

L'état solide organique

# **l'actualité chimique**

Octobre 1984

**Récepteurs biologiques et molécules actives  
Fractionnement isotopique spécifique  
de H<sub>2</sub> et contrôle analytique**

Quelles disciplines scientifiques n'évoluent pas ?  
**Aucune, et la chimie n'échappe pas à la règle.**

Chercheurs scientifiques et spécialistes de la documentation en chimie, cette information sélective vous la trouverez, chaque mois, dans les trois éditions du

# JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH

- Les synopses pour le signalement.
- Les micro-impressions et microfiches pour la publication, *in extenso*, des mémoires.

SYNOPSES 1979 Issue 12 (December)

Pour la France et les Pays francophones conditions d'abonnement sur demande auprès de la

**SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE**  
250, rue Saint Jacques  
75005 PARIS (Tél. 325.20.78)

# l'actualité chimique

## Directeur de la publication

**Jacques Metzger**  
Vice-Président de la S.F.C.

## Comité de rédaction

**Président : Marcel Bohy**

**Pierre Fillet**  
Secrétaire général de la S.F.C.

**Robert Guillet**  
Délégué général de la S.C.I.

**Marc Chérest**  
Délégué aux publications (S.F.C.)

**Paul Arnaud**  
Université Grenoble 1

**Roland Audebert**  
E.S.P.C.I. (Paris)

**Jean-Pierre Billon**  
Rhône-Poulenc (Vitry-sur-Seine)

**Alain Derôme**  
Union des Industries Chimiques (Paris)

**Roland Gauguin**

**Jean-Paul Guetté**  
C.N.A.M. (Paris)

**Pierre Leprince**  
I.F.P. (Rueil-Malmaison)

**Georges Maire,**

**Robert Mas**  
Administrateur S.C.I.

**André Picot**  
I.C.S.N. (Gif-sur-Yvette)

**Clément Troyanowsky**  
E.S.P.C.I.

**Roger Viovy**  
E.N.S. (Saint-Cloud)

## Rédacteurs en chef

**Lucien Ducret (S.F.C.)**  
**Thérèse Chaudron (S.C.I.)**

## Rédaction

**Secrétaire : Mme de Stœcklin**  
**Rédactrice : Maryse Damiens**  
250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris  
Tél. : 325.20.78

## Publicité

**Chef de publicité : G. Perreau**  
250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris  
Tél. : 325.20.78

## Abonnements 1984

(10 numéros)  
**Membres de la S.F.C. et de la S.C.I.**  
Les Membres des deux Sociétés bénéficient d'un prix d'abonnement préférentiel de 340 F (T.T.C.) à cette revue.

**Non-membres**  
France . . . . . } 541 F (T.T.C.)  
Europe, Afrique du Nord . . . . . }  
Autres pays (envoi par avion) . . . . . 650 F  
**Chèques au nom de la S.F.C., C.C.P.**  
**7078-60 U Paris**

