chimiques. Dans cette étude, la chimie et la biologie se sont rejointes ou plus exactement se sont confrontées : les problèmes furent abordés avec des méthodes et des mentalités différentes et on ne peut nier qu'il y ait eu, entre les deux écoles, des incompréhensions et des équivoques. Mais une fois les difficultés initiales surmontées, cette union donna naissance à la biochimie moderne dont le but explicite fut d'étudier les phénomènes biologiques au niveau de la molécule. Afin de rendre plus évident ce changement dans les méthodes et sur les objectifs, elle est souvent appelée biologie moléculaire ou

TABLEAU V - AMINOACIDES NATURELS LES PLUS COMMUNS\*

Nom	Sigle du fragment	Structure du groupement R —
glycine	GLY	H—
alanine	ALA	$\text{CH}_3$ —
valine	VAL	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ —
leucine	LEU	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2$ —
isoleucine	ILEU	$\text{C}_2\text{H}_5(\text{CH}_2)\text{CH}$ —
phénylalanine	PHE	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$ —
sérine	SER	$\text{CH}_2\text{OH}$ —
thréonine	THR	$\text{CH}_2-\text{CHOH}$ —
arginine	ARG	$\text{NH}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ —
acide aspartique	ASP	$\text{HOOC}-\text{CH}_2$ —
asparagine	ASN ou ASP— $\text{NH}_2$	$\text{NH}_2\text{CO}-\text{CH}_2$ —
acide glutamique	GLU	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ —
glutamine	GLN ou GLU— $\text{NH}_2$	$\text{NH}_2\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ —
cystéine	CYS	$\text{HS}-\text{CH}_2$ —
méthionine	MET	$\text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ —
lysine	LYS	$\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ —
tyrosine	TYR	$\text{pHO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$ —
tryptophane	TRY	
histidine	HIS	
proline	PRO	 (formule complète)

\* Formule générale :  $\text{R}-\text{C}(\text{NH}_2)(\text{COOH})-\text{H}$ . Le sigle représente l'unité qui se répète,  $-\text{NH}-\text{CHR}-\text{CO}-$ , dans la chaîne polypeptidique. La formule générale exprime également la configuration absolue des aminoacides naturels. La proline se distingue de tous les autres aminoacides énumérés parce que le substituant R est bivalent et qu'il est lié au carbone et à l'azote pour former un cycle.

encore, en raison de la très large place occupée par les protéines et les acides nucléiques, biologie macromoléculaire.

Les protéines sont des macromolécules dont le poids moléculaire varie entre quelques mille et plusieurs millions, et qui sont formées de nombreux résidus d'acides aminés liés entre eux par des liaisons peptidiques. Bien plus, ce sont des copolymères contenant une vingtaine d'acides aminés différents (Tab. V). La proportion des divers amino-acides et, plus encore, leur distribution le long de la chaîne sont caractéristiques de chaque protéine : fortuite en apparence, cette distribution cache un ordre et des causes qui ne sont pas encore complètement expliqués. Aujourd'hui, même en dépit des très grands secours apportés par l'analyse instrumentale, la détermination expérimentale de l'enchaînement des acides aminés, que l'on appelle structure primaire d'une protéine, se révèle d'une extrême difficulté (fig. 98).

On peut déjà faire une première observation de caractère stéréochimique : tous les amino-acides, à l'exception du plus simple, possèdent un atome de carbone asymétrique. Or, à la suite de l'hydrolyse des protéines, on ne retrouve qu'un seul des deux antipodes possibles, et fait encore plus intéressant, la configuration de tous les amino-acides obtenus est la même. Cette dernière phrase

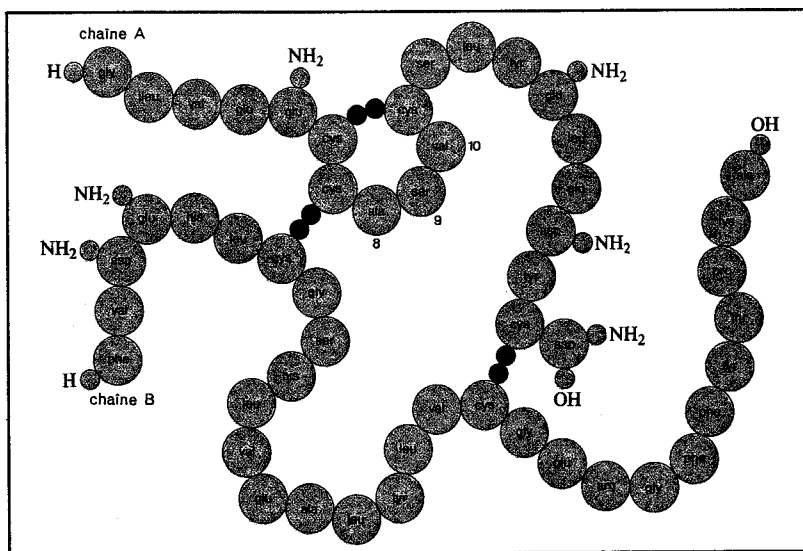


Fig. 98. — Représentation conventionnelle de la molécule d'insuline de bœuf. Les grands cercles représentent les différents acides aminés, les petits cercles clairs, les groupements latéraux et terminaux et les cercles sombres, les ponts disulfures. L'insuline, formée de deux chaînes polypeptidiques contenant respectivement 21 et 30 amino-acides, a été récemment synthétisée par des savants chinois.

signifie que, pour une disposition relative identique du groupement carboxylique, de l'atome asymétrique et du groupement aminé, le radical R, qui caractérise chaque amino-acide, est toujours placé du même côté et l'atome d'hydrogène du côté opposé. Ce résultat peut sembler à première vue, véritablement surprenant, mais il n'est pas plus étrange qu'il n'est fortuit. Nous avons déjà eu l'occasion de parler de la très grande pureté stérique de nombreux produits organiques naturels et de signaler l'existence de séries stériques rigoureuses pour un groupe entier de composés (par exemple la série D des sucres et cette série L des acides aminés).

La raison de cette identité de configuration apparaît clairement dès que l'on examine la structure secondaire des protéines, c'est-à-dire la conformation des résidus successifs des amino-acides. A ce propos, on ne peut omettre de citer le nom de Linus Pauling, figure exceptionnelle d'homme et de savant, honoré de deux prix Nobel, un pour la chimie et un pour la paix. Pauling, qui avait été dans les années trente un des fondateurs de la théorie moderne de la liaison chimique, réussit à démontrer que les chaînes polypeptidiques — soit encore, les séquences d'acides aminés — de certaines protéines fibreuses cristallisées possédaient une structure hélicoïdale, dénommée  $\alpha$ -hélice.

L' $\alpha$ -hélice contient 18 unités monomères sur 5 pas (hélice 18/5); pour chaque tour complet il y a donc 3,6 résidus d'acides aminés. La disposition particulière des atomes est fortement stabilisée par un réseau de liaisons par pont hydrogène intramoléculaires. Dans les chaînes polypeptidiques, les liaisons par pont hydrogène s'établissent entre le groupement NH et le groupement CO du quatrième résidu précédent qui se trouve presque exactement un tour au-dessus de l'atome d'azote (fig. 99).

L'examen détaillé de la structure montre que le groupement amide est plan et que les groupements latéraux des amino-acides sont placés à l'extérieur de l'hélice de manière à réagir le moins possible avec le reste de la chaîne. De ce point de vue, l'analogie avec les polymères isotactiques est très étroite et on comprend combien une pureté configurationnelle sans faille est indispensable à la stabilité de l'hélice : en effet, la présence d'un amino-acide D entraînerait, en raison de la disposition peu favorable de son groupement latéral, une augmentation de l'énergie du système, susceptible d'induire une modification de la configuration.

L'hélice des polypeptides est un système typiquement communautaire, c'est-à-dire un système dans lequel plusieurs propriétés sont différentes de celles qu'il est possible de prévoir en additionnant les contributions de chacun des constituants; d'ailleurs, elles disparaissent ou se modifient profondément dès que la macromolécule perd sa structure hélicoïdale et qu'elle se transforme en une pelote statistique. Le passage d'une forme strictement ordonnée à une forme désordonnée, ou *vice versa*, peut se produire sous l'action d'une légère variation de la température ou de l'acidité de la solution : le phénomène ressemble à la fusion ou à la dissolution d'un cristal. Nous en avons déjà parlé à propos

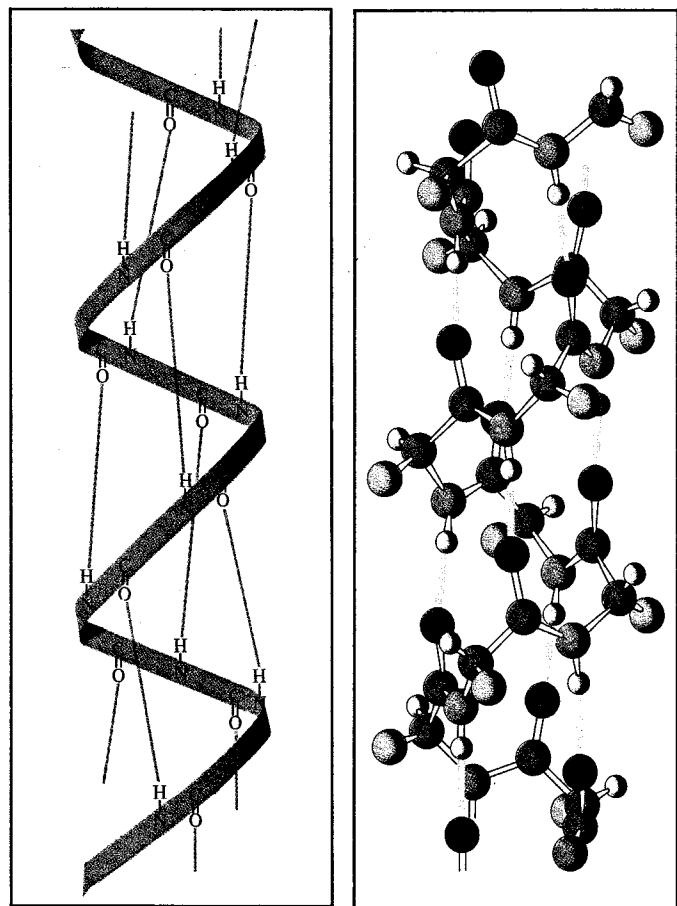


Fig. 99. — La conformation la plus courante dans les chaînes polypeptidiques à l'état cristallin, est l' $\alpha$ -hélice de Pauling. Sa stabilité est due soit à la formation de nombreuses liaisons hydrogène intramoléculaires soit à la disposition favorable des substituants latéraux.

des polymères de synthèse, mais, dans ce cas, les modifications conformationnelles en solution sont graduelles et partielles alors qu'ici la transformation est imprévisible et complète. En d'autres termes, une chaîne polypeptidique apparaît comme un édifice plus fortement organisé (ou communautaire) que ceux des polymères hydrocarbonés précédemment examinés. En outre, la chaîne est beaucoup plus sensible à l'influence du solvant, qui est généralement l'eau et qui participe, en effet, directement à la stabilisation de certaines

conformations, à la concentration saline, à la présence d'acidité et ainsi de suite, alors que les polymères de synthèse ordinaires sont relativement moins sensibles aux variations du solvant.

### Les protéines globulaires

L' $\alpha$ -hélice représente une conformation stable de la chaîne polypeptidique, mais le mot stable a un sens bien relatif : les protéines natives, c'est-à-dire telles qu'on les trouve dans les organismes vivants, subissent aisément, surtout sous l'action de la température, des transformations irréversibles appelées dénaturations. La plus commune et la plus connue parmi les dénaturations de protéines, est constituée par la cuisson du blanc d'œuf. Dans ces processus la structure hélicoïdale disparaît et simultanément il se produit des phénomènes plus complexes, tels que déshydratation, modifications de la réactivité chimique, destruction des propriétés biologiques, qui altèrent la structure générale et les propriétés des protéines.

Tous les amino-acides ne sont pas capables de s'intégrer aisément dans une chaîne polypeptidique en forme d' $\alpha$ -hélice. La proline, par exemple, préfère une conformation plane; la glycine, à cause de sa structure non dissymétrique, ne marque aucune préférence entre l' $\alpha$ -hélice (qui s'enroule dans le sens des aiguilles d'une montre) et son énantiomorphe (qui s'enroule en sens contraire). Une chaîne polypeptidique construite à partir d'une succession d'acides aminés différents peut, en conséquence, présenter des anomalies par rapport à la conformation hélicoïdale déjà décrite. Elle aura des plis, des anses et prendra, dans l'ensemble, une forme caractéristique, globulaire, ovoïde, tabulaire et ainsi de suite : cette forme générale est appelée structure tertiaire des protéines. La remarquable étude cristallographique de Perutz (qui, avec Kendrew, reçut en 1962 le prix Nobel de chimie) a permis de connaître de manière très détaillée la structure de l'hémoglobine qui est le facteur essentiel de la respiration et du transport de l'oxygène dans le sang. Ce composé a un poids moléculaire d'environ 68 000 et il contient près de 3 000 atomes de carbone et quatre atomes de fer. Il peut être scindé en deux composants, une protéine (la globine) et un composé de coordination du fer relativement complexe (l'hème, de caractère non protéique) qui est le véritable vecteur de l'oxygène (fig. 100). Comme son nom l'indique, la globine est une protéine globulaire constituée par quatre chaînes polypeptidiques formées à leur tour par environ 150 acides aminés chacune. La structure tertiaire de la globine est fort complexe : elle consiste en des fragments d' $\alpha$ -hélice, séparés par des tronçons de conformation différente et sa forme est telle que l'hème se trouve fixé de façon particulière à l'intérieur des anses de la chaîne. Les replis de la structure, même si ce n'est pas toujours très évident, dépendent de la présence de séquences déterminées d'acides aminés. Ce sont peut-être là, les raisons du désordre apparent de la structure primaire, qui doit permettre à la macromolécule, afin qu'aient lieu certaines fonctions biologiques, de prendre une structure tertiaire propice à l'insertion et à la fixation de centres actifs, tels

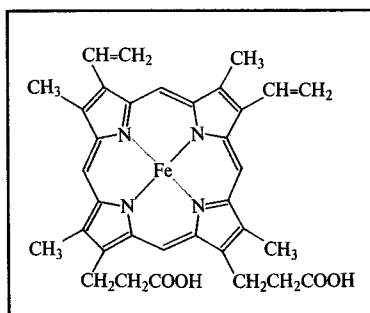
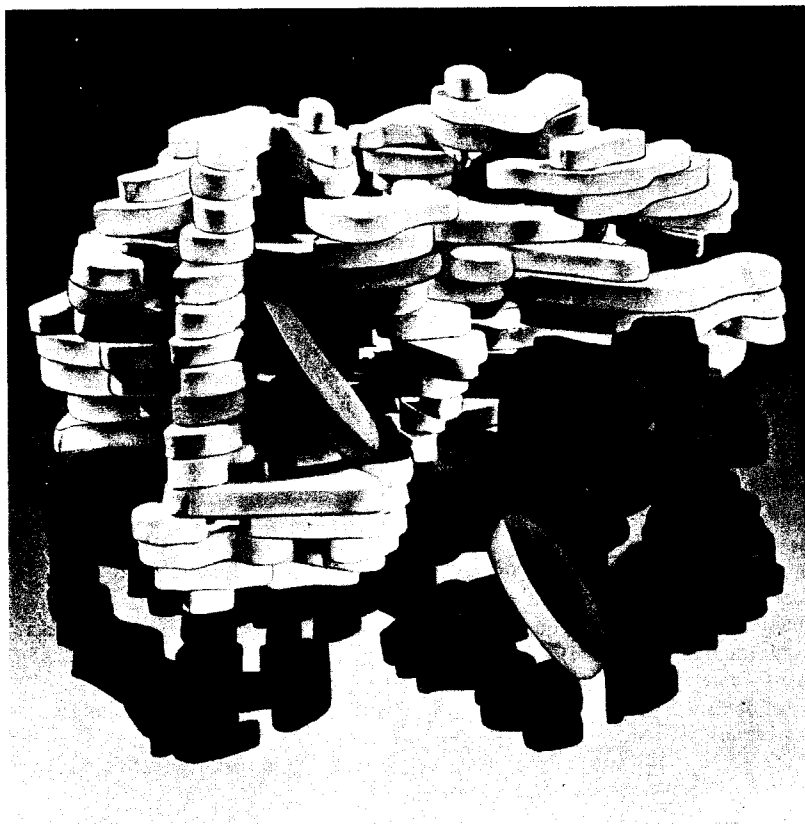


Fig. 100. — Structure de l'hémoglobine telle qu'elle a été déterminée par Perutz : la résolution des détails n'est pas très grande, mais elle est suffisante pour identifier la forme des chaînes protéiques. A droite, on a représenté la formule chimique de l'hème qui est une molécule fixée à l'intérieur des anses de la protéine et qui contient un atome de fer.

que l'hème (les parties non protéiques sont généralement appelées *groupements prosthétiques*). Pour que ceci se produise, il convient que la structure secondaire, par exemple l' $\alpha$ -hélice, soit opportunément modifiée en certains endroits par la présence d'acides aminés particuliers, ce qui entraîne, une structure primaire bien précise. A vrai dire, le problème est encore plus complexe : la séquence des acides aminés sert aussi à déterminer le caractère plus ou moins basique de la protéine, sa capacité de se solvater avec l'eau ou de fixer de façon suffisamment stable les groupements prosthétiques et ainsi de suite. D'autre part, la structure tertiaire se ressent à son tour des modifications qui ont lieu sur le centre prosthétique au cours d'une réaction. Par exemple, Perutz a observé que l'hémoglobine change sensiblement de forme et se dilate lorsque l'hème contient de l'oxygène ou bien quand le sang circule dans le circuit artériel : la relation entre la structure et la réactivité de l'hémoglobine et de l'oxyhémoglobine représente peut-être la voie par laquelle on arrivera à comprendre le secret de nombreuses réactions biologiques.

#### La double hélice de l'ADN.

Si la structure d'une protéine est aussi étroitement liée à son fonctionnement, un autre problème se pose alors immédiatement : comment les protéines peuvent-elles se former avec cette parfaite précision, quel est le mécanisme chimique de leur synthèse au sein des cellules. L'explication est, là encore, à peine à ses débuts, mais ce que l'on sait déjà actuellement aurait été impensable pour les savants d'il y a trente ou quarante ans.

De nos jours, il semble établi qu'à l'origine de la synthèse protéique, il y a un facteur de type cybernétique, c'est-à-dire que les instructions nécessaires à la réalisation de certaines réactions sont contenues dans des molécules particulières qui, par un processus de duplication du genre positif-négatif, peuvent reproduire les informations et les propager à l'intérieur des cellules, grâce à des vecteurs adéquats. Disons, tout de suite que la molécule qui possède les informations — la bande magnétique ou la carte perforée — est l'ADN et celle qui transmet le message, l'ARN. Mais que cachent ces abréviations qui ne sont claires que pour quelques initiés ?

ADN sont les initiales de l'*acide désoxyribonucléique* et ARN celles de l'*acide ribonucléique*. Aujourd'hui, on ne peut plus se contenter de quelques initiales ou d'un simple nom, on doit aller au delà et rechercher la structure des composés. C'est une première et essentielle différence entre l'ancienne et la nouvelle biochimie : l'ADN et l'ARN ne sont plus des boîtes magiques où l'on introduit des acides aminés et d'où l'on ressort des protéines, mais ce sont des composés bien précis avec une certaine structure et certaines fonctions. Tous nos efforts doivent tendre à ce que la boîte ne soit plus magique et à ce que l'on puisse regarder à l'intérieur.

Comme c'est toujours le cas, à la base de chaque connaissance, il y a un long et souvent fastidieux travail expérimental et analytique : des années ont été



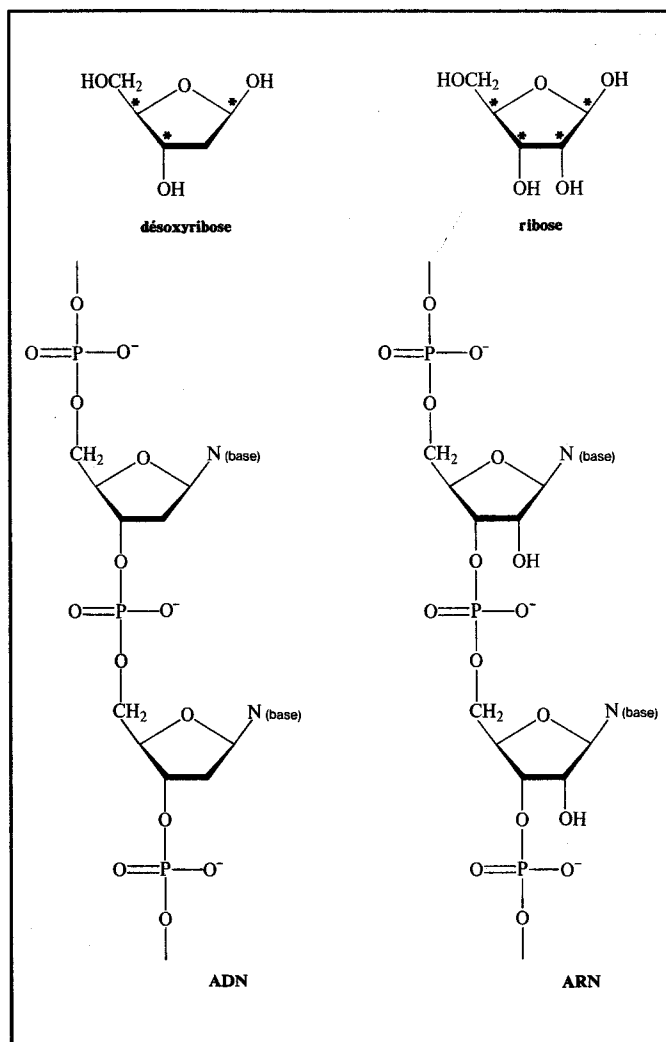


Fig. 101. — Formules du D-désoxyribose et du D-ribose, les deux sucres contenus dans les acides nucléiques (on a indiqué avec un astérisque les atomes de carbone asymétriques). En bas, formules de la chaîne des deux acides nucléiques, l'ADN et l'ARN, sous forme anionique; on peut les considérer comme des copolymères alternés — phosphate — sucre phosphate — etc. Sur chaque molécule de sucre, est lié dans la position N, un composé azoté de caractère basique.

nécessaires pour comprendre que l'ADN était une macromolécule de très haut poids moléculaire contenant, dans le rapport molaire 1 : 1 : 1, un résidu de l'acide phosphorique, un sucre — le désoxyribose — et un mélange de quatre composés organiques azotés de caractère basique appelés bases. La structure

fondamentale peut être décrite comme un copolymère alterné — phosphate — sucre — phosphate — sucre — etc., dans lequel chaque molécule de sucre est liée avec une base (fig. 101).

L'aspect le plus intéressant de cette structure résulte de la nature particulière et de la distribution des bases. En premier lieu, les quatre bases peuvent être divisées en deux catégories chimiquement différentes : les bases pyrimidiques et les bases puriques. La cytosine et la thymine (représentées en abrégé par les lettres C et T) appartiennent à la première, l'adénine et la guanine (A et G) à la seconde. La première base de chaque catégorie (la cytosine et l'adénine) est caractérisée par la présence d'un groupement amine primaire alors que la thymine et la guanine possèdent en cette même position un groupement carbonyle. Déjà, d'après ces résultats, on peut déceler une certaine complémentarité entre C et G et entre T et A : dans chaque couple il y a une base pyrimidique et une base purique, une base aminée et une base carbonylée (fig. 102). L'analyse quantitative valorise bien davantage encore cette constatation. En effet, dans l'ADN de toute espèce vivante on trouve que les bases complémentaires, cytosine et guanine ou thymine et adénine, sont présentes en quantités égales.

Partant de ces connaissances et de quelques évidences de caractère cristallographique qui suggéraient l'existence d'une hélice, James D. Watson et Francis

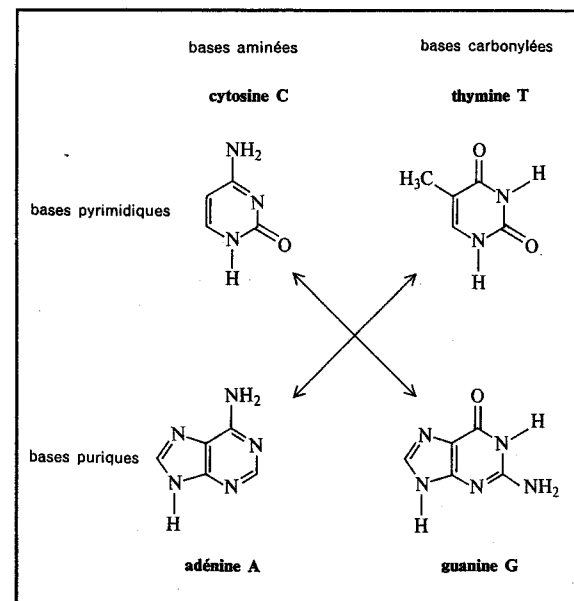


Fig. 102. — Les quatre bases de l'A.D.N. Les flèches indiquent les couples de bases complémentaires. Cette relation, fondée sur l'analyse quantitative et l'examen formel de leurs caractéristiques structurales, a une signification.

C. Crick proposèrent, en 1953, le célèbre modèle à double hélice de l'ADN qui fut confirmé ensuite par les études radiocristallographiques de Maurice H. F. Wilkins (ces trois savants obtinrent le prix Nobel de médecine en 1962). Cherchons à voir de plus près en quoi consiste ce modèle et comment il interprète, avec une merveilleuse simplicité, l'aptitude de l'ADN à contenir et à transmettre des informations.

Nous avons fait allusion à la complémentarité qualitative et quantitative entre C et G et entre T et A : cependant, ce mot peut prendre la signification plus précise d'une relation structurale univoque lorsque l'on examine les interactions possibles entre les composants de chaque couple. En effet, les atomes d'oxygène et d'azote de chaque base se prêtent particulièrement bien à la formation de liaisons par pont hydrogène intermoléculaires avec ceux de sa base complémentaire. Trois ponts hydrogène se forment entre C et G et deux entre T et A; si l'on construit un modèle des deux couples en respectant les distances interatomiques et les angles de valence habituels, on obtient un résultat surprenant : les deux couples possèdent exactement les mêmes dimensions et sont parfaitement interchangeables l'un avec l'autre (fig. 103). En conséquence, les molécules de sucre liées à deux couples différents occupent des positions équivalentes tant en distance qu'en orientation relative : on peut alors penser que les deux chaînes macromoléculaires sont rigidement reliées l'une à l'autre par l'intermédiaire des ponts hydrogène des bases, comme

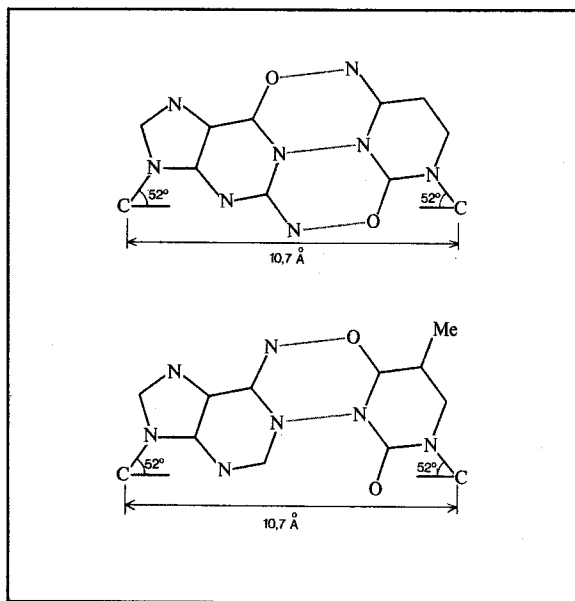


Fig. 103. — La complémentarité des bases peut être expliquée en supposant que les chaînes sont associées deux à deux et que les couples de bases G-C et A-T sont unis entre eux par des liaisons hydrogène. Les deux couples de bases ainsi disposés, occupent le même espace et sont par suite interchangeables sans que l'on ait à modifier la distance et l'orientation des deux chaînes différentes auxquelles ils appartiennent.

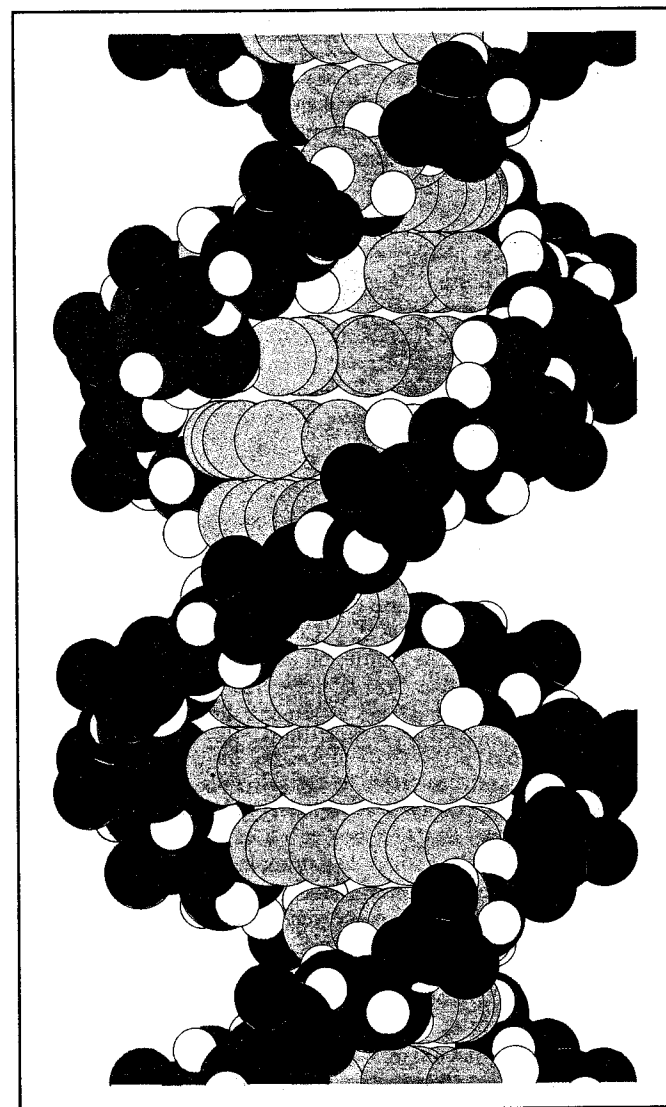


Fig. 104. — La double hélice de l'ADN déterminée au moyen de l'analyse radiocristallographique.

peuvent l'être les deux montants d'une échelle par l'intermédiaire de leurs barreaux. La présence d'un sucre asymétrique, tel que le désoxy-2 ribose ou mieux le désoxy-2 ribofurannose (car il existe sous une forme cyclique à cinq atomes dérivée du furanne) impose à la chaîne macromoléculaire une structure hélicoïdale dextrorsum. Ceci est valable pour les deux chaînes qui peuvent donc être représentées comme un escalier en colimaçon enroulé autour d'un axe imaginaire (fig. 104).

Les études cristallographiques ont pleinement confirmé l'exactitude de cette hypothèse et ont fourni de nombreuses informations nouvelles : c'est ainsi que selon sa forme, l'ADN possède de 9 à 11 « marches » pour chaque tour complet; les marches ont une hauteur de 3,4 Å et sont parfois inclinées par rapport à l'axe de la chaîne. En outre, fait de la plus haute importance, il s'avère que l'ADN isolé chimiquement et en quelque sorte « tué » (en ce sens qu'il a été séparé de la cellule) a la même structure que l'ADN « vivant » c'est-à-dire que celui existant à l'intérieur des cellules.

#### La duplication de l'A.D.N. et le code de la synthèse des protéines

Le modèle de Watson et Crick met clairement en évidence que les deux chaînes sont complémentaires l'une de l'autre. A une hypothétique succession de bases dans une chaîne (par exemple... ATGCACTG...) correspond une séquence complémentaire dans l'autre (... TACGTGAC... ou bien si l'on inverse le sens de la lecture, ... CAGTGCAT...). Chacune des deux chaînes peut être considérée comme l'empreinte de l'autre, ou en utilisant un langage propre à la photographie, chacune se trouve dans la même relation qu'un positif avec son négatif. Les caractéristiques chimiques et structurales de l'ADN nous permettent d'expliquer assez simplement certaines de ses propriétés biologiques.

En premier lieu, l'ADN est une molécule capable de se reproduire à l'intérieur des cellules. La condition essentielle de cette reproduction est qu'elle s'effectue de manière rigoureusement exacte : une erreur entraînerait des conséquences incalculables car elle pourrait modifier le patrimoine d'informations possédé par la molécule (en fait, il semble que certaines mutations génétiques puissent être attribuées à des facteurs chimiques de ce genre). La complémentarité des deux chaînes nous donne une explication simple et rationnelle du phénomène : au moment de la duplication et sous l'action d'enzymes particuliers qui ouvrent les liaisons par pont hydrogène, la double chaîne se scinde en deux tronçons, le positif et le négatif, l'un et l'autre réactifs. Chacun de ceux-ci agit, comme dans un procédé photographique de contact, en reproduisant sur lui-même une chaîne exactement complémentaire, avec laquelle il se lie par des ponts hydrogène pour reconstituer une nouvelle double hélice; de sorte qu'en partant d'une double chaîne, au terme du processus, on en obtient deux, puis quatre, puis huit et ainsi de suite (fig. 105). La spécificité du rapport A-T et C-G est si grande qu'il ne se produit aucune mutation structurale, même après de très nombreuses reproductions.

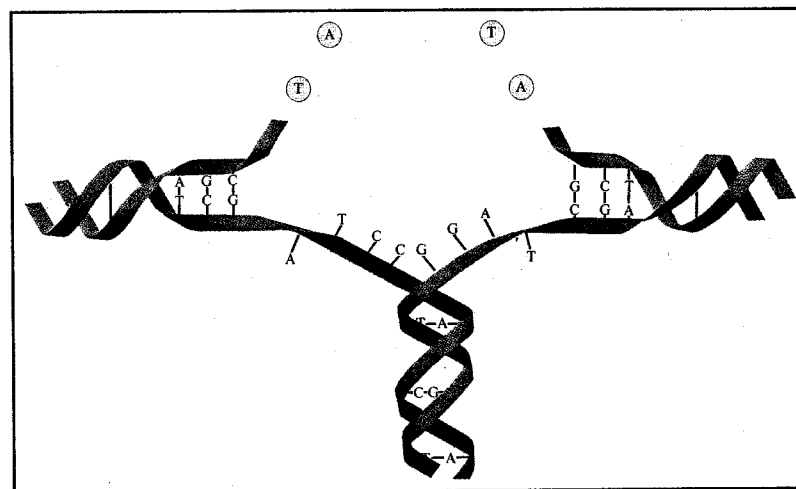


Fig. 105. — Schéma formel de la duplication de l'ADN : la double hélice s'ouvre et sur chaque matrice se reproduit une chaîne complémentaire, absolument identique à celle d'origine.

Une fois le mécanisme de duplication expliqué, ou plus exactement après qu'un mécanisme raisonnable et fort probable eut été conjecturé, le problème s'est déplacé sur la signification à apporter à la disposition des bases ou encore sur le patrimoine génétique de l'ADN et sur son utilisation. Les instructions que possèdent l'ADN et qui contrôlent la synthèse des protéines sont écrites avec un alphabet de quatre lettres, A, T, C, G : le problème est à présent de trouver les mots qui gouvernent la synthèse, en tenant compte qu'ils doivent être au moins 20 puisqu'il doit y en avoir autant qu'il existe d'acides aminés naturels. Un simple dénombrement des combinaisons montre que les mots de deux lettres (tels que AG, CA, CG, etc.) ne conviennent pas, puisqu'il y en a seulement 16 à savoir,  $4 \times 4$ . Le problème ne peut être résolu qu'avec des mots de trois lettres, même s'il y en a davantage qu'il n'est nécessaire ( $4 \times 4 \times 4 = 64$ ); une certaine redondance ou bien le fait que plusieurs mots aient le même sens (ce qui du point de vue chimique revient à associer plusieurs triplets de bases au même amino-acide) n'est certainement pas une supposition absurde. En outre, on peut penser à l'existence de mots dont le sens serait différent et qui concerneraient la structure secondaire et tertiaire et non plus la structure primaire. En fait, l'hypothèse, que le code de la synthèse des protéines est constitué de mots de trois lettres (c'est-à-dire par un triplet de bases), est confirmée par une série d'expériences de mutation génétique et par le déchiffrement progressif en termes chimiques de la séquence des bases. Il faut toutefois introduire maintenant, un autre élément de la chaîne qui lie l'ADN aux protéines, il s'agit de l'ARN. La nécessité de postuler cet inter-

médiaire est imposée, sur le plan biologique, par le fait que l'ADN est uniquement présent à l'intérieur du noyau cellulaire, alors que la synthèse protéique se réalise essentiellement à l'extérieur, c'est-à-dire dans le cytoplasme. L'acide ribonucléique existant soit dans le noyau soit dans le cytoplasme est constitué par un copolymère alterné — sucre-phosphate-sucre-phosphate — analogue à l'ADN où, cependant, le ribose se substitue au désoxyribose, la molécule de sucre contenant alors un hydroxyle supplémentaire. Dans l'ARN, les quatre bases sont aussi deux à deux complémentaires entre elles, mais les couples sont la cytosine-guanine (C-G) et l'uracile-adénine (U-A), au lieu de la thymine-adénine (T-A) comme dans l'ADN (de plus, il existe d'autres bases en faibles quantités). La différence entre l'uracile et la thymine est minime (il manque un groupement méthyle latéral dans l'uracile) de sorte qu'elle n'altère pas la structure en double hélice: la conformation moléculaire de l'ARN se montre aux rayons X fort semblable à celle de l'une des formes cristallines de l'ADN. Mais pour être exact, on doit parler d'au moins trois types d'ARN: l'ARN messager, l'ARN ribosomien et l'ARN soluble ou de transfert. Le premier se forme par copie négative de l'ADN, à l'aide du processus déjà décrit pour la duplication de l'ADN, et transmet le « message », après l'avoir traduit dans un nouveau langage (ACG au lieu de ACGT), à l'extérieur du noyau cellulaire; le second, étroitement lié aux ribosomes, réalise les synthèses protéiques; le troisième, de poids moléculaire beaucoup plus faible, a la propriété de se lier aux divers acides aminés et de les disposer conformément aux instructions reçues. La sélectivité de l'ARN soluble par rapport à chaque amino-acide semble devoir être mise en relation avec

une particularité de sa structure. En effet, ce dernier est enroulé selon une double hélice, mais celle-ci est constituée par une seule et non pas deux molécules. Cette particularité entraîne un repliement de la molécule sur elle-même: certaines bases, à l'endroit où la chaîne se replie, ne sont plus accouplées entre elles et peuvent se lier avec les bases de l'ARN messager. La synthèse protéique serait complètement expliquée, du moins sur le plan formel, dans la mesure où il existerait un ARN soluble distinct pour chaque acide aminé. L'examen des modèles et des possibilités structurales montrent que les bases non accouplées sont effectivement au nombre de trois: si ce fait devait être confirmé par des résultats plus déterminants, un nouvel élément magique, le nombre de lettres du code, serait éliminé et tout le développement précédent recevrait une base expérimentale encore plus solide.

Les vingt dernières années de recherche sur les acides nucléiques et sur la synthèse des protéines ont marqué un progrès gigantesque et pourtant nous ne sommes qu'au début de la connaissance biochimique des processus vitaux élémentaires. Nous savons qu'il existe un code ayant une signification chimique bien déterminée, nous savons aussi le lire (tabl. VI), mais nous savons encore trop peu de choses sur la structure détaillée des différents protagonistes et sur le fonctionnement effectif de ces processus.

La biochimie macromoléculaire, dans ses aspects et ses problèmes divers, représente sans aucun doute le domaine de recherche le plus fascinant qui puisse s'offrir au naturaliste moderne.

TABLEAU VI - LE CODE DE LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE\*

UUU	PHE	CUU	LEU	AUU	ILEU	GUU	VAL
UUC	PHE	CUC	LEU	AUC	ILEU	GUC	VAL
UUA	LEU	CUA	LEU	AUA	ILEU	GUA	VAL
UUG	LEU	CUG	LEU	AUG*	MET	GUG*	VAL
UCU	SER	CCU	PRO	ACU	THR	GCU	ALA
UCC	SER	CCC	PRO	ACC	THR	GCC	ALA
UCA	SER	CCA	PRO	ACA	THR	GCA	ALA
UCG	SER	CCG	PRO	ACG	THR	GCG	ALA
UAU	TYR	CAU	HIS	AAU	ASN	GAU	ASP
UAC	TYR	CAC	HIS	AAC	ASN	GAC	ASP
UAA	T.C.	CAA	GLN	AAA	LYS	GAA	GLU
UAG	T.C.	CAG	GLN	AAG	LYS	GAG	GLU
UGU	CYS	CGU	ARG	AGU	SER	GGU	GLY
UGC	CYS	CGC	ARG	AGC	SER	GGC	GLY
UGA	?	CGA	ARG	AGA	ARG	GGA	GLY
UGG	TRY	CGG	ARG	AGG	ARG	GGG	GLY

\* A chaque triplet de bases correspond un aminoacide déterminé. La signification d'un seul triplet est actuellement inconnue. T.C. signifie: terminaison de chaîne. Les deux triplets marqués d'un astérisque signifient également le début d'une chaîne.

## 8 Structure et comportement des composés chimiques

Le fait d'être capable de prévoir les propriétés et le comportement d'un composé représente un premier pas vers la réalisation d'une « chimie d'ingénieur », conçue dans un bureau d'étude comme un gratte-ciel ou un moteur d'automobile. Nous ne sommes, peut-être, pas très éloignés du jour où l'on pourra parler de molécules construites sur mesure, sur commande selon les nécessités. Dans de nombreux cas, parmi les plus simples, on est déjà arrivé à un tel résultat, mais ce ne fut pas toujours par une voie logique et linéaire. La plupart de nos connaissances dans le domaine de la pharmacologie, ou en ce qui concerne les propriétés physiques des matériaux, provient davantage de l'examen et de la comparaison systématique de divers comportements que de l'application de règles a priori. Aujourd'hui, on est en possession de multiples corrélations entre les propriétés et la structure de catégories entières de composés, mais il s'agit presque toujours de connaissances limitées à un certain domaine et dotées d'une validité spécifique. L'effort pour parvenir à une connaissance plus profonde des phénomènes est très réel et beaucoup de ce que nous avons écrit dans les chapitres précédents au sujet de l'analyse conformationnelle, de la réactivité chimique et des macromolécules naturelles et synthétiques, témoigne de cette tendance de la recherche chimique moderne.

Cependant, le problème peut être abordé à différents niveaux surtout si l'on tient compte des divers types de comportement que l'on veut étudier : par exemple, les méthodes instrumentales d'analyse mettent en évidence l'effet des variations structurales, même les plus minimes, de sorte qu'on peut dire qu'un spectre infrarouge ou de résonance magnétique nucléaire constitue une sorte d'empreinte digitale de chaque composé, distincte de celle d'un composé même très peu différent. Dans les cas les plus favorables, les caractéristiques de ce spectre peuvent être entièrement déterminées par le calcul. Mais ce n'est pas de cela que nous désirons parler; nous voudrions insister, dans les pages qui vont suivre, sur quelques propriétés macroscopiques et sur certains aspects du comportement chimique ou physique que l'on peut percevoir sans avoir recours à un équipement compliqué.

Une nouvelle mise au point est encore nécessaire à propos de l'expression : relations entre la stéréochimie et les propriétés de la matière. En général, on qualifie de stéréochimiques uniquement les phénomènes liés à une différence de comportement des stéréo-isomères ou des composés qui se différencient essentiellement par une disposition diverse des atomes dans l'espace. Dans ce livre, nous avons toutefois largement étendu la signification du mot stéréochimique : toute molécule, même si sa structure est très simple, constitue

un fait stéréochimique car les atomes qui la composent, indépendamment de l'existence ou non d'autres stéréo-isomères, ont une disposition bien déterminée dans l'espace. Au sens large, on peut donc comprendre qu'il s'agit de n'importe quelle relation entre la structure d'un composé et ses propriétés chimiques ou physiques. Exprimée en ces termes, la définition se prête à une critique aisée : toute structure est déterminée par une certaine distribution d'électrons entre les atomes, et par conséquent on pourrait aussi bien faire remonter tout comportement à des facteurs électroniques tels que l'électronégativité des atomes, la polarisation des liaisons et ainsi de suite. C'est pour cela qu'il convient de distinguer ou d'essayer de distinguer les facteurs proprement stéréochimiques, des facteurs électroniques (eux aussi constitutifs de n'importe quel type de structure), de la présence des groupements fonctionnels, des effets de masse, etc.

A cet égard, lorsque des considérations de symétrie, d'encombrement, de forme, de rigidité ou de mobilité des molécules entrent en jeu, on peut affirmer que l'on est en présence de facteurs stéréochimiques, sans tenir compte, nous le répétons, du fait qu'il existe ou non d'autres stéréo-isomères. Ceci n'exclut pas que les facteurs stéréochimiques soient particulièrement significatifs pour déterminer les différences de comportement des stéréo-isomères vrais, tels que ceux des antipodes optiques.

Dans ce chapitre, nous chercherons à voir quelques exemples de l'incidence des facteurs stéréochimiques dans l'acceptation que nous venons de préciser.