## Changement d'adresse

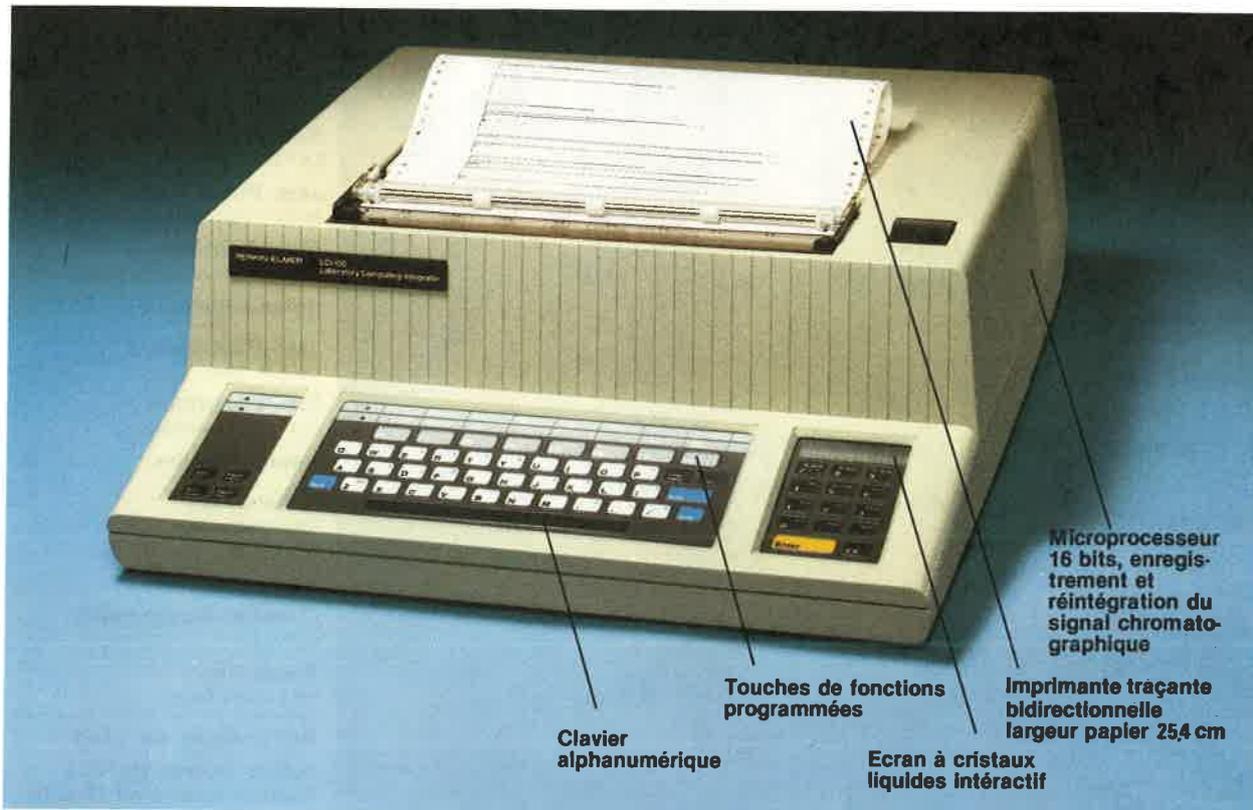
Joindre la somme de 10 F

## Prix du numéro 70 F

En vente uniquement aux Sièges de la S.F.C. et de la S.C.I.



# LCI-100 : performances toujours plus prix encore moins



Réintégration et nouvel enregistrement sans réinjection de l'échantillon lors de la mise au point d'une méthode. Optimisation directe des paramètres de calcul sans essais préalables. Calcul % de surfaces, normalisation, étalonnage interne et externe. Rapport de calcul résumé. Mémoire vive de 128 kilo-octets permettant de conserver plusieurs méthodes et fichiers de résultats.

L'intégrateur calculateur modèle LCI-100 de PERKIN-ELMER travaille pour vous 24 heures sur 24. L'intégrateur monocanal est conçu pour l'acquisition du signal à grande vitesse. Méthode préprogrammée

pour acquisition immédiate.

Facilité d'utilisation du clavier alphanumérique et des touches fonctions programmées sans codes mnémotechniques obscurs. Votre guide : l'écran interactif à cristaux liquides pour la mise au point des méthodes et la modification des paramètres. Papier imprimante : largeur de 25,4 cm permettant d'obtenir un chromatogramme lisible.

Quoi de plus ? Hauteur ou surface de pic au choix. Vitesse d'acquisition (100 points/sec.) adaptée spécialement à la chromatographie gazeuse capillaire et à la H.P.L.C. grande vitesse.

Un prix... Vite, contactez votre représentant PERKIN-ELMER

pour en savoir encore plus sur le fabuleux modèle LCI-100.

**N.B. : disponible sur stock.**

## PERKIN-ELMER

DIVISION INSTRUMENTS  
1, rue Franklin - B.P. 67 - Parc d'Activités de Bois d'Arcy - 78391 BOIS D'ARCY CEDEX - Tél (3) 460.61.62 - Télex 697 818

### AGENCES

**Lyon** : 7, rue des Moulins - Z.I. «La Mouche» 69230 SAINT-GENIS-LAVAL  
Tél (7) 850.20.82 - Télex 330 551  
**Nancy** : 20, rue Colonel Moll - 54520 NANCY LAXOU - Tél (8) 327.22.63/327.25.08  
Télex 850 713  
**Toulouse** : 34, boulevard Lascrosses - 31000 TOULOUSE - Tél (61) 23.40.45 - Télex 520 753