### La fusion des cristaux moléculaires

La température de fusion est définie comme la température à laquelle une phase cristalline se transforme en une phase amorphe qui est généralement une phase liquide : par exemple, la température de fusion de l'eau pure, sous la pression atmosphérique, est 0 °C. La valeur du point de fusion dépend de nombreux facteurs qui ne sont pas tous aisément explicables dans un traitement qualitatif, car il s'agit davantage d'une propriété intermoléculaire qu'intramoléculaire; de plus, la valeur de l'énergie mise en jeu dans le processus de fusion, est, en général, très faible et par suite facilement influencée par des phénomènes secondaires (nous nous référons, ici, aux cristaux moléculaires où les molécules conservent leur propre individualité et dont la cohésion est assurée par des forces peu intenses, appelées forces de Van der Waals).

Dans l'étude de la fusion, il y a deux états à prendre en considération, l'état cristallin et l'état liquide : dans une série de composés semblables, la température de fusion (1) sera — en première approximation — d'autant plus

(1) Plus exactement, la température de fusion est égale au rapport entre l'enthalpie (ou chaleur) de fusion et la variation d'entropie qui accompagne ce processus ( $T_f = \Delta H_f / \Delta S_f$ ).

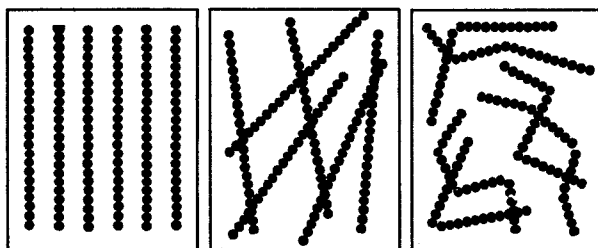


Fig. 106. — Les deux étapes constituant le processus idéalisé de la fusion d'un cristal. On peut penser que les molécules sont, d'abord, régulièrement disposées dans le cristal, puis qu'elles s'éloignent les

unes des autres et modifient leur orientation relative tout en demeurant encore rigides. Ensuite, elles prennent des formes différentes selon des lois statistiques déjà mentionnées.

forte que la différence d'énergie entre les deux états sera plus importante. La stabilité du réseau cristallin des composés non polaires (comme les hydrocarbures) peut être, grossièrement, liée à la tendance qu'ont les molécules à occuper le mieux possible l'espace disponible, sans laisser de vides et sans provoquer de trop grandes déformations ni de tensions internes dans la structure moléculaire : ce fait est favorisé par une forme extérieure régulière et se trouve fortement influencé par la symétrie de la molécule.

Le processus de fusion peut être considéré comme la rupture des liaisons attractives de Van der Waals entre les diverses molécules, qui s'éloignent les unes des autres en prenant des orientations désordonnées. Les forces de Van der Waals agissent également à l'état liquide, mais, en raison du désordre moléculaire, leur intensité est inférieure à celle existant à l'état solide. Si les molécules sont flexibles, ou bien si elles peuvent exister dans plusieurs conformations, elles se distribuent, à l'état liquide, entre les divers conformères selon des règles statistiques : le désordre supplémentaire ainsi introduit, augmente l'entropie de la phase liquide qui se trouve être plus stable qu'un système analogue formé de molécules rigides (fig. 106).

La symétrie et la flexibilité (ou la rigidité) des molécules sont deux des facteurs, parmi les plus importants, qui régissent les processus de fusion : dans une certaine limite, on peut prévoir que la température de fusion sera particulièrement élevée pour les molécules très symétriques et rigides. A titre d'exemple, citons le cas de l'adamantane, qui est un hydrocarbure de formule  $C_{10}H_{16}$ , complètement rigide et de très haute symétrie (groupe  $T_d$ ), dont le point de fusion est proche de  $270^\circ\text{C}$ ; comme terme de comparaison, souvenons-nous du *n*-décane  $C_{10}H_{22}$ , beaucoup plus flexible et qui fond à  $-30^\circ\text{C}$  ou de la naptaline  $C_{10}H_8$ , également rigide, mais moins symétrique et qui fond à  $80^\circ\text{C}$  (tabl. VII).

Le point de fusion, représente une grandeur d'une certaine importance pour les composés de faible poids moléculaire (la solubilité, souvent, en dépend : une substance peu fusible est généralement peu soluble), mais il acquiert un relief particulier en chimie macromoléculaire. Nous avons vu comment

TABLEAU VII - RELATION ENTRE LA STRUCTURE MOLÉCULAIRE ET LE POINT DE FUSION

	$C_{10}H_{18}$ <i>cis-décaline</i>	$-43^\circ\text{C}$
	$C_{10}H_{18}$ <i>trans-décaline</i>	$-30^\circ\text{C}$
	$C_{10}H_{16}$ adamantane	$+268^\circ\text{C}$
	$C_8H_{10}$ <i>ortho-xylène</i>	$-25^\circ\text{C}$
	$C_8H_{10}$ <i>méta-xylène</i>	$-47^\circ\text{C}$
	$C_8H_{10}$ <i>para-xylène</i>	$+13^\circ\text{C}$

il conditionne les propriétés d'élasticité d'un élastomère et pourquoi l'obtention d'une fibre textile de qualité nécessite une température de fusion plutôt élevée, supérieure à celle de l'eau bouillante et, si possible même, à celle d'utilisation normale d'un fer à repasser. Le polypropylène ou Méralon (température de fusion : 176 °C) et le Nylon 6/6 (264 °C) ont de ce point de vue de nombreux avantages sur d'autres fibres pourtant très répandues qui rétrécissent quand on les lessive et qui disparaissent complètement si par erreur on les repasse.

De nos jours, il existe un fort courant de recherche concernant les polymères susceptibles de résister à de hautes températures, qui est suscité par la compétition spatiale et par les alléchants contrats de recherche de la NASA. Les conditions de vie dans les astronefs et plus encore dans l'espace extraterrestre sont très difficiles : on sait qu'entre le jour et la nuit la variation de température sur la surface lunaire est d'environ 400 °C et que, lors de la rentrée dans l'atmosphère, des températures considérables sont atteintes, même à l'intérieur de la capsule spatiale. Pour cette raison, il convient de trouver de nouveaux matériaux doués d'une grande souplesse d'emploi et surtout de températures de fusion et de décomposition élevées. L'idée la plus suivie et jusqu'à présent la plus rentable, est suggérée par les considérations faites ci-dessus : les polymères résistants aux fortes températures sont constitués en grande majorité par des chaînes très rigides formées par une succession de cycles et dans certains cas par de véritables chaînes multiples (encore appelées polymères pontés), comme celles représentées dans la figure 107.

Pour revenir à un exemple plus typiquement stéréochimique, il nous semble intéressant d'examiner le comportement des composés énantiomorphes et de leurs mélanges au cours des processus de fusion. La notion de température ne contient, en elle-même, rien de dissymétrique (car, si jamais, on l'associe

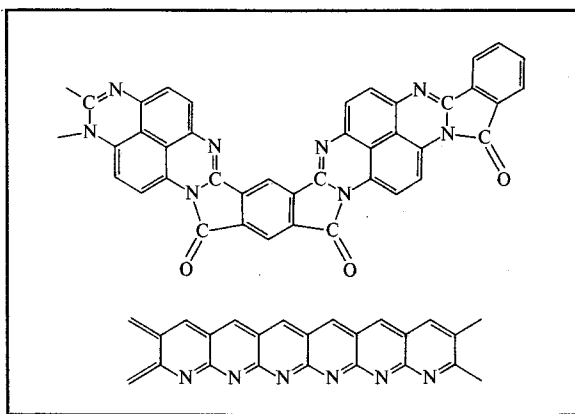


Fig. 107. — Deux polymères résistants aux températures élevées. Le premier est obtenu par polycondensation d'une tétrammine avec un acide tétracarboxylique, le second par cyclisation et aromatisation d'un polymère déjà formé, le polyacrylonitrile. L'un et l'autre ont une structure polycyclique rigide. Leur température de fusion dépasse largement les 400 °C.

à une idée de désordre, elle l'est aussi à celle d'une compensation statistique entre phénomènes dissymétriques) : on ne voit donc pas comment la fusion de l'antipode D pourrait être différente de celle de l'antipode L. C'est pourquoi, les composés énantiomorphes D et L ont des températures de fusion égales : la destruction d'un cristal D et la formation d'une phase liquide D constituent un phénomène parfaitement symétrique (et en conséquence de même énergie) de celui relatif à l'antipode L.

On ne peut généralement en dire autant de la fusion d'un composé racémique, c'est-à-dire contenant une quantité égale de molécules D et L (fig. 108).

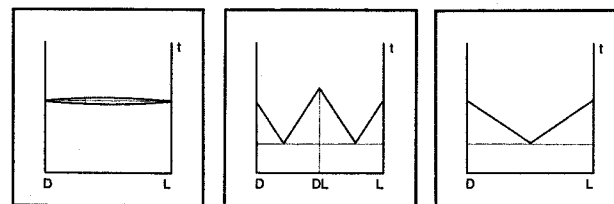


Fig. 108. — Diagramme de fusion de mélanges d'antipodes. A gauche, le point de fusion est pratiquement constant dans tout le domaine de compositions (on a la formation de cristaux mixtes); au centre, formation d'un composé racémique dont les cristaux sont formés d'un nombre égal de molécules droites et gauches; à droite, formation d'un mélange eutectique aisément fusible.

A cet égard, il convient de distinguer trois cas différents, dépendant de la forme et de la symétrie des cristaux. Il peut arriver, par exemple, que D et L aient des formes pratiquement identiques et qu'une molécule puisse remplacer l'autre dans le réseau cristallin : dans ce cas, les mélanges de D et de L, en proportions quelconques, ont la même forme cristalline et un point de fusion égal ou très voisin de celui des constituants purs; on parle alors de cristaux mixtes. Si D et L ont au contraire des formes notablement différentes, il faut examiner séparément les cas où l'agrégat D-L possède une stabilité supérieure ou bien inférieure à celle de l'agrégat D-D (ou L-L). Dans la première éventualité, la présence simultanée de D et de L dans la même maille cristalline entraîne l'existence, sur le plan cristallographique, d'éléments de symétrie réflexive tels qu'un centre ou des plans de symétrie (inversement deux molécules de même signe ne peuvent se déduire l'une de l'autre que par une rotation ou une translation). A des éléments de symétrie différents, il correspond des groupes d'espace distincts et par suite des types de cristaux différents : on comprend, alors, qu'un agrégat constitué de molécules D et L en quantités égales, ne cristallise pas de la même façon que les antipodes purs et qu'il présente un point de fusion distinct (plus ou moins élevé). En d'autres termes, un composé racémique cristallisé contenant des molécules D et L, forme un diastéréo-isomère particulier qui se distingue du composé DD ou LL.

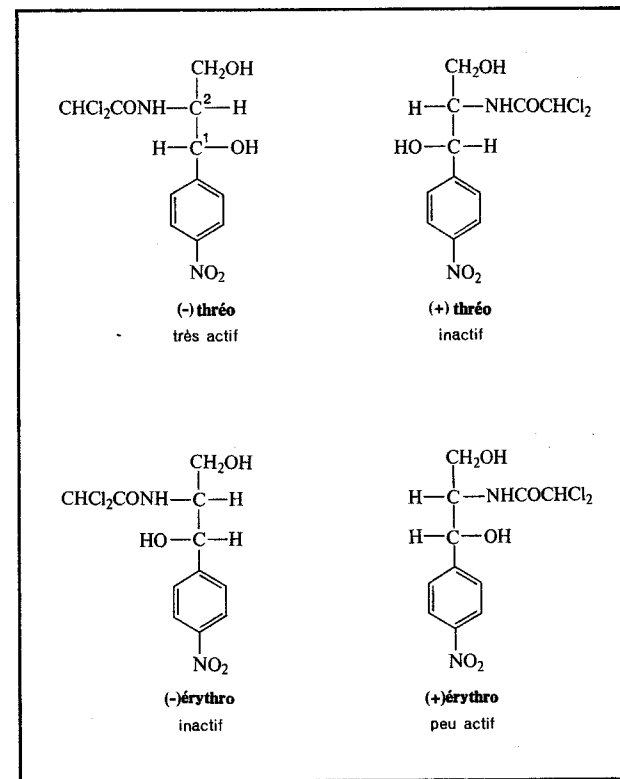
Au contraire, lorsqu'un hypothétique cristal DL est moins stable qu'un mélange de cristaux DD et LL, on n'a plus la formation d'un composé racémique mais d'un mélange *eutectique* contenant les deux formes cristallines et fondant plus aisément. On peut se demander, ici, étant donné que les cristaux sont toujours du type DD et LL, pour quelle raison le point de fusion est inférieur à celui des antipodes. Dès le début nous avons dit que, dans les processus de fusion, il faut considérer l'état cristallin autant que l'état liquide : or, la fusion d'un cristal unique de type DD s'effectue de façon bien différente suivant que la phase liquide est constituée seulement par des molécules D ou bien par des molécules D et L. Dans le dernier cas, à cause de son désordre configurationnel la phase liquide est plus stable que dans le premier (on a une augmentation d'entropie résultant du mélange désordonné des formes D et L) ce qui entraîne un abaissement du point de fusion.

### L'action des médicaments

Il est encore nécessaire de recourir aux phénomènes de diastéréo-isomérisation pour expliquer les propriétés biologiques et pharmacodynamiques des stéréoisomères optiques. Incontestablement, ce sujet est bien différent de celui que nous venons d'examiner, même si notre insistance sur les facteurs qui gouvernent la fusion des cristaux nous a permis de voir les conséquences de la diastéréo-isomérisation sous un angle nouveau qui n'était pas véritablement chimique (en ce sens qu'il n'existait pas nécessairement une liaison chimique entre les deux partenaires). En outre, on ne doit pas oublier que l'état cristallin représente l'aspect le plus fortement organisé et ordonné de la matière inerte et comme tel il offre beaucoup d'analogies avec les systèmes les plus complexes existant dans les organismes vivants.

Une des considérations fondamentales pour la compréhension des phénomènes biologiques est la suivante : la matière vivante est constituée par des molécules pour la plupart dissymétriques et des deux antipodes possibles, un seul est normalement présent. On en déduit que de nombreuses réactions biochimiques sont largement influencées par des facteurs stéréochimiques et en particulier que deux antipodes optiques se comportent différemment vis-à-vis d'un réactif déterminé. Pour mieux illustrer ce point, quelques images pourront se révéler utiles. Une personne parfaitement ambidextre n'éprouvera aucune difficulté à lancer une balle avec sa main droite ou gauche. En effet, une balle n'est pas un objet dissymétrique, elle est même très symétrique, de sorte que sa relation avec la main droite est égale à celle qu'elle a avec la main gauche. Mais, lorsque deux personnes sont l'une en face de l'autre, le fait que la balle soit lancée par la main droite ou gauche n'est pas sans importance. On connaît très bien la gêne que ressent un joueur de tennis, un escrimeur ou un boxeur quand il rencontre un adversaire gaucher : ses actions offensives et défensives sont totalement modifiées car la situation qu'il doit affronter est contraire à celle qui lui est familière. Voilà, un exemple très ordinaire

de diastéréo-isomérisation ; avec l'image plus commune de la main et du gant on peut également introduire une observation de nature quantitative : la relation entre une main et un gant, sera d'autant plus spécifique et exclusive que le gant sera plus étroit et sur mesure. Il n'y a donc rien d'anormal à ce qu'il existe, en apparence certains paradoxes, tels que la saveur sucrée de la *dextro*-asparagine ou du *dextro*-glucose alors que leurs antipodes lévogyres ne l'ont pas. De fait, l'organisme humain est une entité fortement dissymétrique et selon toutes probabilités il en est de même, au niveau moléculaire, pour les terminaisons des papilles gustatives. Bien plus, on peut dire que les antipodes lévogyres auraient un goût sucré pour un homme qui serait notre énantiomorphe, c'est-à-dire qui serait constitué par des acides aminés de la série D et par des sucres de la série L et qui proviendrait d'une hypothétique planète sur laquelle la vie aurait pris une forme symétrique par rapport à notre vie terrestre.





C'est surtout dans l'action des médicaments que les différences de comportement entre les antipodes sont les plus fortes et suffisantes pour être utilisées en pratique. De nombreuses substances pharmacodynamiquement actives possèdent un ou plusieurs atomes asymétriques et peuvent, par suite, exister sous diverses formes stéréo-isomères. C'est un problème très important, sur le plan thérapeutique et sur celui de la production industrielle, de pouvoir déterminer quel est le stéréo-isomère qui a la plus grande activité et si les autres ont une action antagoniste ou bien neutre ou même positive. Les conséquences sont évidentes : si un des antipodes a une action résolument négative, il est indispensable de l'éliminer de la préparation pharmaceutique, ce qui est généralement une opération très difficile et coûteuse.

L'influence de la configuration stérique sur les propriétés pharmacodynamiques est très nette dans le cas d'un antibiotique bien connu : le chloramphénicol (fig. 109). Le chloramphénicol contient deux atomes de carbone asymétriques et existe, pour cette raison, sous quatre formes stéréo-isomères regroupées en deux couples d'antipodes, respectivement appelés *érythro* et *thréo* (1). Des quatre isomères, seul le (—)-*thréo* est un puissant agent bactéricide, le (+)-*érythro* possède aussi une certaine action bactériostatique tandis que le (+)-*thréo* et le (—)-*érythro* sont totalement inertes. On peut faire immédiatement deux observations à ce propos : la première consiste en la très grande différence de comportement des antipodes (+)-*thréo*, (—)-*thréo* et (+)-*érythro*, (—)-*érythro*, la seconde, en la présence d'effets positifs pour deux stéréo-isomères différents. L'étude structurale montre que la configuration du (—)-*thréo* et du (+)-*érythro* est la même pour un des deux atomes de carbone asymétriques, celui désigné par le chiffre 1 (fig. 109); on en déduit que la disposition stérique particulière autour de cet atome joue un rôle plus important que celle autour du second atome. L'inversion de configuration de l'atome 1 annule complètement l'activité pharmacodynamique alors que l'inversion de l'atome 2 la réduit de 50 à 100 fois, mais ne la détruit pas entièrement (2).

Une tentative pour expliquer le comportement pharmacodynamique des stéréo-isomères optiques fait appel à la théorie des *trois points*, théorie très heureuse, même si elle est fréquemment soumise à des critiques plutôt sévères. La théorie des trois points de contact entre l'accepteur et le médicament, est basée sur la constatation que deux molécules antipodes prenant appui sur une surface par l'intermédiaire de trois points (comme une table qui aurait au moins trois pieds) forment des figures distinctes l'une de l'autre. Dans le cas simple d'un seul atome de carbone asymétrique, les trois points de contact sont réalisés par trois substituants X, Y et Z qui se succèdent une fois dans

(1) *Erythro* et *thréo* sont les termes généraux à l'aide desquels on peut distinguer les diastéréo-isomères qui contiennent deux atomes de carbone asymétriques.

(2) Sur le plan physico-chimique et non plus pharmacologique, il est intéressant de noter que le signe de l'activité optique des isomères du chloramphénicol dépend, au contraire, de manière importante de la configuration de l'atome 2.

le sens de marche des aiguilles d'une montre, une autre fois dans le sens contraire. Si l'on suppose que l'accepteur est également asymétrique, et qu'il présente une suite de points complémentaires X', Y' et Z', dans l'un des cas on aura un recouvrement total et dans l'autre, le contact se produira uniquement avec deux des points considérés (fig. 110). Sur le plan expérimental, cette hypothèse est étayée par le fait que les molécules, constitutives des médicaments, sont souvent polyfonctionnelles, c'est-à-dire qu'elles contiennent plusieurs atomes ou groupements d'atomes susceptibles de réagir ou de s'associer avec des atomes ou des groupements déterminés de l'accepteur. De plus, une triple coordination entraîne une fixation rigide des molécules, alors qu'un contact par deux points ou par un seul, permet des mouvements d'oscillation ou de rotation qui rendent moins efficace la sélectivité du phénomène. Tout ceci est exact ou du moins vraisemblable, et peut même être accepté comme hypothèse sur le mécanisme d'action des médicaments. La théorie des trois points perd, au contraire, toute valeur dès que l'on veut étendre sa signification et l'admettre comme une règle *a priori* du comportement biochimique et plus généralement stéréochimique.

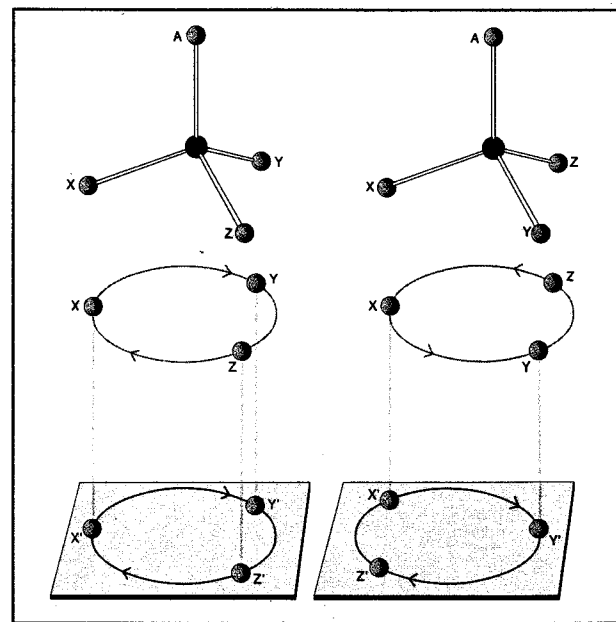


Fig. 110. — La théorie des trois points prévoit qu'un seul des deux antipodes est susceptible de se combiner à un accepteur asymétrique (à gauche). L'autre antipode aura, au maximum, deux points de contact. Bien qu'étant utile dans quelques cas particuliers, cette théorie n'a pas une validité générale.

Sur le plan de la logique, l'unique règle d'ordre général est fondée sur la symétrie des composés et de leurs relations : si ces relations sont égales ou inverses (ou bien si elles diffèrent vectoriellement et non scalairement), les processus qu'on leur associe ont même énergie; si elles sont différentes (même numériquement) et en particulier si ce sont des relations de diastéréo-isomérisation, les énergies des états fondamentaux et des états de transition ne sont pas identiques et par suite les comportements chimiques sont dissemblables. Evidemment c'est un résultat très théorique qui ne nous indique nullement de quelle manière se manifestent effectivement les phénomènes de diastéréo-isomérisation. Les raisonnements de symétrie nous disent seulement que la main droite ne s'adapte pas au gant droit de la même façon que la main gauche; quant à la vérification, on doit la réaliser expérimentalement en observant la façon dont les doigts se glissent avec précision à l'intérieur du gant, sans perdre leur mobilité et sans avoir un jeu trop grand. C'est à ce seul niveau, en tant qu'hypothèse susceptible d'être vérifiée et améliorée, que la théorie des trois points peut être maintenue et peut même se révéler très utile.

Une autre image assez appropriée pour exprimer la relation entre l'accepteur et le médicament est celle de la serrure et de la clé : on a une activité biologique maximale lorsque la molécule constituant le médicament possède une forme en rapport avec la structure du centre accepteur. Il n'est plus question ici de deux ou de trois points, mais d'une disposition générale des deux réactifs de façon que leur interaction soit la plus favorable possible. Si ceci est exact, et nous n'avons pas de raisons valables pour en douter, c'est-à-dire si l'accepteur et le médicament sont complémentaires, nous entrons alors en possession d'un instrument expérimental pour étudier la structure des centres biologiquement actifs : un examen systématique des propriétés pharmacodynamiques de composés de structure progressivement modifiée, doit nous permettre d'identifier les caractéristiques essentielles de la structure de l'accepteur. Une étude de ce genre a été faite pour une série d'analgésiques naturels (comme la morphine) et synthétiques : à partir de la relation qui existait entre l'activité analgésique et la forme des molécules, on est arrivé à une hypothèse très vraisemblable sur la structure du centre sensible à ces médicaments. Inversement la connaissance de ces éléments structuraux a permis de concevoir de nouvelles molécules douées elles aussi d'un fort pouvoir analgésique.

### Les réactions enzymatiques

Une grande partie de la discussion faite à propos des médicaments peut être étendue à d'autres aspects de la chimie biologique et en particulier à l'action enzymatique. Les enzymes sont les catalyseurs des réactions qui se déroulent dans les organismes vivants; ils possèdent souvent une activité bien supérieure à celle des catalyseurs habituellement employés dans nos synthèses chimiques. On en devine aisément la raison : au laboratoire ou dans l'industrie, le choix des conditions de réaction est relativement libre et les processus trop lents peuvent être accélérés en augmentant la température, la pression et la concen-

tration des réactifs ou en changeant le solvant, alors que, dans les organismes vivants, les réactions chimiques doivent se produire dans des conditions bien déterminées : à 37 °C ou même moins, en solution aqueuse à pH pratiquement constant, sous la pression atmosphérique et avec des concentrations souvent très faibles. Il est donc logique qu'au cours de son processus évolutif, la nature ait élaboré des catalyseurs extrêmement efficaces pour assurer le déroulement rapide et ordonné des réactions vitales.

Le principe sur lequel est basée l'action des enzymes consiste à diminuer l'énergie d'activation des réactions qui se produisent sous leur influence. Cette diminution est d'autant plus grande que l'environnement immédiat du centre actif est plus complexe et surtout lorsque des liaisons chimiques de différents types peuvent s'établir entre le catalyseur et le substrat. La diminution de l'énergie d'activation entraîne, toutes choses égales par ailleurs, une augmentation de la vitesse (une diminution de 1 000 calories par mole revient à multiplier, environ, par cinq la vitesse d'une réaction se déroulant à la température ambiante). L'influence de la complexité du système moléculaire peut être mise en évidence en examinant l'activité du fer à l'égard de la décomposition de l'eau oxygénée : l'activité augmente de dix milliards de fois si au lieu d'utiliser des ions ferriques simples, obtenus en dissolvant dans l'eau un sel de fer, on emploie la *catalase* qui est un enzyme contenant un composé de coordination du fer (une ferroporphyrine semblable à l'hème de l'hémoglobine) lié à une protéine.

Chimiquement les enzymes sont constitués par des molécules protéiques (*apoenzymes*) combinés avec d'autres molécules non protéiques appelées *coenzymes*. L'étape intermédiaire d'une réaction enzymatique est représentée comme un complexe entre l'enzyme, le coenzyme et la molécule qui doit réagir (substrat) : la réaction se produit, en réalité, entre le coenzyme et le substrat mais la présence de l'enzyme favorise le déroulement de la réaction en abaissant le contenu énergétique de l'état de transition, grâce à la formation de faibles liaisons avec les réactifs.

Les coenzymes sont souvent des *nucléotides* formés par un sucre, par un groupement phosphate et par une ou plusieurs bases, tout comme les éléments de la chaîne des acides nucléiques. On les désigne par des abréviations : ATP signifie adénosine-triphosphate, ADP adénosine-diphosphate, NAD nicotinamide-adénine-dinucléotide (la nicotinamide est la vitamine PP ou vitamine antipellagreuse) (fig. 111). Même quand ils n'ont pas la structure d'un nucléotide, les coenzymes contiennent des groupements phosphates, comme le TPP (thiamine-pyrophosphate) dérivé phosphaté de la vitamine B<sub>1</sub>. A la lumière des connaissances sur la structure des coenzymes, il a été possible de comprendre quelques aspects fondamentaux des réactions biochimiques tels que l'importance du phosphore et de ses dérivés et le rôle de certaines vitamines.

L'étude des enzymes se révèle aussi d'un remarquable intérêt sur le plan technique et industriel. Les industries pharmaceutiques et alimentaires se

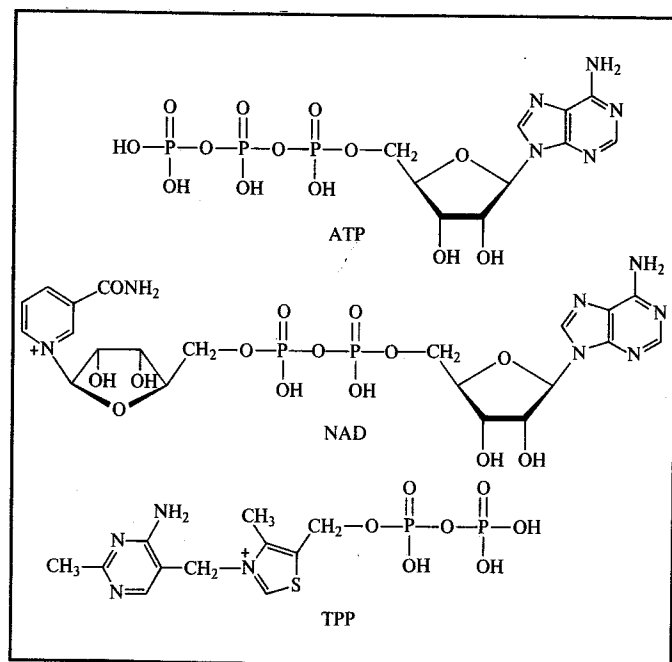


Fig. 111. — Formule de quelques-uns des coenzymes les plus importants : à partir du haut, l'adénosine-triphosphate (ATP), la nicotinamide-adénine-dinucléotide (NAD) et la thiamine-pyrophosphate (TPP).

servent très largement des processus enzymatiques de fermentation : il suffit de penser à la fermentation alcoolique pour saisir l'importance économique de ces processus. Et à ce propos, dans un avenir très proche, on devrait assister à des développements encore plus grands. Un des problèmes qui inquiètent l'humanité, est la rareté des protéines : en plus d'une exploitation sur une grande échelle des autres ressources naturelles (comme celles contenues dans la mer), une des solutions prévues consiste en une production enzymatique d'acides aminés et de protéines, à partir du pétrole, de l'ammoniac et de l'air, qui serait peu coûteuse et qui servirait à l'alimentation du bétail. Quelques procédés ont déjà été mis au point dans des installations pilotes, et la composition des produits obtenus par synthèse est très semblable à celle des protéines naturelles.

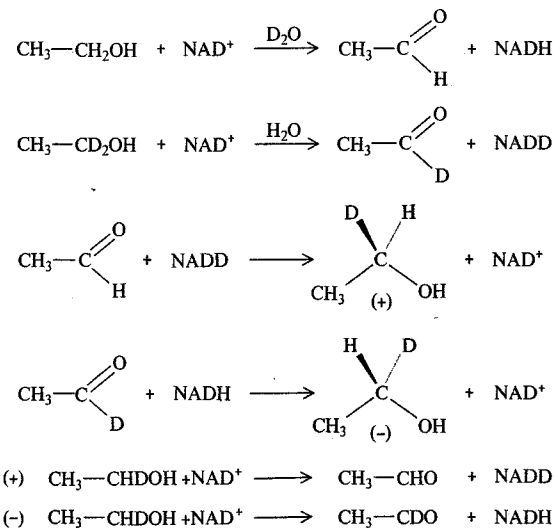
Beaucoup d'enzymes et de coenzymes d'une grande pureté sont, de nos jours, commercialisés à l'état cristallin et, avec leur aide, on peut reproduire *in vitro* c'est-à-dire en l'absence de cellules vivantes, de nombreuses réactions qui se produisent d'ailleurs *in vivo*. On peut aussi réaliser une multitude de réactions

sur des substrats non biologiques, ce qui élargit considérablement le domaine d'action de la chimie enzymatique. La caractéristique fondamentale de ces réactions est leur sélectivité : il existe des enzymes différents pour chaque réaction (oxydations, réductions, hydrolyses, décarboxylations, etc.) et souvent les enzymes sont capables de distinguer entre des substrats même s'ils sont chimiquement semblables. Par exemple, certains enzymes, tels que la pepsine et la chymotrypsine qui catalysent la digestion des protéines, ont une action spécifique sur la chaîne polypeptidique et sont plus actives dans l'hydrolyse des liaisons peptidiques adjacentes à des acides aminés bien déterminés.

Le fait que les enzymes soient constitués par des protéines, c'est-à-dire qu'ils soient des molécules asymétriques, explique également leur sélectivité stérique : comme Pasteur s'en était déjà aperçu, il est possible d'obtenir des réactions sélectives sur un antipode, laissant l'autre inaltéré. C'est, d'ailleurs, cette sélectivité qui permet de réaliser les très hautes puretés optiques existant dans les organismes vivants : un amino-acide D ou un sucre L est rapidement éliminé de l'organisme vivant ou bien détruit, de sorte qu'il ne peut s'intégrer comme élément perturbateur dans les édifices macromoléculaires biologiques. D'autres fois, la sélectivité concerne, non les antipodes, mais les diastéréo-isomères. La maltase, par exemple, est un enzyme spécifique pour les liaisons  $\alpha$ -gluco-

Fig. 112. — Quelques aspects stéréochimiques des réactions enzymatiques sont clairement illustrés par le cycle d'oxydo-réduction réalisé par Westheimer sur l'alcool éthylique.

1) Oxydation de l'alcool dans l'eau lourde : on n'a pas d'incorporation de deutérium. 2) Oxydation de l'alcool deutéré : il se forme l'aldéhyde deutéré et le coenzyme réduit deutéré. 3) Réduction de l'aldéhyde non deutéré par le coenzyme deutéré : on obtient un alcool monodeutééré positif. 4) Réduction de l'aldéhyde deutéré par le coenzyme non deutéré : on obtient un alcool monodeutééré négatif. 5) Oxydation de l'alcool deutéré positif : on obtient l'aldéhyde non deutéré. 6) Oxydation de l'alcool deutéré négatif : on obtient l'aldéhyde deutéré. Le coenzyme agit avec une stéréospécificité totale, cédant ou enlevant un atome d'hydrogène (ou de deutérium) toujours dans la même position.



sidiques de l'amidon mais ne touche pas aux liaisons  $\beta$  de la cellulose. Inversement l'émulsine hydrolyse facilement la cellulose mais n'agit pas sur l'amidon.

Parmi les nombreux exemples de synthèses enzymatiques nous en choisisons un seul, très significatif sur le plan stéréochimique et qui se révèle aussi très instructif en ce qui concerne le mécanisme de ces réactions (fig. 112). L'enzyme déshydrogénase alcoolique catalyse la réaction entre le coenzyme nicotinamide-adénine-dinucléotide (qui dans sa forme oxydée est plus exactement représenté par  $\text{NAD}^+$ ) et l'alcool éthylique pour donner la forme réduite du coenzyme ( $\text{NADH}$ ) et l'acétaldéhyde. Si cette réaction est exécutée dans l'eau lourde  $\text{D}_2\text{O}$  (1), ni le coenzyme réduit, ni l'acétaldéhyde ne contiennent de deutérium : un tel résultat démontre que l'eau ne participe pas à la réaction. Vice versa, si l'on fait réagir, dans une eau ordinaire, le coenzyme avec l'alcool éthylique deutéré en position 1, on aboutit au coenzyme réduit deutéré (que nous appellerons  $\text{NADD}$ ) et à l'acétaldéhyde deutéré. Le coenzyme deutéré  $\text{NADD}$  peut être utilisé pour réduire l'aldéhyde éthylique non deutéré (toutes ces réactions étant aisément réversibles) : l'alcool éthylique ainsi obtenu est deutéré et optiquement actif et de signe (+). Malgré la faible différence entre l'hydrogène et le deutérium, l'atome de carbone substitué de type  $\text{CABHD}$  est réellement asymétrique et dans des cas favorables, comme le précédent, la dissymétrie moléculaire donne lieu à une activité optique mesurable. On peut même aller plus loin, en hydrogénant avec le coenzyme non deutéré  $\text{NADH}$ , l'acétaldéhyde deutéré obtenu auparavant, l'alcool éthylique formé est encore deutéré et optiquement actif mais le signe de son activité est négatif. Maintenant, si nous déshydrogénons les deux alcools deutérés énantiomorphes (+) et (—) avec le coenzyme  $\text{NAD}^+$ , l'antipode positif conduit à l'acétaldéhyde normal et le négatif à l'acétaldéhyde deutéré.

Cet exceptionnel cycle stéréochimique, réalisé il y a un peu plus de dix ans, est surprenant, en apparence seulement, et constitue un des plus rigoureux exemples de logique chimique. Mais quelles sont les conclusions que l'on peut en tirer ? L'inversion de l'ordre des facteurs dans la réduction de l'acétaldéhyde (d'abord l'hydrogène, puis le deutérium ou vice versa) entraîne un résultat opposé : il n'existe pas à cet égard de commutativité, ce qui démontre que le processus est sous contrôle cinétique et non thermodynamique. Le phénomène est identique à celui déjà décrit dans le chapitre V mais avec cette différence importante qu'ici la stéréospécificité est absolue et qu'elle résulte uniquement

(1) L'eau lourde  $\text{D}_2\text{O}$  est une espèce moléculaire dans laquelle les deux atomes d'hydrogène, habituellement de masse 1, ont été remplacés par des atomes d'hydrogène lourd de masse 2, encore appelé deutérium et symbolisé par la lettre D. Même si la réactivité chimique de l'eau lourde est essentiellement égale à celle de l'eau ordinaire, de nombreuses propriétés physiques et en particulier spectroscopiques, sont différentes. Ces différences se répercutent aussi de manière plus ou moins marquée, dans les autres molécules deutérées où un et même plusieurs atomes de deutérium ont été substitués à l'hydrogène, et permettent d'identifier avec certitude le nombre et la position de ces atomes. Les techniques de marquage isotopique sont parmi les moyens les plus efficaces existant de nos jours, pour étudier les structures et les mécanismes chimiques.

de modifications négligeables apportées aux réactifs (substitution du deutérium à l'hydrogène). Les expériences que nous venons de décrire montrent très clairement que les deux atomes d'hydrogène du groupement méthylène de l'alcool éthylique ne sont pas équivalents et que le système enzyme-coenzyme est capable de les distinguer avec précision : seul, un des atomes, et non l'autre, est transféré du substrat au coenzyme ou inversement. L'explication formelle de ces phénomènes, qui, pendant plusieurs années, ont représenté un authentique rébus, même pour les spécialistes, est très simple : on se trouve, en présence d'un phénomène de prochiralité ou d'asymétrie potentielle dont nous avons déjà parlé dans le chapitre V. Les deux atomes d'hydrogène de l'alcool éthylique et les deux côtés de la molécule d'acétaldéhyde ne sont pas égaux mais symétriques par rapport à un plan; le système asymétrique enzyme-coenzyme choisit entre les deux possibilités de réaction celle dont l'énergie d'activation est moindre. Le marquage d'une position particulière à l'aide du deutérium ne modifie pas le mécanisme, mais il met seulement en évidence un effet inobservable en d'autres circonstances.

### Le processus chimique de la vision

Pour conclure cet exposé rapide et fragmentaire sur les rapports entre la structure des composés et leurs propriétés, rien ne nous semble mieux convenir que de parler du phénomène auquel tout lecteur participe en ce moment même. Le fait que l'on puisse lire ces lignes, ces caractères d'imprimerie, voir les figures de ce livre et toutes autres choses, a une explication d'ordre stéréochimique.

En effet, le phénomène de la vision est basé sur une réaction chimique bien définie, d'un type essentiellement stéréochimique puisqu'il s'agit d'une isomérisation *cis-trans*.

L'œil humain est sensible aux vibrations électromagnétiques dont la longueur d'onde est comprise entre 4 000 et 7 000 Å; cela représente un intervalle très étroit par rapport au spectre électromagnétique complet qui s'étend des ondes radio (longues de centaines de mètres) aux rayons X et aux rayons  $\gamma$  de longueur d'onde très inférieure à 1 Å. Mais inversement, le domaine de sensibilité de l'œil par rapport à l'intensité lumineuse, est très vaste : entre la lueur à peine perceptible d'une étoile et celle du soleil en plein midi, il y a rapport d'intensité de un à un milliard. Une aussi grande adaptation est obtenue grâce à deux types différents d'éléments photosensibles : les cônes (pour les lumières intenses) et les bâtonnets (pour les lumières faibles). Ces derniers, plus nombreux et sensibles, possèdent comme principe actif une substance rouge dénommée rhodopsine. Quand la lumière atteint l'œil, la rhodopsine se décolore en subissant une transformation chimique, ensuite elle se régénère plutôt lentement (c'est pour cette raison que les éblouissements nocturnes sont si dangereux car l'œil demande une période d'accommodation assez longue pour s'habituer à la vision scotoptique, c'est-à-dire lorsque la luminosité est faible).

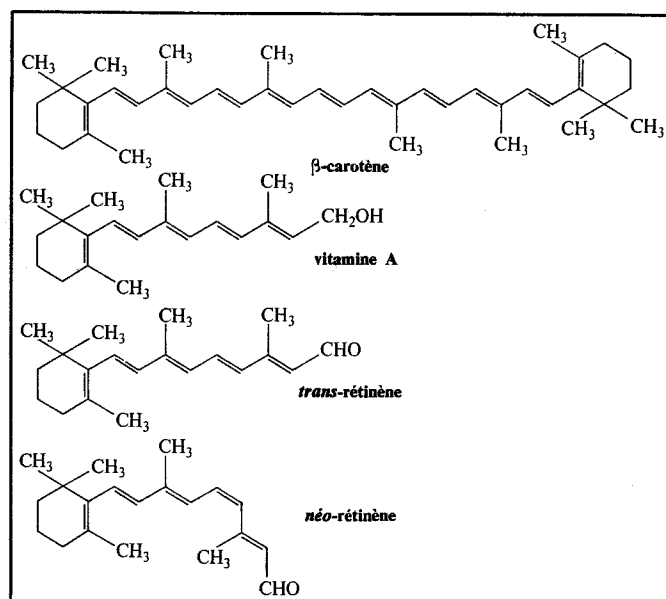


Fig. 113. — Formules des composés liés au chimisme de la vision. A partir du haut, le β-carotène, la vitamine A, le *trans*-rétinène et le *néo*-rétinène. Les deux derniers composés sont des stéréo-isomères du type *cis-trans*. Le haut degré d'insaturation de ces molécules entraîne qu'elles soient sensibles aux radiations électromagnétiques de longueur d'onde comprise entre 4 000 et 7 000 Å.

La rhodopsine est constituée par une protéine, la scotopsine, et par un groupement prosthétique fortement insaturé, le rétinène, dont la structure est semblable à celle de la vitamine A (fig. 113). A cause de sa constitution notablement insaturée (il contient 5 doubles liaisons C = C et une liaison C = O), le rétinène est facilement excitable par une impulsion lumineuse : souvenons-nous que l'énergie nécessaire pour exciter photochimiquement une molécule diminue lorsque le nombre des doubles liaisons croît, et que l'énergie d'une radiation est inversement proportionnelle à sa longueur d'onde. On peut alors dire que la structure du rétinène conditionne étroitement la localisation de la bande visible du spectre : un composé plus simple, pourvu qu'il soit actif et à moins d'autres complications comme la transparence du cristallin, déplacerait la zone visible vers ce que l'on appelle l'ultra-violet alors qu'une substance plus complexe l'entraînerait vers l'actuel infra-rouge.

Parmi les nombreux stéréo-isomères géométriques du rétinène, seul l'isomère *trans-cis-trans-trans* ou *néo*-rétinène, est susceptible de se lier à la scotopsine pour former le pigment rouge photosensible. Dès qu'une excitation lumineuse lui parvient, le *néo*-rétinène se transforme en un isomère totalement *trans*

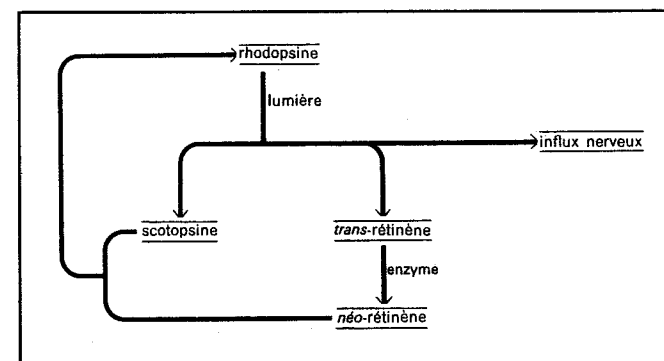


Fig. 114. — Sous l'action de la lumière, la rhodopsine se scinde en une protéine (la scotopsine) et en *trans*-rétinène; simultanément un influx nerveux est émis. Le *trans*-rétinène est ensuite converti en *néo*-rétinène qui se recombine avec la protéine pour former la rhodopsine. La régénération de la rhodopsine se produit assez lentement : c'est pour cette raison que, de nuit, les lumières intenses provoquent des phénomènes d'éblouissement.

de couleur jaune qui simultanément se sépare de la protéine. C'est au cours de cette phase que, très vraisemblablement, prend naissance l'influx nerveux qui arrive au cerveau. Ensuite, le rétinène se retransforme, sous l'action d'un enzyme, en *néo*-rétinène, qui, à son tour, se recombine avec la scotopsine pour fermer le cycle (fig. 114). L'explication du processus chimique de la vision est due principalement au biologiste américain George Wald qui reçut en 1967 le prix Nobel de médecine.

De même, un mécanisme analogue a été observé pour la vision en pleine lumière, qui se produit grâce aux cônes. La diminution de la sensibilité est alors accompagnée d'un spectre visible plus étendu et d'une plus grande aptitude à distinguer les formes et les couleurs. Ces propriétés peuvent être attribuées à une morphologie différente des éléments sensoriels, mais aussi à une constitution distincte de la protéine conjuguée au rétinène.