### ANTENNES

**Aix** : Tél (42) 24.05.72  
**Bordeaux** : Tél (56) 34.17.70  
**Lille** : Tél (28) 41.16.22  
**Rouen** : Tél (32) 35.71.62  
**Strasbourg** : Tél (88) 64.01.63  
**Tours** : Tél (47) 95.16.41

# PERKIN-ELMER

Faisons le point	7	La chimie de l'état solide organique : domaine frontière et ses perspectives par R. Lamartine, R. Perrin et J. Vicens
La chimie et la vie	17	• Récepteurs biologiques et recherche de molécules actives : exemple des récepteurs des benzodiazépines par D. Bidet et J.-C. Gagnault
	31	• Le fractionnement isotopique spécifique de l'hydrogène dans les composés naturels : une méthode de contrôle de la chaptalisation des vins par G. J. Martin et M. L. Martin
En résumé	42	Catalyse de la réaction de Diels et Alder par Pierre Laszlo et Jean Lucchetti
Industrie	45	La méthode Simplex et ses dérivées par Catherine Porte, William Debreuille et Alain Delacroix
Enseignement	55	• Le micro-ordinateur dans l'enseignement de la chimie : deux réalisations en EAO et TP informatisés par K. Chhor et C. Pommier • Chimie et études médicales par D. Davous, M. Gomel, J. Thibault et A. Vasseur • Pour la diffusion des didacticiels • Recommandations de la 7 <sup>e</sup> Conférence internationale sur l'enseignement de la chimie dans le domaine de l'enseignement par ordinateur
Appareils et produits	66	
Communiqués	71	
Sécurité	75	Note n° 6. Isolants thermiques en laboratoire : amiante et produits de remplacements par H. Pezerat et P. Grenouillet
Informations	79	Déchets toxiques : analyse des problèmes et propositions par une Commission du Sénat
La page du CNRS	83	

---

FFC		
GAMS	85	• Réunion du Groupe régional GAMS-Est, les 27 et 28 novembre 1984, à Strasbourg • Réunion commune des Commissions « Chromatographie » et « Spectrométrie de masse », les 11 et 12 décembre 1984, à Paris • Réunion de la Commission « Instrumentation et méthodes nucléaires d'analyse », le lundi 3 décembre 1984, à Paris
Société des Hautes Températures	86	Journée scientifique du 13 décembre 1984, à Paris
Société Française de Chimie	86	• Division Chimie physique : 40 <sup>e</sup> Réunion internationale de Chimie physique, 16-20 septembre 1985, à Strasbourg • Division Chimie de coordination : Conférences du Pr F. H. Köhler, le mardi 9 octobre 1984 à Châtenay-Malabry et le jeudi 11 octobre 1984 à Paris • Division Chimie organique : Compte rendu des Journées de Palaiseau 1984 • Publications de SFC 84
Société de Chimie Industrielle	90	• Livres reçus • Sommaire de la revue Analisis



## Spectrophotomètre à double faisceau pour FF 47 000.-

Avec le nouveau DMS 70, Varian vous offre la possibilité de choisir, parmi la gamme complète des spectrophotomètres Varian, des instruments au meilleur rapport qualité/prix.

Le nouveau DMS 70 présente les mêmes qualités optiques que tous les autres spectrophotomètres Varian, cependant pour un prix inférieur à tout autre appareil comparable sur le marché. Il a été conçu pour le laboratoire qui nécessite des mesures précises, en routine, à longueur d'onde fixe, mais aussi occasionnellement pour des balayages de spectres, ceci pour un prix très modeste.

### Les caractéristiques principales comprennent:

- double faisceau pour assurer une meilleure stabilité,
- réseau holographique pour minimiser la lumière parasite,

- optique protégée contre la corrosion,
- optique scellée pour des performances maintenues dans le temps,
- tableau de bord fonctionnel pour la simplicité d'utilisation,
- possibilité de couplage à un ordinateur.