C'est un fait bien connu que la vitamine A, possède un effet adjuvant dans le traitement des maladies de la vue et qu'elle est fort utile à celui qui conduit la nuit. La relation chimique entre cette vitamine et le rétinène est très étroite : il s'agit d'un couple oxydo-réducteur alcool-aldéhyde, comme celui décrit dans le paragraphe précédent, contrôlé par le coenzyme NAD. En poursuivant l'étude des structures chimiques, on s'aperçoit que la vitamine A est intimement apparentée aux caroténoïdes des colorants jaunes contenus dans de nombreuses espèces végétales. Dans un certain sens, on peut dire que les plantes ont également une forme élémentaire de vision, que l'on appelle phototropisme, ou bien la capacité de s'orienter suivant les excitations lumineuses. Certaines fleurs s'ouvrent à la lumière et se referment au coucher du soleil, alors que le tournesol en suit la course avec sa tête dorée : on peut imputer ces

mouvements à la photosensibilité du carotène ou à des processus d'isomérisation *cis-trans* analogues à ceux observés avec le rétinène.

La réponse du tournesol à une excitation lumineuse ne peut certes pas être comparée à celle précise et circonstanciée d'un aigle, et pourtant, les deux comportements sont basés sur la même réaction; le mécanisme fonctionne si bien qu'il a résisté aux processus évolutifs, ne recevant que des modifications de détail sur le plan chimique.

## 9 L'origine de l'activité optique

« Nous partirons de l'hypothèse que la vie ne peut exister et n'aurait jamais pu exister sans la dissymétrie moléculaire. Comment une telle dissymétrie peut-elle alors s'être formée dans le protoplasma originel, sans l'intervention de la vie? » (1).

« Je chercherai à développer la thèse que l'activité optique est apparue comme une conséquence des nécessités structurales intrinsèques possédées par les molécules clés qui constituent les organismes, à travers la sélection des anti-podes optiques à partir de mélanges racémiques » (2).

« J'ai appris que l'on considérait encore comme un problème, l'explication de la synthèse asymétrique originelle qui a donné lieu à l'activité optique des substances chimiques de la matière vivante. J'ai toujours pensé que ce problème n'existait pas, sur la base de l'hypothèse que la première apparition de la vie a été un événement très rare » (3).

Nous avons tenu à reproduire ces déclarations si divergentes pour illustrer à quel point l'origine de l'activité optique sur la Terre est un sujet incertain et contradictoire. Sans aucun doute, l'activité optique est étroitement liée au problème de l'origine de la vie; dans ce domaine, beaucoup d'opinions se ressentent des choix faits *a priori* et qui souvent ne tiennent pas entièrement compte de la réalité expérimentale. La préoccupation fondamentale semble devoir être la démonstration de thèses étrangères à la science venant appuyer ou croyant secourir par des preuves scientifiques, des positions typiquement idéologiques.

Cependant, si on élimine les tabous qui entourent ces problèmes, on s'aperçoit de l'étendue du domaine qui s'offre à l'investigation scientifique, même, si on ne peut toujours appliquer les techniques habituelles de la recherche expérimentale et en particulier de la recherche chimique. La raison de cette dernière constatation provient de la difficulté à réaliser des vérifications expérimentales appropriées : en effet, si la croûte terrestre s'est solidifiée il y a environ cinq milliards d'années et si l'on peut faire remonter les premières formes de la vie à un peu moins d'un milliard d'années, le temps dont ont disposé certains processus pour évoluer dans le sens désiré (en supposant que l'origine

(1) A.P. TARENTJEW et Je. I. KLABUNOWSKI, dans *The origin of Life on the Earth*, comptes rendus du Congrès tenu à Moscou en 1957, Pergamon Press, 1959, p. 95.

(2) George Wald, dans « *Annals of the New York Academy of Sciences* », vol. 69 (année 1957), p. 358.

(3) F.C. FRANCK, dans « *Biochimica et Biophysica Acta* », vol. 11 (année 1953), p. 459.

de l'activité optique appartienne à l'époque prébiologique ou même biologique) est absolument disproportionné par rapport à la durée normale de nos expériences. De plus, dès que l'on veut effectuer, à ce propos, une expérience minutieuse dans le monde d'aujourd'hui, il est nécessaire de pouvoir éliminer toute influence provenant des très nombreux composés optiquement actifs qui existent (les moisissures de l'eau, la fine poussière atmosphérique, la présence même d'un opérateur humain).

Pour ces motifs, l'étude est essentiellement basée sur des modèles; on propose donc un modèle opportun puis on cherche à en vérifier la validité : c'est ainsi que se justifient les hypothèses contradictoires exposées au début de ce chapitre. Dans l'état actuel des recherches, on ne peut ou on ne veut donner de réponse à la question concernant l'origine de l'activité optique sur la Terre, mais on cherche plutôt à éclaircir les processus possibles (même s'ils ne sont pas réels) par lesquels l'activité optique serait apparue au cours de certaines phases de l'évolution historique de la Terre. Les hypothèses sont, par conséquent, indispensables mais leurs limites doivent être clairement définies; il faut savoir jusqu'où la discussion a encore une signification et au contraire, à partir de quel moment elle devient un exercice académique ou une polémique gratuite.

Nous essayerons, sur ces bases, de voir quels sont les faits que l'on peut considérer comme certains, quelles hypothèses peuvent être raisonnablement émises et quels résultats expérimentaux leur sont respectivement favorables.

Le fait que les espèces vivantes soient composées de molécules optiquement actives découle de la complexité de telles molécules et d'un principe d'économie que l'on peut attribuer à la nature. La complexité d'une espèce moléculaire augmente parallèlement sa probabilité d'être dissymétrique ou de ne posséder aucun axe de rotation impropre, ce qui est la condition nécessaire de l'inactivité optique. En particulier, si on considère les macromolécules naturelles, le phénomène devient encore plus évident : dans le domaine des polymères, les facteurs de diastéréo-isomérisation et l'existence de conformations dissymétriques régulières (comme les hélices) rendent la sélection stérique absolument impérative.

Une cellulose constituée par des molécules de D- $\beta$ -glucose et de L- $\beta$ -glucose distribuées au hasard serait formellement semblable à un polymère atactique, totalement différent sur le plan chimique, physique, mécanique et biologique du polymère isotactique correspondant et il n'aurait probablement aucune des propriétés qui ont fait de la cellulose un des constituants fondamentaux des tissus végétaux. Des raisons d'ordre structural imposent donc aux organismes vivants d'être formés d'espèces moléculaires exactement définies, même d'un point de vue stéréochimique.

Le problème se déplace alors : pourquoi n'existe-t-il pas deux celluloses, l'une et l'autre stériquement pure et respectivement constituées de D- $\beta$ -glucose et de L- $\beta$ -glucose? ou bien deux types de protéines, l'un avec des acides aminés L, l'autre avec des molécules D?

Une telle situation demanderait un double mécanisme de synthèse. Il devrait y avoir, par exemple, deux types d'ADN, l'un formé par le désoxyribose dextrogyre, l'autre par l'antipode lévogyre, afin de synthétiser les deux protéines énantiomorphes. Les processus métaboliques seraient aussi extrêmement compliqués : que ferait un organisme d'un signe déterminé (ou la partie de cet organisme possédant un certain signe) des substrats destinés à son énantiomorphe? Il se créerait une duplicité de fonctions et de réactifs à tous les niveaux, moléculaires, cellulaires et ainsi de suite. En fait, tout ceci n'existe pas, du moins dans les organismes supérieurs. La nature a simplifié le problème au bénéfice d'une plus grande efficacité. Mais comment ceci a-t-il pu arriver?

### Les hypothèses non biologiques

Les hypothèses sur l'origine de l'activité optique se situent à des niveaux divers et il est difficile d'en donner un aperçu simple et logique. Nous partirons de ce qui, à notre avis, est la question fondamentale, c'est-à-dire s'il existe dans l'univers une asymétrie intrinsèque et si elle est efficace à un niveau moléculaire.

Un examen critique des propriétés de symétrie des phénomènes physiques avait déjà été accompli par Pierre Curie, en 1894. Il démontra, par exemple, que le champ de gravitation possédait des éléments de symétrie réflexive et qu'en conséquence il ne pouvait produire des effets dissymétriques. Il en est de même pour le champ magnétique.

Au contraire, la lumière polarisée circulairement constitue une cause potentielle d'asymétrie. Au début de ce livre, nous avons parlé d'une autre sorte de lumière polarisée, celle dont le plan de vibration de l'onde électromagnétique est fixe (la lumière linéairement polarisée). Par un artifice souvent utilisé en physique, un mouvement linéaire alternatif peut être décomposé en mouvements circulaires (un exemple mécanique en est donné par la conversion du déplacement alternatif d'un piston, en mouvement circulaire de l'arbre d'un moteur d'automobile) : la lumière polarisée linéairement peut être considérée comme la résultante de deux rayons lumineux de phase et d'intensité égales dont les plans de polarisation ne seraient plus fixes mais en rotation continue dans des sens opposés, l'un tournant vers la droite, l'autre vers la gauche (fig. 115).

Dans la lumière polarisée circulairement, que l'on peut aisément produire au moyen de lames de mica nommées quart d'onde, les vecteurs électrique et magnétique décrivent dans l'espace des hélices; la symétrie et l'énergie de telles radiations permettent une action efficace sur les phénomènes moléculaires. Une réaction photochimique — c'est-à-dire provoquée par la lumière — sur une substance prochirale ou même racémique, en présence de lumière polarisée circulairement et de longueur d'onde opportune, peut donner naissance à une certaine activité optique. Ce résultat, obtenu pour la première fois par

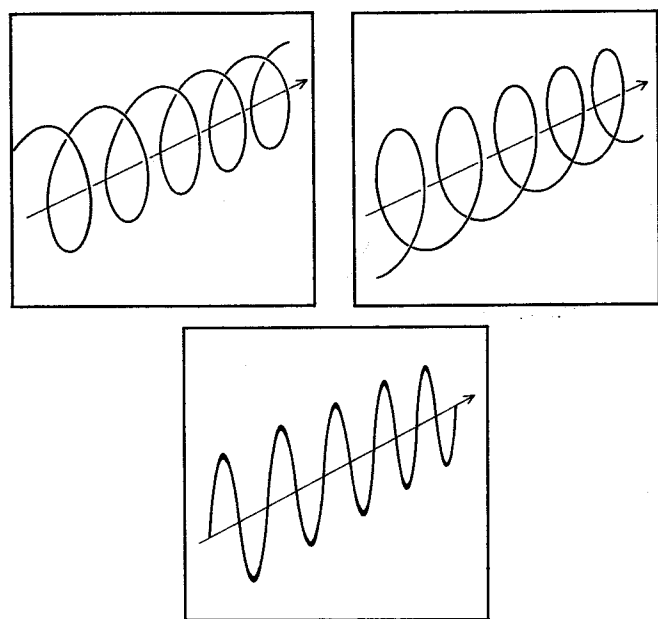


Fig. 115. — La lumière polarisée linéairement peut être scindée en deux composantes de phase et d'intensité égales : une vibration polarisée circulairement tournant vers la droite et une autre vers la gauche. Si les deux composantes n'ont pas la même intensité, on parle de lumière polarisée elliptiquement.

Werner Kuhn en 1930, a été ensuite confirmé, avec d'autres exemples, par différents chercheurs; un tel processus est souvent appelé synthèse asymétrique absolue. Par ce dernier mot, on veut mettre en évidence qu'aucun composé chimique dissymétrique n'a été utilisé pour induire l'asymétrie dans le produit, mais uniquement un agent physique (la lumière polarisée).

L'intérêt de ces expériences est d'autant plus grand que la lumière solaire diffusée et celle réfléchiée dans des conditions particulières, est effectivement polarisée. D'après quelques références bibliographiques plutôt anciennes, il existe même une légère prépondérance de la composante droite sur la composante gauche (la lumière est, pour cette raison, polarisée elliptiquement). Mais, pour pouvoir utilement prendre en considération cette hypothèse, il semble nécessaire de vérifier ces derniers résultats et d'en faire une critique appropriée (c'est-à-dire de voir si la polarisation elliptique découle de causes naturelles originelles et non de la nature asymétrique des plans de réflexion — la vie et par suite les composés optiquement actifs étant répandus partout sur la terre et dans la mer).

Récemment, une autre dissymétrie fondamentale a été découverte par Lee

et Yang dans les interactions faibles entre particules, où le principe de la conservation de la parité (un des postulats de base de la physique) n'est plus respecté. Comme conséquence de ceci, on a constaté que certaines radiations  $\beta$  — constituées par des électrons — telles que celles émises par le  $^{32}\text{P}$ , sont polarisées ainsi que le *Bremsstrahlungen* (1) qui accompagne leurs chocs avec d'autres particules.

Toutefois, l'importance de la polarisation circulaire dépend de l'énergie de la radiation de freinage et on peut démontrer que dans le domaine d'énergie utile pour provoquer des processus chimiques, l'ellipticité est très faible et pratiquement négligeable.

Avant de conclure ce paragraphe, il faut se demander s'il existe ou non, des indices chimiques de la présence d'une asymétrie fondamentale en dehors du monde biologique. La bibliographie sur ce sujet montre que les résultats sont controversés : on trouve, par exemple, que le quartz droit est plus fréquent dans la nature que le quartz gauche, mais l'importance de cette surabondance est fortement mise en doute. Un résultat absolument surprenant est rapporté à propos de certains sels complexes, comme le silicododécacatungstate de potassium  $\text{K}_4[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}] \cdot 18 \text{H}_2\text{O}$  et ses isomorphes qui cristallisent à partir d'une solution aqueuse sous une forme hémihédre (dissymétrique) : des deux formes possibles c'est toujours et uniquement la forme droite que l'on obtient par cristallisation spontanée, c'est-à-dire sans que soient ajoutés des critères préformés. S'agit-il d'une démonstration retentissante de l'asymétrie naturelle ? ou d'une insuffisance de précautions expérimentales vis-à-vis des pollutions toujours possibles ? Le problème est posé et mérite une réponse.

Un phénomène analogue a été étudié par le hollandais Havinga avec un esprit critique bien plus rigoureux. Parmi les sels d'ammonium tétrasubstitué, qui existent sous forme d'antipodes optiques (l'azote tétravalent ayant les mêmes propriétés stéréochimiques que le carbone), l'iodure de méthyl-éthylallyl-phényl ammonium bien qu'étant optiquement inactif en solution, donne assez facilement des cristaux énantiomorphes droits ou gauches (fig. 116). Les deux antipodes sont stables à l'état solide mais non en solution, où l'on observe une rapide inversion de configuration. Après avoir laissé lentement cristalliser, dans des flacons scellés, une série d'échantillons de ce sel, on constate qu'il s'est formé, dans la majorité des cas, un antipode positif, parfois un produit racémique mais aucun antipode négatif. Ces expériences auraient semblées suffisantes et les conclusions évidentes à un chercheur moins attentif, mais lorsque les cristallisations furent répétées avec un soin plus grand, en cherchant à éviter les causes possibles de pollution, les résultats furent totalement différents : les essais de signe négatif furent aussi nombreux que ceux de signe positif. Même si l'échantillonnage statistique n'était pas

(1) Littéralement, radiation de freinage : ce sont des radiations électromagnétiques généralement de type  $\gamma$ , mais qui peuvent aussi avoir une fréquence et par suite une énergie très inférieure.



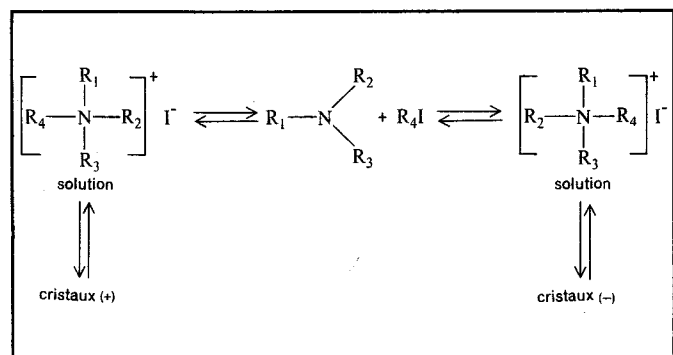


Fig. 116. — Les amines tertiaires réagissent avec les iodures d'alcyle pour donner des sels d'ammonium quaternaire. Si les quatre groupements hydrocarbonés liés à l'azote sont différents entre eux, on a un phénomène d'énantiomorphisme analogue à celui qui existe dans les composés du carbone. Dans le cas examiné par Havinga, les deux antipodes se transforment facilement, en solution, l'un dans l'autre mais cristallisent sous des formes optiquement pures. La solution racémique peut se convertir dans l'un ou l'autre antipode suivant les conditions de cristallisation.

très important (il y avait sept essais) la conclusion qu'en tira Havinga nous paraît entièrement justifiée : il s'agit réellement d'une cristallisation asymétrique spontanée (elle conduit, en effet, aux deux antipodes et non à un seul) qui démontre la possibilité d'obtenir, sans intervention extérieure, des substances optiquement actives à partir de constituants inactifs contenus dans un système clos.

Les expériences que nous venons de décrire suggèrent une nouvelle hypothèse sur l'origine de l'activité optique, celle d'un événement fortuit unique ou du moins rare. Il est bien connu que les lois statistiques sont seulement valables dans le domaine des grands nombres et que, dans un échantillon réduit, les fluctuations par rapport aux valeurs moyennes peuvent atteindre une fraction notable du total. Sur les échantillons normalement utilisés dans les recherches chimiques (quelques milligrammes de substance contiennent plus d'un milliard de milliards de molécules), les phénomènes sont statistiquement compensés et l'excédent de quelques molécules et même de quelques milliers de molécules de même signe n'entraîne, dans les conditions habituelles, aucun déséquilibre sensible. Mais si les dimensions du système sont considérablement réduites et si, à la limite, la réaction se produit sur une seule molécule, le résultat ne peut être que droit, ou bien gauche. En supposant qu'une semblable réaction soit assez rare et que le produit provoque rapidement une série de réactions asymétriques sur les autres molécules ou bien qu'il soit son propre catalyseur de formation (autocatalyseur), on peut penser à un développement asymétrique important de certaines espèces moléculaires. Un processus de ce genre, pourrait être constitué par une cristallisation asymétrique, comme celle déjà décrite par Havinga, et par des réactions asymétriques successives se produisant à la surface du cristal.

De nombreux auteurs ont observé des synthèses ou des décompositions asymétriques sur des cristaux de quartz bien que parfois les rendements optiques soient faibles. Or nous savons que le quartz existe dans la nature sous deux formes optiquement actives : si par hasard un cristal droit s'était trouvé dans un milieu particulièrement réactif, une chaîne de réactions asymétriques aurait pu y être amorcée sans que l'antipode correspondant soit formé.

Asymétrie fondamentale ou événement fortuit : comment choisir entre l'une et l'autre hypothèse ? Pour répondre, il serait nécessaire d'étudier très soigneusement la réelle incidence des causes présumées à l'origine de l'asymétrie, ou bien il faudrait pouvoir examiner un échantillonnage très étendu de composés optiquement actifs provenant d'autres planètes, en admettant que des formes de vie analogues aux nôtres, du moins à un niveau moléculaire, soient répandues dans diverses galaxies.

### Les hypothèses biologiques

George Wald et avec lui beaucoup d'autres, n'accordent aucune validité aux hypothèses précédentes. Les sources inorganiques ou mieux non biologiques de l'activité optique présentent toutes, à son avis, les mêmes défauts : conditions de réaction trop restreintes, domaine limité d'opération, faibles rendements et tendance quasi absolue à donner uniquement des asymétries locales et temporaires. L'alternative se pose alors entre les deux hypothèses : l'activité optique est un facteur nécessaire à la vie, ou elle en est une conséquence. Son origine appartient à l'époque prébiologique ou biologique.

Les preuves que l'on donne en faveur de l'hypothèse biologique ont déjà été en grande partie avancées au début de ce chapitre et consistent en la complexité et la régularité structurale existant dans les molécules biologiques. Ces considérations sont, cependant, essentiellement basées sur des critères de diastéréoisomérisation et non d'asymétrie au sens strict du terme. Le problème, droit ou gauche, reste à ce stade encore non résolu. La porte est ouverte à des interprétations diverses : le choix est-il dû à un événement unique et fortuit (la dernière hypothèse du paragraphe précédent transposée au niveau des organismes élémentaires), ou bien résulte-t-il d'une lutte, en termes évolutionnistes, entre les deux concurrents ? L'espèce réussissant à survivre, par hasard ou grâce à une aide quelconque de l'extérieur (la lumière polarisée ?), aurait ensuite envahi la terre entière ; dans ces conditions, la probabilité pour que soit, à nouveau, produite l'espèce énantiomorphe et pour qu'elle puisse se développer devient absolument négligeable. Les molécules qui composent un organisme sont, en effet, liées entre elles par une suite de relations complexes ; le fait que les acides nucléiques soient, par exemple, de la série D impose la synthèse de protéines L. Celles-ci sont ensuite hydrolysées par des enzymes contenant des amino-acides de la série L. A son tour, le coenzyme ATP, qui transporte l'énergie dans la plupart des réactions biologiques, contient un sucre D, comme l'ADN de départ. On comprend donc la raison de la formation

d'un système entièrement autoconsistant, comme celui qui, de nos jours, existe dans les organismes supérieurs. Les problèmes de nutrition et d'assimilation exigent, en outre, que cette cohérence s'établisse aussi entre les différents organismes.

A l'appui de cette thèse, on cite le fait expérimental que certains micro-organismes placés assez bas dans l'échelle phylogénétique possèdent encore des acides aminés de la série D. Et, même dans les organismes supérieurs, on rencontre des phénomènes (par exemple la présence d'un enzyme spécifique de la série disparue) qui sont interprétés comme les vestiges et les souvenirs de cette lutte primitive.

On peut se poser encore un troisième type de question qui se formulera différemment suivant les réponses apportées aux interrogations précédentes : l'activité optique est-elle apparue comme un fait inattendu, prenant dès le début sa valeur maximale (sur un échantillon statistiquement significatif), ou bien, a-t-elle évolué progressivement, atteignant seulement après de multiples processus la pureté unitaire ?

Si l'on accepte sur le plan moléculaire ou biologique, l'hypothèse d'un événement unique et très rare (par exemple, une synthèse asymétrique de très haut rendement, ou encore l'union d'un groupe homogène de molécules douées de la propriété de se reproduire même de façon très élémentaire) et si cet événement est, d'une manière quelconque, à l'origine de toutes les formes de vie, la première solution est possible sans être toutefois nécessaire.

Dans le cas contraire, il faut faire l'hypothèse de processus évolutionnistes de type non seulement biochimique mais encore chimique. Il surgit alors le problème des synthèses autocatalytiques, de ces réactions dont le produit ou un quelconque de ses états intermédiaires est un catalyseur positif de la réaction elle-même. Avec de simples calculs de probabilité il est possible de démontrer que des processus de ce genre conduisent après un nombre suffisant de passages ou de générations à une pureté stérique pratiquement unitaire.

### Quelques vérifications expérimentales

Le lecteur se sera rendu compte que rien de bien concluant ne peut être dit à ce point de la discussion. La valeur des expériences est souvent mise en doute et de plus aucune de celles-ci n'est entièrement démonstrative : en fait, il n'existe pas d'expérience cruciale capable de détruire l'hypothèse opposée. Avant de pouvoir tirer des conclusions, il est nécessaire d'examiner à nouveau les données expérimentales; ce qui demandera encore de nombreuses années.

A ce propos, nous voulons, pour notre part, apporter aussi une contribution même limitée, en faisant allusion à quelques-uns des résultats obtenus au cours de ces dernières années dans notre laboratoire. Précisons immédiatement que l'origine de l'activité optique ne constitue pas un objectif essentiel de notre recherche : plus modestement et plus concrètement notre travail concerne les phénomènes d'induction asymétrique dans le domaine des macromolécules.

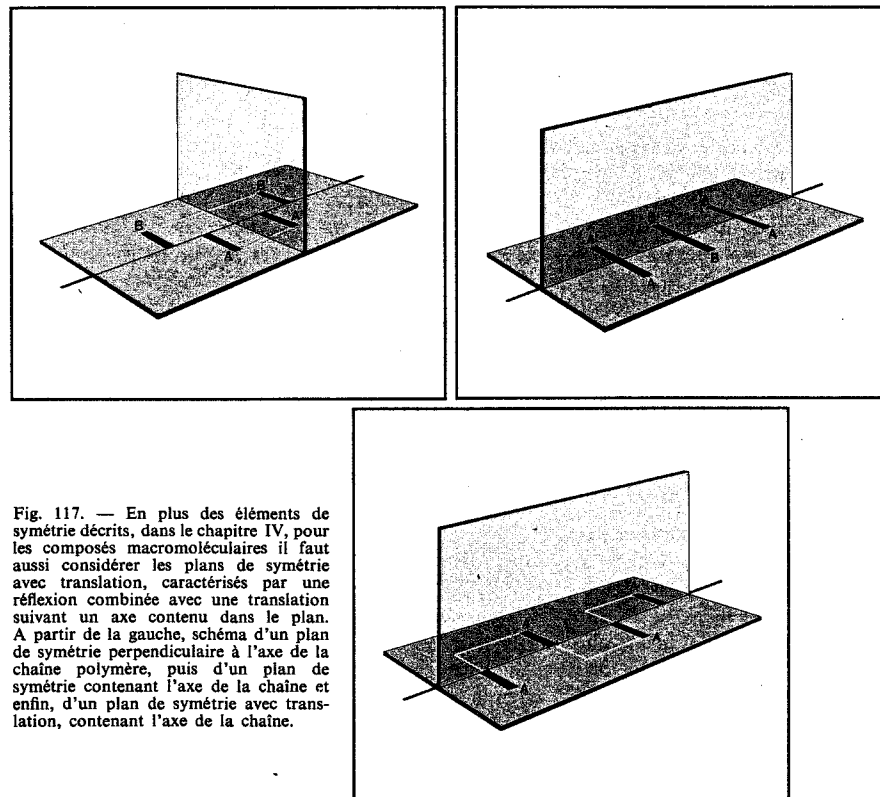


Fig. 117. — En plus des éléments de symétrie décrits, dans le chapitre IV, pour les composés macromoléculaires il faut aussi considérer les plans de symétrie avec translation, caractérisés par une réflexion combinée avec une translation suivant un axe contenu dans le plan. A partir de la gauche, schéma d'un plan de symétrie perpendiculaire à l'axe de la chaîne polymère, puis d'un plan de symétrie contenant l'axe de la chaîne et enfin, d'un plan de symétrie avec translation, contenant l'axe de la chaîne.

Toutefois, certains des résultats que nous avons trouvés peuvent être utilisés pour éclaircir une partie de ce problème.

Il conviendra de se souvenir de quelques notions déjà mentionnées dans les pages précédentes. Les processus de polymérisation stéréospécifique ont montré l'importance des phénomènes de stéréo-isomérisation dans le domaine macromoléculaire. Il est possible d'obtenir, à partir du propylène, deux polymères stéréoréguliers complètement distincts (les polypropylènes isotactique et syndiotactique), ainsi qu'une gamme de polymères atactiques de structure intermédiaire dont les propriétés sont bien moins intéressantes. Les propriétés du polymère dépendent largement de sa pureté stérique qui, dans les meilleurs échantillons, dépasse 98 à 99 %.

Malgré sa pureté stérique très élevée, le polypropylène ne possède pas d'énantiomorphisme, et ne peut être, en conséquence, optiquement actif. Dans le cas des polymères, les règles sur l'activité optique diffèrent légèrement des règles usuelles décrites dans le chapitre IV à cause de la longueur démesurée de la

chaîne. Une chaîne macromoléculaire de longueur infinie ne peut avoir d'antipode optique que s'il n'existe pas dans sa projection de Fischer de plans de symétrie perpendiculaires à la chaîne ou bien de plans de symétrie avec translation la contenant (fig. 117).

Les structures polymères qui satisfont à de telles conditions et qui en même temps peuvent être obtenues à partir de monomères non dissymétriques sont assez rares; deux d'entre elles furent synthétisées par nos soins, entre 1960 et 1961. Le procédé, bien qu'il soit dans les deux cas totalement différent sur le plan chimique, était basé sur le même principe: l'emploi d'un catalyseur optiquement actif. A la suite de phénomènes de diastéreo-isomérisie maintes fois décrits, un des deux modes d'accroissement de la chaîne se trouve favorisé par rapport à l'autre, ce qui entraîne la production d'un composé optiquement actif. Le résultat d'un certain intérêt qu'il nous a été donné de démontrer dans le cas de la polymérisation du benzofuranne, est que le catalyseur asymétrique (constitué par un complexe entre le trichlorure d'aluminium et un acide aminé optiquement actif, la phénylalanine) agit, à chaque stade de la condensation, comme une empreinte qui conditionne l'introduction du nouveau monomère toujours dans la même configuration (fig. 118).

Jusqu'ici, tout est en accord avec les principes généraux, même si le fait d'avoir réalisé une synthèse asymétrique multiple (répétée des centaines et des centaines de fois) sur la même molécule représente une nouveauté nullement négligeable. Mais dans quelques expériences accomplies dans des conditions particulières il est apparu un phénomène totalement inattendu: l'augmentation, au fur et à mesure de la formation du polymère, de l'activité optique depuis des valeurs quasiment nulles jusqu'à environ 80 degrés, suivie d'une diminution progressive. La partie intéressante du phénomène est la première: comment expliquer la croissance de l'activité? Parmi les hypothèses plausibles, on pouvait fort bien envisager celle d'un processus asymétrique autocatalytique: il n'était pas exclu que le polymère peu actif eut un effet sur l'asymétrie de la réaction par une élévation progressive de sa sélectivité jusqu'à ce qu'elle atteigne une activité

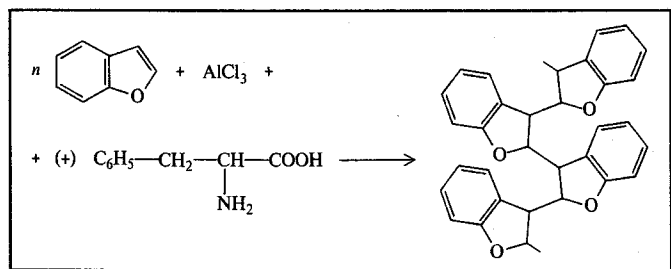


Fig. 118. — Polymérisation asymétrique du benzofuranne. Sous l'action d'un catalyseur asymétrique formé par le trichlorure d'aluminium et par un amino-acide optiquement actif, la phénylalanine, le benzofuranne se convertit en un polymère doué d'un fort pouvoir rotatoire.

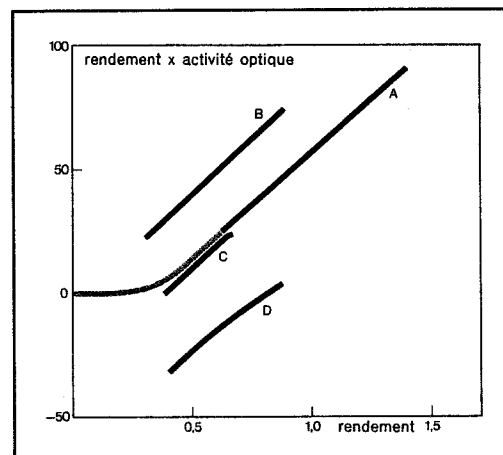


Fig. 119. — Phénomène d'auto-catalyse dans la polymérisation du benzofuranne. Au début de la polymérisation, l'activité optique du polymère est très faible, elle atteint des valeurs notables seulement après qu'une certaine quantité de polymère ait été produite. Les expériences réalisées en présence de polymère préformé confirment l'hypothèse d'une modification du processus de polymérisation par l'intermédiaire du polymère lui-même. Sur le diagramme, on a porté en abscisse le taux de transformation du polymère et en ordonnée le produit du taux de la transformation par le pouvoir rotatoire. La valeur de l'activité optique du polymère est proportionnelle à la pente de la courbe. Le parallélisme entre les trois droites montre que le polymère qui se forme a le même pouvoir rotatoire dans tous les cas, indépendamment du signe optique du polymère introduit ou départ.

maximale. En présence d'une possibilité d'explication de ce type, il était nécessaire d'user de la plus grande prudence: on prépara alors les trois polymères droit, gauche et racémique, le catalyseur symétrique et celui qui aurait dû produire le polymère dextrogyre puis on commença les vérifications en effectuant les polymérisations en présence du catalyseur et d'une certaine quantité de polymère préformé. Avec le catalyseur optiquement inactif, le résultat fut celui que l'on prévoyait: le produit était racémique et le polymère préformé n'avait eu aucun effet apparent. Mais, en examinant les essais avec le catalyseur asymétrique, un fait nouveau fut mis en évidence: dans les trois cas (à partir des polymères préformés droit, gauche et racémique) on obtenait le polymère droit avec une pureté stérique maximale. Son signe était déterminé uniquement par le catalyseur asymétrique, toutefois la valeur du pouvoir rotatoire était assurément influencée par la présence du polymère préformé indépendamment de son signe optique (fig. 119). Au cours des expériences de contrôle, exécutées dans les mêmes conditions mais en l'absence de polymère préformé, l'activité optique atteint sa valeur maximale seulement après que la réaction ait produit une quantité de polymère à peu près égale à celle qui était présente juste au début des autres essais.

L'ensemble des phénomènes que nous venons de décrire semble accréditer de manière significative l'idée d'une action autocatalytique exercée par le polymère sur le mécanisme même de la réaction (par exemple, en modifiant partiellement la structure du catalyseur). Une telle action autocatalytique, n'est cependant pas de type asymétrique au sens strict du terme (en effet, elle ne dépend pas du signe du polymère préformé) mais elle l'est seulement de façon indirecte, puisqu'elle exalte le pouvoir d'induction asymétrique du catalyseur (fig. 120).

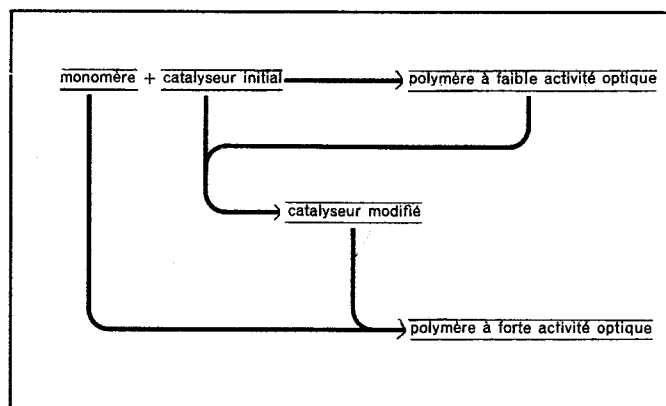


Fig. 120. — Schéma des actions probables du polymère sur le processus de polymérisation asymétrique. Alors que le catalyseur initial a un pouvoir d'induction médiocre, le catalyseur modifié par le polymère déjà formé, est capable d'induire de fortes asymétries.

Un autre résultat d'une importance notable a été obtenu très récemment et au moment même où ce chapitre était écrit il n'était pas encore publié dans les revues scientifiques. Ici, le phénomène est différent : il s'agit d'une polymérisation asymétrique obtenue par l'action des radiations  $\gamma$ , sur un monomère enfermé dans un cristal dissymétrique.

Nous avons déjà fait mention, en parlant de l'amidon, de la propriété qu'ont certaines substances de former des composés d'inclusion, ou bien d'accueillir d'autres molécules dans leur propre structure cristalline. Une de ces substances « d'accueil » a été découverte et étudiée à fond dans notre institut : c'est le perhydrotriphénylène, un hydrocarbure polycyclique qui cristallise dans le système hexagonal. Les molécules de ce cristal sont disposées de manière à former des canaux qui peuvent être comblés par d'autres molécules de géométrie convenable, relativement étroites et longues et en particulier par des macromolécules linéaires (comme le polyéthylène). Quand un composé d'inclusion, entre le perhydrotriphénylène et un monomère approprié, est soumis à l'irradiation  $\gamma$  d'une bombe au cobalt, le composé inclus se polymérise de façon parfaitement stéréospécifique (fig. 121). Le perhydrotriphénylène possède une structure dissymétrique et peut exister sous des formes antipodes; son dédoublement, plutôt difficile et coûteux, a été récemment réalisé dans notre laboratoire. Avec le produit optiquement actif, on a voulu vérifier si une synthèse asymétrique était possible; le résultat fut celui que l'on espérait : le polymère obtenu est optiquement actif.

C'est très probablement la forme particulière du canal, qui conditionne de manière asymétrique l'état de transition du processus de polymérisation. Cette façon d'obtenir des composés optiquement actifs nous paraît particulièrement

significative par les conditions énergiques et en apparence peu sélectives dans lesquelles elle se produit.

Que peut-on dire de ces expériences qui à la lumière des hypothèses discutées auparavant semblent véritablement contradictoires ? Certes, la polymérisation asymétrique à l'état inclus montre la possibilité (et non la vérification effective) de synthèses analogues dans les argiles et dans les autres silicates capables de contenir ou d'absorber des molécules réactives (à condition qu'il y ait, au moins, dans le système une asymétrie des causes). La polymérisation autocata-

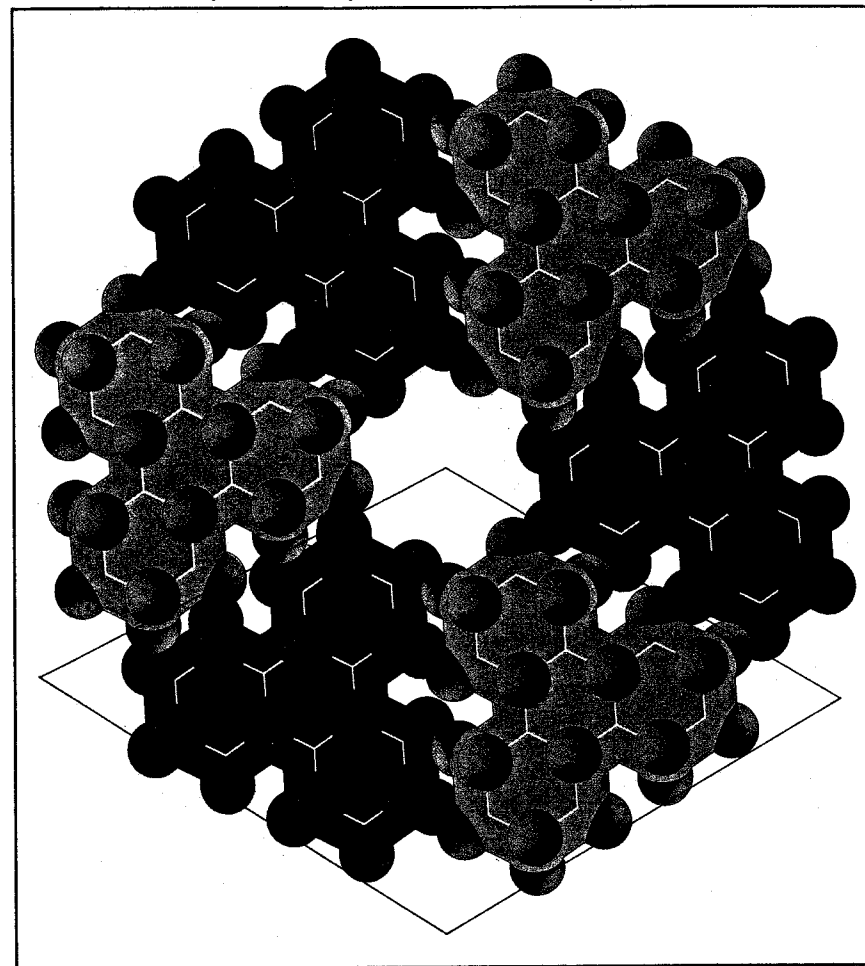


Fig. 121. — Maille cristalline du perhydrotriphénylène. En utilisant les modèles moléculaires à boules, on obtient une visualisation des volumes d'encombrement des molécules. On peut voir dans les angles de la maille cristalline les zones vides où viennent se placer les molécules étrangères.

lytique du benzofuranne se rapproche davantage des processus biologiques et apparaît même, en un certain sens, vivante (telle cette croissance de l'activité optique qui atteint un maximum pour finalement décroître). Mais il faut considérer le caractère absolument général de nos modèles constitués par des hydrocarbures ou quoiqu'il en soit par des composés très simples. Nous n'avons examiné ni les protéines, ni les acides nucléiques et nos expériences sont, par suite, très éloignées de la réalité; ce sont presque des modèles de modèles.

Nos recherches suggèrent plutôt, ce qui d'ailleurs n'est pas nouveau, d'étudier

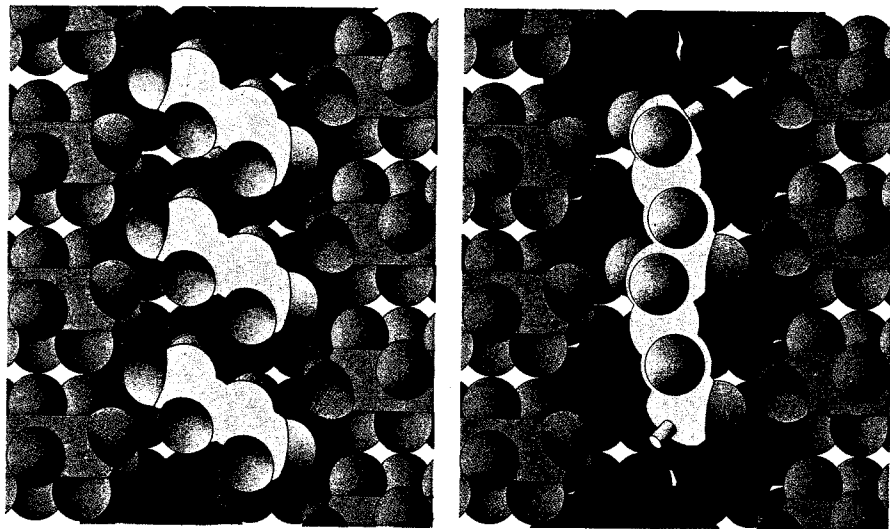
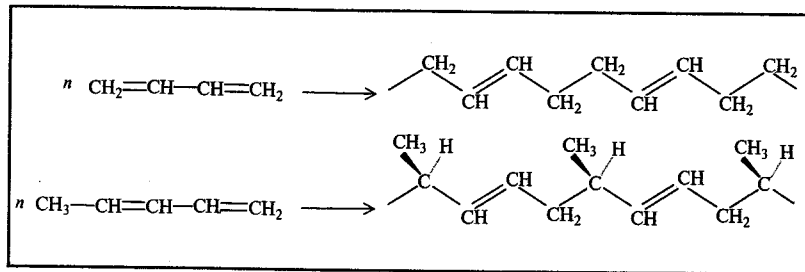


Fig. 121. — Ci-dessus, structure des composés d'inclusion de perhydrotriphenylène-butadiène (à gauche) et de perhydrotriphenylène-polybutadiène. En bas, schéma de la polymérisation. La structure du polymère est 1,4-*trans*. La synthèse asymétrique décrite dans le texte a été effectuée avec le pentadiène (dernière formule en bas). Le polymère correspondant, de type 1,4-*trans* isotactique, contient un atome de carbone asymétrique dans chaque unité monomère.



avec attention le domaine des macromolécules. On peut signaler à ce propos, d'après des considérations que nous avons précédemment développées, que les synthèses asymétriques macromoléculaires se produisent plus aisément que les autres, en raison précisément d'un effet coopératif résultant de la présence des chaînes polymères et semblent pour cela plus aptes à expliquer les processus asymétriques primitifs.

Comme nous l'avons dit dans un chapitre antérieur, la matière vivante est formée en grande partie de molécules de haut poids moléculaire. D'autre part, certaines propriétés des polymères de synthèse, les phénomènes coopératifs et autocatalytiques, la rigueur des structures macromoléculaires en tant que condition pour la formation d'ensembles plus complexes, sont à la limite des processus vitaux. C'est peut-être là que se trouve le point de contact entre les comportements purement chimiques et biologiques. Il est certain qu'un chimiste aura toujours tendance à ramener les phénomènes au niveau moléculaire, alors qu'un biologiste les voit sous un aspect plus organisé. Mais l'opposition est-elle véritablement irrémédiable? Et si l'organisme vivant originel n'avait été autre chose qu'une macromolécule particulièrement heureuse?

Mais n'entrons pas dans le fond de la question: laissons à d'autres auteurs plus compétents, le soin de continuer la discussion.

## Appendices

## I. — EMMANUEL PATERNO ET LA THÉORIE DE L'ATOME DE CARBONE TÉTRAÉDRIQUE

Le premier document concernant l'atome de carbone tétraédrique remonte à 1869 et est contenu dans le « Journal des Sciences Naturelles et Economiques » (Vol. V, p. 115-122) publié à Palerme par les soins du Conseil de Perfectionnement annexé à l'Institut Royal Technique. Il s'agit de l'article d'Emmanuel Paternò au sujet de l'action du perchlorure de phosphore sur le chloral et d'une note d'accompagnement écrite par Stanislas Cannizzaro.

Sous la direction de Cannizzaro, Paternò effectuait alors des recherches sur l'égalité ou non des quatre valences du carbone; ce problème était très discuté en ce temps-là, car de sa solution dépendait la confirmation ou l'invalidation d'une grande partie de la théorie structurale de la chimie organique.

Mais laissons la parole à Cannizzaro (1) :

On a, dans le diméthyle  $\text{CH}_3-\text{CH}_3$ , deux atomes de carbone unis l'un à l'autre, qui portent chacun trois atomes d'hydrogène. Je ne crois pas qu'il y ait de chimiste (à l'exception de Kolbe) qui mette en doute que les deux résidus  $\text{CH}_3$  liés ensemble ne soient parfaitement semblables.