### Parmi la grande variété d'accessoires, citons:

- sélecteur de cuve programmable pour les études cinétiques,
- dispositif de prélèvement pour traiter de nombreux échantillons,
- multi échantillonneur automatique,
- scanneur de gel, un accessoire de fluorescence et de réflexion, etc.

Pour de plus amples informations sur le DMS 70, contactez-nous dès maintenant.

### L'automation intelligente de Varian



# varian

Varian S.A. / Quartier de Courtabœuf / B.P. 12  
F-91941 Les Ulis Cedex / Tél. (6) 907 78 26

Varian S.A. / N.V.  
Av. Charles-Quint 545 / Keizer Karellaan 545  
B-1080 Bruxelles / Brussel / Tél. (02) 466 20 00

Varian International AG / 71, av. Bois-de-la-Chapelle  
CH-1213 Genève / Tel. (022) 93 10 46

R. Lamartine <sup>1</sup>  
 R. Perrin <sup>1</sup>  
 J. Vicens <sup>1</sup>

## La chimie de l'état solide organique : domaine frontière et ses perspectives \*



R. Lamartine



R. Perrin



J. Vicens

### Introduction

Les développements de « la chimie de l'état solide organique » résultent essentiellement de la rencontre de cristallographes et de chimistes. D'ailleurs cette chimie est née à l'Institut Weizmann en Israël ou un même homme, G.M.J. Schmidt (1), avait les compétences d'un cristallographe et d'un chimiste organicien puisqu'il avait travaillé, en particulier, en Angleterre à Oxford dans le laboratoire de D.C. Hodgkin, elle-même cristallographe et prix Nobel de chimie.

Dans le but de situer le domaine propre à la chimie de l'état solide organique, nous avons tenté de donner une représentation graphique des différents domaines de recherche concernant la chimie. Naturellement cette représentation n'est que provisoire; par nature elle doit évoluer comme la recherche elle-même qui, on doit le noter, est souvent prometteuse dans les domaines frontières entre plusieurs disciplines.

La chimie de l'état solide organique que nous voulons situer apparaît essentiellement à l'intersection des domaines relatifs à la chimie physique et à la chimie organique. Naturellement d'autres domaines peuvent être concernés, en particulier le domaine frontière entre la chimie organique et la chimie macromoléculaire. Enfin, la chimie de l'état solide organique étant essentiellement l'étude de milieux cristallisés, donc très organisés, doit pouvoir intervenir dans le domaine de la biochimie où la compréhension des phénomènes est liée à la connaissance de la structure des systèmes. Enfin, il ne faut pas oublier le domaine très important que constitue la cristallographie et qui est plutôt rattaché à la physique.

On peut s'étonner que la chimie de l'état solide organique soit encore peu développée comparativement à la chimie du solide minéral qui a fait l'objet, depuis longtemps, d'études approfondies. Cette situation s'explique peut-être par le fait que la plupart des substances organiques ont, par rapport aux produits minéraux, des points de fusion relativement bas et des tensions de vapeur relativement élevées, le terme organique étant plutôt synonyme de déliquescence ou fluide alors que minéral fait plutôt penser à l'état solide. Par ailleurs, la connaissance de l'arrangement cristallin est beaucoup plus avancé en chimie minérale qu'en chimie organique; la structure cristalline du chlorure de sodium a été connue bien avant celle du benzène. De plus, les arrangements cristallins des produits minéraux sont souvent prévisibles et explicables; il n'en est pas de même pour les produits organiques.

Un certain nombre d'articles de base (2 à 13) ont été publiés et rendent compte des principaux résultats obtenus dans le domaine de la chimie de l'état solide organique. Nous montrerons à l'aide d'exemples ce que l'on peut attendre de ce domaine d'études, les avantages que l'on peut en retirer, notamment à la lumière des derniers travaux publiés.

Nous ne traiterons pas la partie de cette chimie qui concerne l'élaboration des cristaux moléculaires organiques en vue de leur application en physique. Nous citerons simplement ici les possibilités importantes de développements d'applications de ces matériaux (14) en tant que semi-conducteurs, conducteurs, supraconducteurs (5, 6, 7) et ferroélectriques (18, 19). Nous rappellerons aussi les possibilités d'utilisation des matériaux organiques en optique non linéaire (20).