Cependant, il est apparu le doute que les trois atomes d'hydrogène unis à chaque atome de carbone soient semblables entre eux, ou comme on dit de valeur égale. S'ils sont d'égale valeur, en substituant dans le diméthyle un seul atome d'hydrogène par le chlore, on ne pourra obtenir qu'un seul corps. De la même façon, il ne pourra y avoir qu'une seule substance, si l'on substitue cinq atomes par le chlore et si on laisse un seul atome d'hydrogène, c'est-à-dire qu'il ne pourra exister qu'un seul  $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}$  et un seul  $\text{C}_2\text{HCl}_4$ . Si, au contraire, il existait une différence entre l'un et l'autre des trois atomes d'hydrogène liés à chaque atome de carbone alors il pourrait exister trois isomères de composition  $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}$ , et trois de composition  $\text{C}_2\text{HCl}_4$ . J'ai dit trois isomères seulement, en admettant, comme c'est certain, que les deux résidus  $\text{CH}_3$  soient parfaitement semblables entre eux.

Bien que les chimistes tendent à admettre la ressemblance des différents atomes d'hydrogène liés au même atome de carbone, quelques expériences ont toutefois fait croire à l'existence de plusieurs corps isomères de composition  $\text{C}_2\text{HCl}_4$ . Dans un de ces travaux que je présente, Monsieur Paternò démontre l'identité de ces corps préparés par diverses méthodes, et confirme ainsi l'idée d'une ressemblance entre les trois atomes d'hydrogène liés au même atome de carbone.

Le chlorure d'éthyle  $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$  et le pentachloroéthane  $\text{C}_2\text{HCl}_5$  constituaient deux points fondamentaux pour cette démonstration, mais d'autres faits étaient encore avancés contre l'équivalence des atomes d'hydrogène. Le dibromoéthane  $\text{C}_2\text{H}_4\text{Br}_2$  dont on disait qu'il existait trois isomères différents, était l'un de ceux-ci. Cette affirmation est erronée : il existe deux seuls

(1) Les textes reproduits sont tirés des notes citées ci-dessus. Les seules modifications introduites portent sur l'expression typographique des formules chimiques. Le nom actuel du diméthyle est l'éthane.

isomères du dibromoéthane, le dibromo-1,1 éthane  $\text{CH}_3-\text{CHBr}_2$  et le dibromo-1,2 éthane  $\text{CH}_2\text{Br}-\text{CH}_2\text{Br}$ . Mais le problème de l'existence des trois isomères étant posé, il fallait leur attribuer une formule convenable. En maintenant la validité du principe de l'égalité des quatre valences du carbone, Paternò interpréta la structure des trois isomères (dans le cas où ceux-ci auraient vraiment existé, ce dont il doutait lui-même) au moyen d'une disposition tétraédrique des liaisons. Comme le montre la figure originale, que nous avons reproduite page 14, les deux isomères du dibromo-1,2 éthane ne sont pas autre chose que deux conformères ou isomères de conformation obtenus par rotation de l'un des tétraèdres (voir le chapitre III).

Le ton de l'article de Paternò est pressant et polémique :

... un des principes fondamentaux de la théorie de la constitution des composés organiques, basée sur l'atomicité des éléments et en particulier sur la notion de la tétratomicité du carbone, est constitué par l'identité des fonctions chimiques des quatre valences de l'atome de carbone si bien qu'il ne peut exister qu'un seul chlorure de méthyle, un seul alcool méthylique, etc. Maintenant, l'existence d'isomères pour les composés de formule  $\text{C}_2\text{HCl}_4$ , ne peut s'expliquer sans renoncer à l'idée de l'équivalence des quatre affinités de l'atome de carbone. Et ceci était l'unique exemple qui s'opposait à une telle idée, généralement adoptée, puisque les trois isomères  $\text{C}_2\text{H}_4\text{Br}_2$ , en admettant qu'ils existent réellement, s'expliquent aisément, sans avoir besoin d'admettre, comme le croit Butlerow, une différence entre les quatre affinités de l'atome de carbone; il suffit, en effet, de supposer les quatre valences de l'atome de cet élément dirigées vers les quatre sommets d'un tétraèdre régulier : la première modification aurait, alors les deux atomes de brome (ou tout autre groupement monovalent) liés au même atome de carbone; tandis que dans les deux autres modifications chaque atome de brome serait uni à un atome de carbone distinct, avec la seule différence que dans l'un des cas les deux atomes de brome seraient disposés symétriquement et dans l'autre non. Ceci apparaît encore plus clairement sur les figures suivantes (1), dans lesquelles les atomes de brome sont représentés comme en a et b.

On peut se demander, comment il se peut qu'en partant de ces prémisses Paternò ne soit pas arrivé à l'idée de l'atome asymétrique avant Van't Hoff. Nous n'avons pas de documents à cet égard et nous ne pourrions seulement que tenter une reconstitution conjecturale.

Pour Paternò, l'atome tétraédrique était une simple hypothèse accidentelle qui permettait de sauver le principe de l'équivalence, même s'il y avait eu trois isomères du dibromoéthane et non deux, comme c'est en réalité le cas; par contre, la relation entre cette hypothèse et les phénomènes étudiés par Pasteur à propos de l'activité optique de l'acide tartrique, lui avait totalement échappé. Dans sa note de présentation, Cannizzaro semble ressentir davantage l'importance de cette hypothèse et la possibilité de ce que nous appelons aujourd'hui l'analyse conformationnelle et annonce un programme de recherches dans ce sens. Malheureusement, les techniques d'investigation existant alors ne permettaient l'obtention d'aucun résultat positif; la facilité de la rotation autour des liaisons est telle que les isomères conformationnels ne sont stables et isolables

(1) Les figures sont reportées à la page 14.

que très rarement (et de toute façon jamais dans le cas des dérivés de l'éthane). La discussion commencée à Palerme en 1869 n'eut pas de suite : rapidement dépassée par la théorie de Van't Hoff en ce qui concerne l'atome tétraédrique, elle était, au contraire, trop subtile et trop prématurée pour pouvoir être acceptée à propos de l'isomérisation conformationnelle. Et quand cette dernière fut découverte et expérimentalement vérifiée, ce fut sur des bases complètement différentes et indépendantes.

## II. — LA NOMENCLATURE DES STÉRÉO-ISOMÈRES OPTIQUES

Il est possible de connaître la configuration absolue de chaque composé optiquement actif, ou bien, la disposition spatiale des substituants autour du centre asymétrique (très souvent, un atome de carbone asymétrique). On arrive à ce résultat, en utilisant des méthodes chimiques, comme la transformation d'un composé en un autre — dont on connaît déjà la configuration — au moyen de réactions qui ont un déroulement univoque et connu, soit encore à l'aide de méthodes physiques, comme l'étude du dichroïsme circulaire ou l'analyse thermique. L'ambivalence possible du résultat (droit ou gauche) a été éliminée par l'expérience de Bijvoet qui a démontré l'exactitude de la formule spatiale de l'aldéhyde glycérique (+) proposée par Fischer.

On peut donc, pour chaque stéréo-isomère, définir le signe de la rotation optique (+) ou (—) (observé dans des conditions expérimentales déterminées) et le type de configuration, que l'on représente de manière conventionnelle. Dans ce livre, nous avons généralement employé la nomenclature D et L, selon laquelle tous les composés dont la formule peut être reliée à celle de l'aldéhyde glycérique positif appartiennent à la série D et leurs antipodes à la série L.

Cette convention s'est montrée très utile soit parce qu'elle est directement liée aux faits expérimentaux (dans de nombreux cas chaque énantiomère peut être en effet converti en aldéhyde D- ou L-glycérique) soit parce qu'elle a permis d'individualiser quelques séries stériques bien définies de composés naturels (série D des sucres, série L des acides aminés). Toutefois, dans plusieurs cas, une telle convention conduit à des résultats ambigus à cause de la relation non univoque entre les substituants de l'atome de carbone asymétrique de l'aldéhyde glycérique et du composé examiné. Un exemple du caractère inadéquat de cette nomenclature est constitué par l'acide tartrique dont l'antipode positif peut être rattaché soit à la série L soit à la série D (fig. 122). Il faut bien observer qu'il ne s'agit pas d'une ambiguïté dans la connaissance de la structure spatiale absolue de ce composé, mais uniquement d'une application différente des règles conventionnelles de nomenclature.

Pour surmonter ces difficultés, on a récemment proposé un nouveau système de dénomination des stéréo-isomères qui fait abstraction de toute corrélation entre les composés.

La nomenclature *RS* ou de Cahn, Ingold et Prelog prend uniquement en considération la disposition des substituants autour de l'atome asymétrique. Ces substituants sont d'abord rangés dans un ordre décroissant, grand, moyen, petit, très petit (G - M - P - H, le plus petit substituant étant très souvent constitué par un atome d'hydrogène), suivant le numéro atomique de l'élément lié à l'atome asymétrique. Lorsque deux ou plusieurs substituants sont liés



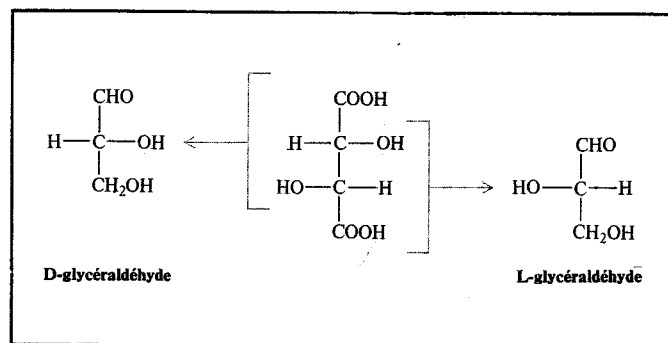


Fig. 122. — L'acide tartarique dextrogyre, dont la formule est indiquée au centre, a été appelé soit acide D-tartrique soit acide L-tartrique. Suivant la méthode utilisée, on peut le faire dériver de l'un ou l'autre des antipodes de l'aldéhyde glycérique. Selon la nouvelle nomenclature, l'antipode représenté ici, est appelé de façon absolument certaine R, R.

à l'atome asymétrique par des atomes de même nature, on considère successivement le numéro atomique des autres atomes jusqu'à ce que l'on puisse distinguer chaque substituant. Par exemple, dans le groupement  $\text{CH}_3-$  l'atome de carbone a un numéro atomique ( $Z$ ) égal à 6 et il est lié à trois atomes d'hydrogène ( $Z = 1$ ). Au contraire, dans le groupement  $\text{CH}_3-\text{CH}_2-$ , le premier atome de carbone est lié à deux atomes d'hydrogène ( $Z = 1$ ) et à un carbone ( $Z = 6$ ) de sorte qu'il précède le groupement  $\text{CH}_3-$ ; à son tour, le groupement isopropyle  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$  précède le groupement éthyle  $\text{CH}_3-\text{CH}_2-$ . Des règles plus circonstanciées concernent la présence des isotopes (par exem-

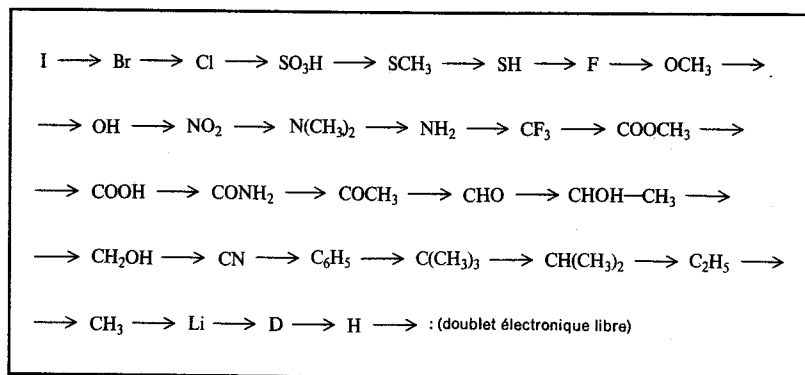


Fig. 123. — Priorité, d'après la nomenclature de Cahn, Ingold et Prelog, de quelques-uns des substituants les plus courants.

ple, le deutérium précède l'hydrogène), des doubles liaisons (*cis* précède *trans*), des substituants stéréo-isomères (R précède S) et des autres cas particuliers.

On a représenté dans la figure 123 la suite ordonnée de nombreux substituants choisis parmi les plus fréquents.

Une fois la séquence des substituants déterminée, on peut procéder à l'assignation de la configuration en observant le sens de la suite  $G \rightarrow M \rightarrow P$  quand on se place du côté opposé à celui où se trouve le substituant H. A cet effet, l'atome asymétrique peut être utilement comparé au volant d'une automobile dont la colonne de direction correspondrait à la liaison  $\text{C}-\text{H}$  et les branches, aux autres liaisons. Si la rotation du volant, effectuée de telle façon que G vienne en M et M en P, entraîne un virage à droite, la configuration est dite R (du latin *rectus*: droit); vice versa, si elle déplace les roues vers la gauche, la configuration est appelée S (*sinister*) (fig. 124). L'attribution de la configuration se fait aisément à partir des modèles tridimensionnels, mais on peut y parvenir aussi par un simple examen de la projection de Fischer. La convention exprimée précédemment (la configuration est R, si la succession  $G \rightarrow M \rightarrow P$  a le même sens que celui des aiguilles d'une montre) s'applique directement si le substituant H est placé en bas ou en haut dans la projection; on doit, au contraire, l'inverser lorsque H occupe une position latérale. L'explication apparaît plus évidente si l'on se souvient que, dans la projection de Fischer, les liaisons horizontales sont dirigées vers l'avant de la feuille alors que les liaisons verticales sont dirigées vers l'arrière, de sorte que les formules peuvent être tournées de  $180^\circ$  autour d'un axe perpendiculaire à la feuille sans que la configuration soit altérée. En revanche, une rotation de  $90^\circ$  ou l'échange de deux substituants quelconques convertit le composé en son antipode. Naturellement, si les échanges de position entre les substituants sont au nombre de deux, ou plus généralement en nombre pair, la nouvelle projection est identique à la première. La figure 125 illustre quelques exemples de détermination configurationnelle effectuée sur les projections de Fischer.

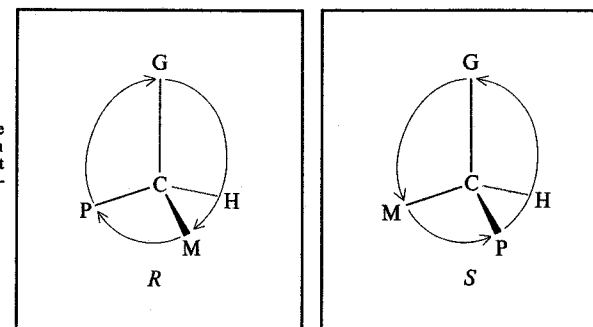


Fig. 124. — Mode d'observation d'un atome tétraédrique et assignation de sa configuration absolue.

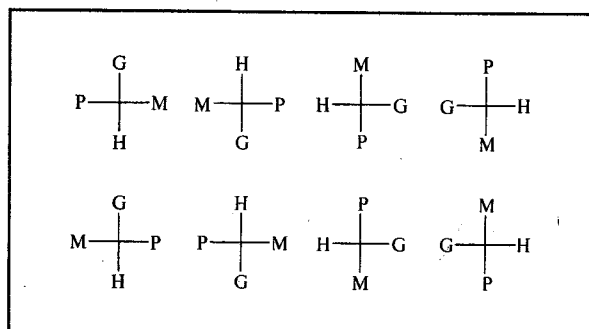


Fig. 125. — Assignment de la configuration des projections de Fischer. En haut, antipode R; en bas, antipode S. Les deux premières formules de chaque ligne ont leur substituant le plus petit (H) en haut ou en bas : en conséquence, la règle est appliquée normalement (si la suite  $G \rightarrow M \rightarrow P$  est dextrorsum, la configuration absolue est R). Dans les dernières formules où H est latéral, la règle doit être inversée. Les différentes projections de Fischer du même antipode sont obtenues par un double échange des substituants.

La nomenclature de Cahn, Ingold et Prelog peut encore être appliquée aux allènes, aux spiranes et à d'autres types de composés dissymétriques ne contenant pas d'atomes asymétriques. Etant basée sur des considérations topologiques, elle est d'une utilisation universelle et complètement univoque. Toutefois elle prête, elle aussi, le flanc à une critique insurmontable.

Le nom de la configuration (*R* ou *S*) est en effet lié au classement des substituants selon des règles purement formelles. Des composés semblables peuvent avoir des noms différents même s'ils possèdent des configurations qui, d'un point de vue intuitif, apparaissent égales; ou encore, on peut avoir, dans les

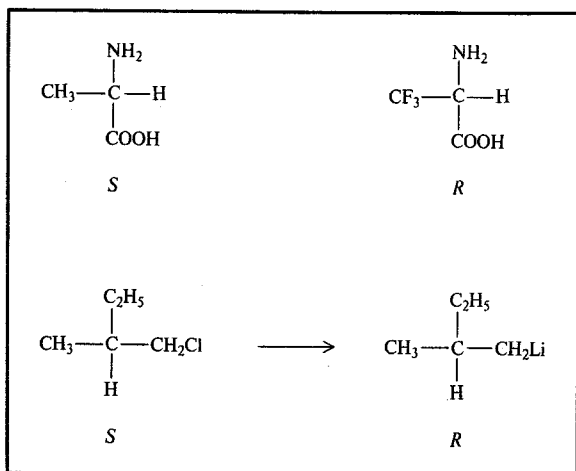


Fig. 126. — Les deux acides aminés représentés en haut, appartiennent à la même série stérique, mais leur nom est opposé en raison de la priorité différente des substituants. En bas : la réaction entre le chlorure d'iso-amyle (*S*) et le lithium ne modifie pas la configuration de l'atome asymétrique, mais le nouveau composé a une configuration *R*. En effet, l'ordre des substituants est le suivant :  $\text{CH}_2\text{Cl} > \text{C}_2\text{H}_5 > \text{CH}_2\text{Li} > \text{CH}_3 > \text{H}$ .

réactions de substitution, un changement de nom sans qu'il y ait une inversion de configuration et réciproquement (fig. 126). Malgré ces difficultés marginales, la nomenclature *RS* a le mérite d'avoir rendu la notation configurationnelle totalement univoque (par exemple l'acide tartrique dextrogyre est *R, R*) et elle permet de donner immédiatement le nom d'un stéréo-isomère quelconque indépendamment de toute référence à d'autres composés.

### III. — LES ÉLÉMENTS ET LES GROUPES DE SYMÉTRIE

Les éléments de symétrie, définis dans le texte à la page 84, peuvent être représentés par une notation symbolique qui permet d'en donner un exposé beaucoup plus clair. En nous limitant aux figures finies, nous désignerons par  $C_n$  les axes de rotation simples,  $n$  étant l'ordre de l'axe, par  $S_n$  les axes de rotation-réflexion ou axes impropres, par  $\sigma$  (ou  $S_1$ ) le plan de symétrie et par  $i$  (ou  $S_2$ ) le centre de symétrie. Les symboles  $\sigma_h$  et  $\sigma_v$  signifient que le plan de symétrie est horizontal ou vertical quand l'objet est placé de telle façon que son axe de rotation d'ordre le plus élevé (axe principal) soit vertical.

L'ensemble des opérations de symétrie que l'on peut effectuer sur un objet donné constitue un groupe de symétrie. Sans entrer dans le détail de la théorie des groupes, nous pouvons dire que chaque groupe est caractérisé par un type particulier de symétrie et que la connaissance du groupe auquel appartient un corps, entraîne immédiatement celle de toutes les propriétés de symétrie de ce corps. Nous représenterons les différents groupes à l'aide des notations de Schoenflies : pour plus de simplicité, seuls les éléments de symétrie de chaque groupe, au lieu de toutes les opérations possibles, seront donnés.

On dit qu'une structure moléculaire (ou une figure quelconque) appartient au groupe  $C_1$  si elle ne possède aucun élément de symétrie, à l'exception de l'axe de rotation d'ordre 1 :  $C_1 = C_1$ ; elle appartient au groupe  $C_n$  si elle possède un plan de symétrie  $C_s = \sigma$  (ou  $S_1$ ) et au groupe  $C_i$  si elle contient uniquement un centre d'inversion ou de symétrie  $C_i = i$  (ou  $S_2$ ).

A la différence de ceux-ci, d'autres groupes possèdent un axe de rotation et un seul, d'ordre supérieur à 1. Ce sont : le groupe  $S_n$  ( $n$  pair et supérieur à 2) avec un axe impropre d'ordre  $n$ ; le groupe  $C_n$  ( $n$  plus grand que 1) avec un axe de rotation simple d'ordre  $n$ ; le groupe  $C_{nv}$  qui a un axe de rotation d'ordre  $n$  et  $n$  plans de symétrie contenant l'axe de rotation ( $\sigma_v$ ); le groupe  $C_{nh}$  avec un axe de rotation d'ordre  $n$  et un plan de symétrie perpendiculaire à l'axe ( $\sigma_h$ ).

Un troisième type de groupe de symétrie, désigné par la lettre **D** (abréviation de dièdre), contient deux sortes d'axes de symétrie : un axe, dit principal, d'ordre  $n$  ( $C_n$ ) placé verticalement et  $n$  axes binaires perpendiculaires à cet axe. Les groupes  $D_n$  contiennent seulement des axes de symétrie ( $D_n = C_n + n C_2$ ); les groupes  $D_{nh}$  contiennent également un plan de symétrie horizontal ( $\sigma_h$ ) et  $n$  plans de symétrie verticaux ( $\sigma_v$ ); les groupes  $D_{nd}$  contiennent, au contraire, les axes et  $n$  plans de symétrie verticaux appelés  $\sigma_d$  (car ils ne contiennent pas les axes binaires :  $d$  étant mis pour diagonal). En augmentant le degré de symétrie, on obtient des groupes possédant plusieurs axes d'ordre supérieur à 2; parmi ceux qui intéressent le plus la stéréochimie, on peut citer : le groupe tétraédrique  $T_d$ , le groupe octaédrique  $O_h$  et enfin le groupe sphérique  $K_h$ . Ce dernier contient tous les éléments de symétrie possibles.

TABLEAU VIII - QUELQUES-UNS DES GROUPES DE SYMÉTRIE PARMI LES PLUS IMPORTANTS

GROUPES DISSYMMÉTRIQUES	
$C_1 = C_1$ (aucun élément)*	$C_1 =$ une main
$C_n = C_n$	$C_2 =$ une paire de ciseaux, un ressort
$D_n = C_n + nC_2$	$D_3 =$ une hélice à trois pales
GROUPES NON-DISSYMMÉTRIQUES	
$C_s = \sigma (S_1)$	$C_s =$ une cuillère
$C_i = i (S_2)$	$C_i =$ un projecteur photographique (en particulier le système : objet, lentille, image)
$S_n = S_n$ ( $n$ pair)	$S_n =$ une roue de bicyclette
$C_{nv} = C_n + n\sigma_v$	$C_{3v} =$ une pyramide
$C_{nh} = C_n + \sigma_h$	$C_{\infty v} =$ un cône
$D_{nh} = C_n + nC_2 + \sigma_h + n\sigma_v$	$C_{2h} =$ les lettres N, S, Z
	$D_{3h} =$ un crayon neuf (non taillé)
$D_{nd} = C_n + nC_2 + n\sigma_d$	$D_{\infty h} =$ un cylindre
$T_d = 4C_3 + 3C_2 + 6\sigma$	$D_{2d} =$ une balle de tennis
$O_h = 3C_4 + 4C_3 + 6C_2 + 9\sigma$	$T_d =$ un tétraèdre
$K_h =$ tous les éléments possibles	$O_h =$ un cube
	$K_h =$ une sphère

\*Plus exactement, ce groupe devrait être appelé asymétrique

En ce qui concerne l'existence des composés énantiomorphes (voir page 90), il est opportun de diviser les groupes de symétrie en deux classes suivant qu'ils possèdent ou non une symétrie réflexive. La discrimination entre ces deux classes est faite sur la présence ou l'absence d'axes de rotation impropre de tout ordre ( $S_n$  et en particulier  $\sigma$  et  $i$ , respectivement plan et centre de symétrie). Dans le tableau VIII, nous avons donné la liste des groupes les plus fréquents, les éléments de symétrie qui les caractérisent et quelques exemples étrangers à la chimie, choisis parmi les objets habituels.

Au contraire, dans les figures des pages 89 à 92 de ce livre, nous avons représenté des structures moléculaires appartenant à des groupes de symétrie variés.

## Bibliographie essentielle

Nous conseillons au lecteur qui désirerait approfondir ses propres connaissances sur la stéréochimie, de lire les ouvrages suivants :

Ernest L. ELIEL, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, New York, Mc Graw-Hill (1962);

Ernest L. ELIEL, Norman L. ALLINGER, Stephen J. ANGYAL, George A. MORRISON, *Conformational Analysis*, New York, Interscience (1965);

Michael HANACK, *Conformation Theory*, New York, Academic Press (1965);

Kurt MISLOW, *Introduction to Stereochemistry*, New York, Benjamin (1966).

Les recueils de monographies qui suivent sont entièrement dédiés aux problèmes stéréochimiques :

*Progress in Stereochemistry* (vol. I, II et III), Londres, Butterworth (1954 et suiv.);

*Topics in Stereochemistry* (vol. I et II), New York, Interscience (1967 et suiv.).

## Index Analytique des Matières

- Acide chlorosuccinique, 113  
— lactique, 15, 17, 95  
— nitrique, 51  
—s nucléiques, 155  
— tartrique, 10, 16, 17, 26, 96, 97, 213  
— mésotartrique, 11, 16, 17, 96, 98  
— trihydroxyglutarique, isomères, 100  
Activité optique, 9, 10, 11, 82, 89-93, 100, 114  
Adamantane, 178, 179  
Addition *cis*, 118-119  
— réactions d', 104, 105, 120  
— *trans*, 118-120  
Adénine, 169, 174  
ADN (acide désoxyribonucléique), 167-175  
ADP (adénosine-diphosphate), 187  
Alcool *sec*-butylique, conformation, 99  
Aldéhyde glycérique, 20, 115  
Allènes, 102  
Amidon, 156, 157, 159  
Amino-acides naturels, 161, 162  
Ammoniac, structure de l', 44  
Amylose, 156, 159  
Analgésiques, 186  
Analyse configurationnelle, 143  
— conformationnelle, 64-69  
Angström, 131  
Anomères, 156  
Antipodes optiques, 15  
ARAGO, D.F.J., 7  
Asymétrie, 93, 197  
— des organismes vivants, 12  
— potentielle, v. Prochiralité  
Atome pseudo-asymétrique, 101  
— tétraédrique, 213  
ATP (adénosine-triphosphate), 127, 128, 187  
Avogadro, nombre d', 131  
Axe de rotation ou de symétrie, 84, 220  
— hélicoïdal, 141  
—s impropres, 87, 220, 221  
Axiale, position, 75  
Azote tétravalent, 199
- BAEKELAND, L., 132  
BAEYER, théorie de, 21, 22, 24, 75  
Bakélite, 132  
Barrière de potentiel, 67, 68, 70, 109  
BARTON, D., 77, 79  
Bases dans les acides nucléiques, 168, 169, 170  
Bâtonnets, 191  
Benzène, 51, 52, 59, 61, 62  
Benzofuranne, polymérisation asymétrique, 204, 205  
Béryllium, chlorure, 49, 53  
BERZELIUS, 56  
BIJVOET, J. M., 20, 25, 215  
BIOT, J. B., 7  
BOHR, N., 29  
— atome de, 28-32, 34, 35  
Bore, trifluorure, 44, 49  
Bornéol, 60  
*iso*-Bornéol, 60  
*Bremsstrahlung*, 199  
Buna, 135, 137  
Butadiène, 135, 138, 144  
Butane, 69, 72, 95, 96  
BUTLEROW, A., 213
- CAHN-INGOLD-PRELOG, nomenclature, 215, 216, 217  
Camphre, structure, 60  
CANNIZARO, S., 212, 213  
Caoutchouc GRS, 135  
— naturel, 132, 146  
Carbohydrates, 155  
Carbone asymétrique, 16, 83, 95, 99, 100  
— tétraédrique, 12, 14, 63, 212-214  
Caroténoïdes, 193  
CAROTHERS, W., 134  
Catalase, 187  
Catalyseur asymétrique, 204  
—s organométalliques, 136-139  
Cellobiose, 156, 157  
Cellulose, 156-157, 196  
Chaînes polypeptidiques, 163, 164  
Champ des ligands, théorie, 45  
Chiralité, 25, 90  
Chloramphénicol, 183, 184  
Chlorure de polyvinyle, 135  
— de vinyle, 105, 135  
Cholestane, 78, 79  
Chromatographie, 25  
Chymotrypsine, 189  
Code de la synthèse des protéines, 172-175  
Coefficients stœchiométriques, 111  
Coenzymes, 187, 188  
Composés cycliques, 21-22, 58, 59, 73-77  
Condensation, 135-136  
Cônes, 191, 193  
Configuration D et L, 20  
— électronique des éléments, 39-41  
— R et S, 215-219  
— stérique relative, 20  
Conformation, 67  
—s éclipsées, 67  
—s décalées, 67  
Conformères, 67  
Contrôle cinétique, 121-124  
— thermodynamique, 121-124  
Coordonnées atomiques, 60  
Copolymérisation, 135  
Coprostone, 78, 79  
CRICK, F. C., 160, 170  
Cristaux énantiomorphes, 8  
— mixtes, 181  
— moléculaires, fusion, 177  
CURIE, P., 197  
— principe de, 124, 125  
Cyclodextrine, 159  
Cyclohexane, 21, 22, 59, 73-77  
Cytosine, 169, 174
- DE BROGLIE L., 32  
*cis*-Décaine (ou décahydronaphtalène), 22-24  
*trans*-Décaine (ou décahydronaphtalène), 22-24  
Délocalisation des électrons, 50-52  
DÉMOCRITE, 27  
Densité électronique, 35, 46, 49  
Désoxyribose, 18, 168  
Dextrose, v. Glucose  
Diagrammes de fibre, 140-141  
Diastéréo-isomères, 17, 156  
— isomérisation, 11, 64, 182  
DIELS-ALDER, réaction de, 123  
Dichlorobenzène, 61, 62

LES PRINCIPES  
DE LA CHIMIE INDUSTRIELLE

Volume I

- Diffraction des électrons, 25  
 — rayons X, 25, 61  
 Diméthylcyclohexane, 62-64, 76, 77  
 Diphényle, 59  
 Dispersion anormale des rayons X, 25  
 Dissymétrie moléculaire, 99  
 — réflexive, v. *Énantiomorphisme*  
 Doublet partagé, 47  
 —s livres, 45
- Élastomères, 152, 153, 180  
 Éléments de transition, 28, 31, 41  
 Électronégativité, 28, 50  
 Ellipticité, 199  
 Émulsine, 190  
 Énantiomorphisme, 200  
 Énergie, barrières d', 109  
 — de conformation, 69-73  
 — libre, v. *GIBBS*, énergie de  
 — de torsion, v. *PRITZER*, énergie de
- Enthalpie, 108, 177  
 Entropie, 108, 177  
 Épimérisation, 125  
 Époxydes, 118  
 Équatoriale, position, 75  
 Équation de Schrödinger, 34, 45  
 Équations de Maxwell, 32  
 Équilibre chimique, 107  
 Éthane, 57, 67, 68, 94  
 Éthylène, 21, 134, 135, 137
- Faces hémihédriques, 8, 82  
 Fibres textiles, 132  
 Figures de CHLADNI, 34, 36  
 FISCHER, E., 17, 19, 20, 24-26  
 — projections de, 16, 19, 20, 96, 100, 217, 218  
 Formes limites de résonance, 51, 52  
 Formules de structure des composés organiques, 13  
 Force de liaison, 47  
 FRESNEL, A. J., 7  
 Furanne, 59  
 Fusion des antipodes optiques, 181  
 — composés énantiomorphes, 181  
 — température de, 177, 178, 181
- Gaz rares (ou nobles), 30, 42, 47, 55  
 — théorie cinétique, 109  
 Géométrie des molécules, 53  
 GIBBS, énergie de, 108  
 Globine, 165  
 Glycérine, 127, 128  
 Glycine, 161, 165  
 Glucopyranose, 19, 20, 21, 80  
 Glucose, 18, 19, 20, 80, 156, 157  
 Groupements prosthétiques, 167  
 Guanine, 169, 174  
 Gutta-percha, 146
- HASSEL O., 75  
 HAVINGA, E., 199, 200  
 $\alpha$ -Hélice, 160, 163, 164, 165  
 Hélicène, 102  
 Hème, 165, 166  
 Hémoglobine, structure, 165, 166  
 HOFMANN, dégradation d', 120  
 Homopolymères, 152
- HÜCKEL, W., 24, 75  
 Hybridation *sp*, 49  
 Hybride de résonance, 51  
 Hydrocarbures cycliques, 21, 22  
 — saturés non cycliques, 57  
 Hydrogène, molécule d', 46, 47  
 — sulfuré, molécule d', 47  
 Hydroxylation, 118, 119
- Indice de réfraction, 24  
 INGOLD, C., 113, 114  
 Insuline, 162  
 Inversion, 87, 113, 116  
 — centre d', v. *Symétrie*, centre de
- Isomères, 58  
 — configurationnels, 100  
 Isomérisation, 57-59  
 — atropique, 101-103  
 — *cis-trans*, 63  
 — conformationnelle, 214  
 — des diphényles substitués, 16  
 Isomérisation, réactions d', 105  
 — stérique partielle, v. *Épimérisation*
- KÉKULÉ, A., 12, 52  
 KENDREW, J., 165  
 KUHN, W., 198
- Lanthanides, 28, 31, 42  
 LAVOISIER, lois de, 106  
 LE BEL, J. A., 15  
 LEE, T. D., 84, 199  
 LEUCIPPE, 27  
 LEWIS, G. N., 43, 51  
 — LANGMUIR, théorie de, 42, 44, 45  
 Liaison covalente, 43, 44  
 — dative, 44  
 — double, 45, 116  
 — ionique, 42  
 — simple, 45  
 —s par pont hydrogène, 158, 163, 164  
 —  $\pi$ , 49, 50, 117  
 —  $\sigma$ , 46, 49, 117
- Liens de valence, méthode des, 45, 53  
 Lumière polarisée, 9, 197, 198  
 — théories ondulatoire et corpusculaire, 32
- Macromolécules, v. *Polymères*  
 — naturelles, 132  
 — synthétiques, 132
- Maltase, 189  
 Maltose, 156, 157  
 MALUS, E. L., 7  
 MARCKWALD, W., 126  
 MARK, H., 134  
 Masse atomique, 28  
 — moléculaire, 131  
 Matières plastiques, 101, 132  
 MCCASLAND, G. E., 93  
 MCKENZIE, K. R., 126  
 Mécanique ondulatoire, 33  
 Médicaments, action des, 182-186  
 Mélange eutectique, 182  
 MENDELEEV, D., 28, 39, 55  
 Méraclon, 139, 153, 180  
 Méthane, 49, 57  
 Méthylcyclohexane, 74, 76  
 Minimums d'énergie, 67, 70

- MISLOW, K., 99  
 MIZUSHIMA, S. I., 67  
 Modèle électrostatique, 45, 53  
 Modèles moléculaires, 66-68  
 MOHR, E., 23  
 Molécules asymétriques, 89  
 — dissymétriques, 90  
 — non rigides, 93-101  
 — prochirales, 129, 147  
 Monomères, 131, 135  
 Mopfean, 139  
 Moplen, 139  
 MOSELEY, H. G. J., 29  
 MOUSSEON, M., 77  
 MULLIKEN, R. S., 46, 52  
 Mutarotation, 21
- NAD (Nicotinamide-adénine-dinucléotide), 187  
 Naptaline, 59  
 Niveaux énergétiques des orbitales, 38, 39  
 Nombres quantiques, 34-38  
 Nomenclature RS, v. *CAHN-INGOLD-PRELOG*, nomenclature  
 Noyau, 29  
 Numéro atomique, 28  
 Nylon, 134, 136, 153, 180
- iso*-Octane, 72  
 Oligomères, 159  
 Orbitale d'antiliason, 47  
 — de liaison, 47  
 —s atomiques, 34-39, 42, 46, 47  
 — hybrides, 48, 49, 53, 54  
 — moléculaires, 46, 47, 49, 52
- PASTEUR, L., 7, 11, 24, 82, 97, 128, 189, 213  
 PATERNO, E., 14, 15, 212-214  
 PAULING, L., 46, 51, 52, 163, 164  
 Penicillium glaucum, 11  
 Pentadiène, polymérisation asymétrique du, 208  
 Pepsine, 189  
 Perhydrotriphenylène, 206-208  
 Période de répétition, 140  
 PERUTZ, M. F., 160, 165, 167  
 Phosphore, pentachlorure de, 53, 54  
 Photons, 35  
 Photosynthèse chlorophyllienne, 18, 155  
 Phototropisme, 193  
 PITZER, K. S., 76  
 — énergie de, 71, 72  
 PLANCK, M., 29  
 — constante de, 29  
 Plexiglas, 134  
 Polarimètre, 9  
 Polarisation circulaire, 199  
 — plan de, 9  
 Polyaddition, processus de, 135  
 Polybutadiène, 135, 144-146  
 Polycondensation, 135, 136  
 Polyéthylène, 135, 136, 137, 139, 141, 152, 206  
 Polymères, 101, 131, 132  
 — amorphes, 151, 152  
 — à stéréoséquences, 149  
 — atactiques, 149  
 — cristallins, 151  
 — di-isotactiques, 146
- Polymères, fusion des, 152  
 — isotactiques, 139-144, 163  
 — naturels, 155  
 — optiquement actifs, 153  
 — pontés, 180  
 — propriétés mécaniques, 149-154  
 — résistant aux températures élevées, 180  
 — syndiotactiques, 139-144  
 — thermoplastiques, 153  
 Polymérisation, 132, 135, 147  
 — asymétrique, 204, 206  
 —s stéréospécifiques, 144-149, 203  
 Polypeptides, hélice, 163  
 Polypropylène, 139-142, 153, 180  
 — isotactique, 138, 203  
 — syndiotactique, 143, 203  
 Polysaccharides, 156-160  
 Polystyrène, 134, 135, 144  
 Principe de la libre rotation autour des liaisons  
 simples, 17  
 — d'exclusion de PAULI, 36, 47  
 — d'indétermination d'HEISENBERG, 34, 36  
 — de parité, 84  
 — du moindre changement de structure, 111  
 Prisme de NICOL, 7, 8  
 Processus autocatalytique asymétrique, 204  
 Prochiralité, 128, 130, 149, 191  
 Proline, 161, 165  
 Protéines, 155, 160-167  
 Proton, 29  
 Puriques, bases, 169  
 P.V.C., 105  
 Pyrimidiques, bases, 169
- Quanta, 29, 32  
 Quantomécanique, théorie, 33, 34, 36, 45, 55  
 Quartz, 8, 9, 201
- Racémique, 115, 181, 182  
 Racémisation, 113, 114, 116  
 Réactions, mécanisme des, 108-111  
 — vitesse des, 108-111, 114  
 — *borderline*, 116  
 — chimiques, 104-108  
 — énergie des, 106-108  
 — d'addition, 117, 120  
 — d'élimination, 105  
 — de substitution, 113-116  
 — enzymatiques, 128, 186  
 — stéréospécifiques, 116-121  
 Réflexion, 84, 85, 87  
 Règle de l'octet, 44, 51, 55  
 Résonance, 45, 50, 51, 52  
 — magnétique nucléaire, 25  
 Rétention de configuration, 112, 114.  
 Rétinène, 192, 193  
 Rhodopsine, 191-193  
 Ribose, 18, 168  
 Rotation, 84, 85, 87  
 — axes de, 85, 220  
 — axes impropres de, v. *Axes impropres*
- Saccharose, 18  
 SACHSE, H., 23, 74  
 — théorie de, 22, 23, 75  
 SCHOENFLIES, A., 88

- SCHOENFLIES, nomenclature de, 88, 89, 93, 220  
 SCHRÖDINGER, E., 33  
 Scotopsine, 192, 193  
 Sodium, chlorure de, 43  
 Soufre, hexafluorure de, 54, 55  
 Spectrographie de masse, 25  
 — infrarouge, 25  
 Spiranes, 102  
 STAUDINGER H., 132, 133  
 Stéréochimie classique, 16-17, 24-26  
 — dynamique, 104  
 — macromoléculaire, 137  
 — moderne, 24-26  
 — structurale, 104  
 Stéréo-isomères optiques, comportement pharmaco-  
 dynamique, 184  
 — nomenclature, 215  
 — propriétés, 182  
 Stéréo-isomérisation, 60-64  
 — phénomènes de, 203  
 — des allènes, 16  
 — optique, 64  
 Stéréospécificité d'une réaction, 122  
 Stéroïdes, conformation, 77-79  
 Stœchiométrie, 106  
 Substitution, 104-105  
 Symétrie, 82-84, 197  
 — axe de, 84  
 — centre de, 87, 220, 221  
 — éléments de, 84-88, 220-221  
 — groupes de, 89-92, 220-221  
 — opérations de, 84, 85  
 — plans de, 84, 86, 87, 88, 203, 220, 221  
 — de translation, 86  
 — moléculaire, 89-93  
 Synthèse asymétrique, 124-130  
 — autocatalytique, 202  
 — protéique, 167  
 — des protéines, code, 172, 175  
 Système périodique des éléments, 28-32, 36-42  
 Téflon, 81  
 Terres rares, v. Lanthanides  
 Théorie des trois points, 184, 185, 186  
 Thymine, 169, 174  
 Titane, atomes de, 148, 149  
 TPP (thiamine-pyrophosphate), 187  
 Translation, 86  
 Transposition, 104, 105  
 — réactions de, v. Isomérisation, ré-  
 actions de  
 Uracile, 174  
 Urée, 56  
 Valence, 27, 42-45  
 VAN DER WAALS, forces de, 71, 73, 177, 178  
 — rayons de, 66  
 VAN'T HOFF, J., 7, 14, 16, 17, 24, 82, 83, 213, 214  
 Vision, processus chimique de la, 191-194  
 VON AUWERS, K., 77  
 VON BAAYER, A., 21  
 Vulcanisation, 153  
 WALD, G., 193, 201  
 WALDEN, P., 112  
 — inversion de, 112, 113  
 WATSON, J. D., 160, 169  
 WESTHEIMER, F. H., 189  
 WILKINS, M. H. F., 170  
 WOELHLER, F., 56  
 Xénon, hexafluoroplatinate, 54  
 — tétrafluorure, 55  
 YANG, C. N., 84, 199  
 ZIEGLER, K., 137, 138

## Table des Matières

AVANT-PROPOS .....	5
1. — LA STÉRÉOCHIMIE DE PASTEUR A NOS JOURS.....	7
Pasteur et le dédoublement de l'acide tartrique (10); L'atome de carbone tétraédrique (12); Les fondements de la stéréochimie classique (16); La structure des sucres (18); Les deux théories opposées des composés cycliques (21); Stéréochimie classique et moderne (24).	
2. — ATOMES ET MOLÉCULES.....	27
Du système périodique des éléments à l'atome de Bohr (28); L'électron : onde ou particule (32); Les orbitales et la classification des éléments (36); La valence chimique : phénomène électronique (42); L'interprétation quantomécanique (45); La délocalisation des électrons et la résonance (50); La géométrie des molécules (53).	
3. — LA FORME DES MOLÉCULES.....	56
L'isomérisation ou la multiplicité des structures (57); Les divers types de stéréo-isomérisation (60); L'analyse conformationnelle (64); Calcul de l'énergie de conformation et forme des molécules plus complexes (69); Le cyclohexane et les composés cycliques (73); La conformation des produits naturels (77).	
4. — LA SYMÉTRIE MOLÉCULAIRE.....	81
Qu'est-ce que la symétrie? (82); Les éléments et les opérations de symétrie (84); La symétrie moléculaire et l'activité optique (88); Comment examiner les molécules non rigides? (91); L'isomérisation non localisée (101).	
5. — QUELQUES ASPECTS DE LA DYNAMIQUE DES RÉACTIONS.....	104
La force motrice des réactions chimiques (106); Vitesses et mécanismes des réactions (108); Comment se modifient les molécules? (111); Les réactions stéréospécifiques (116); Contrôle cinétique et contrôle thermodynamique (121); Les synthèses asymétriques (124).	
6. — LA STÉRÉOCHIMIE MACROMOLÉCULAIRE.....	131
Les polymères synthétiques (132); Les catalyseurs organométalliques (136); Deux nouveaux adjectifs : isotactique et syndiotactique (139); Les polymérisations stéréospécifiques (144); Les propriétés mécaniques des polymères (149).	
7. — LES MACROMOLÉCULES BIOLOGIQUES.....	155
Les polysaccharides (156); La structure des protéines (160); Les protéines globulaires (165); La double hélice de l'A.D.N. (167); La duplication de l'A.D.N. et le code de la synthèse des protéines (172).	
8. — STRUCTURE ET COMPORTEMENT DES COMPOSÉS CHIMIQUES.....	176
La fusion des cristaux moléculaires (177); L'action des médicaments (182); Les réactions enzymatiques (186); Le processus chimique de la vision (191).	
9. — L'ORIGINE DE L'ACTIVITÉ OPTIQUE.....	195
Les hypothèses non biologiques (197); Les hypothèses biologiques (201); Quelques vérifications expérimentales (202).	

APPENDICES.....	211
I. — Emmanuel Paterno et la théorie de l'atome de carbone tétraédrique.....	212
II. — La nomenclature des stéréo-isomères optiques.....	215
III. — Les éléments et les groupes de symétrie.....	220
BIBLIOGRAPHIE.....	222
INDEX ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES.....	223

MASSON et c<sup>ie</sup>, Éditeurs  
120, boulevard Saint-Germain, Paris VI<sup>e</sup>  
Dépôt légal 1<sup>er</sup> trimestre 1971  
MARCA REGISTRADA  
Imprimé en France par I.C.D.N.  
Dépôt légal n° 9499