<sup>1</sup> Université Claude Bernard, Lyon I, Laboratoire de chimie industrielle (associé au C.N.R.S. ERA 600).  
 43, boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex.

Nous développerons plus particulièrement tout ce qui concerne les problèmes chimiques que l'on peut mieux tenter de résoudre en privilégiant les réactifs organiques cristallisés.

## 1. Le solide organique est-il réactif ?

La première question qui se pose est de savoir si l'état solide organique est réactif. La réponse est oui. La littérature décrit un nombre important de réactions qui mettent en jeu des phases organiques cristallisées et réactives. Certaines réactions ont été effectuées à l'état solide en raison d'impératifs précis et notamment de problèmes de solubilité. L'exemple le plus ancien d'une réaction effectuée à l'état solide est la réaction de Kolbe et Schmitt (21, 22), figure 1. Cette réaction conduit aux acides phénols dont l'un, l'acide ortho-hydroxybenzoïque est le produit intermédiaire obtenu au stade industriel permettant de produire l'aspirine. Plus récemment, diverses réactions de la chimie organique ont été citées comme faisant intervenir une phase solide. Il s'agit des réactions de Diels-Alder (23, 24), des isomérisations *cis-trans* d'oléfines (25) des réarrangements de Wittig (26), des hydrolyses (27), des réactions de substitution nucléophile (28), des réactions de substitution électrophile (29), des réactions d'alcoylation (30), des racémisations (31, 32), des synthèses asymétriques (33) et des réactions de polymérisation (34, 35). Bien que ces réactions ne soient pas toujours étudiées en détail leur existence établit de façon indiscutable que l'état solide organique est réactif et qu'il est possible de réaliser, à partir de phases solides, une très grande variété de réactions. C'est ce qu'indiquent très clairement Paul et Curtin (4) lorsqu'ils écrivent : « Toute réaction se produisant dans un solvant inerte à vitesse raisonnable et à une température de 60 à 100 °C en dessous du point de fusion des réactifs peut probablement avoir lieu dans le solide ».

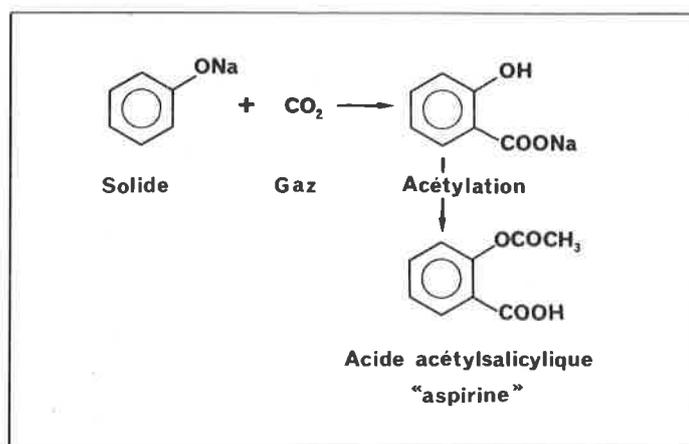


Figure 1. Réaction de Kolbe et Schmitt.

## 2. Quel est l'intérêt de réaliser des réactions en phase solide ?

Tout d'abord, l'absence de solvant permet de s'affranchir des problèmes de solubilité et d'éliminer les interactions solvant-réactif. Ensuite, l'arrangement donné des molécules dans l'état cristallin permet de réaliser des réactions qui n'ont pas lieu en solution ou à l'état liquide. La dimérisation photochimique de systèmes non saturés (36, 37, 38, 39) en est un exemple très démonstratif. L'acide *trans* cinnamique (figure 2) présente trois types de structure  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . A l'état solide, la structure  $\alpha$  conduit à l'acide  $\alpha$ -truxillique, la structure  $\beta$  à l'acide  $\beta$ -truxinique alors que la structure  $\gamma$  est photochimiquement stable. La dimérisation des structures  $\alpha$  et  $\beta$  n'a lieu ni en solution ni à l'état fondu. La nature des produits formés peut être expliquée par la structure du solide de départ et les réactions ont lieu quand les orientations et les distances entre les

double liaisons sont convenables (inférieures à 4,1 Å). A l'état fondu ou en solution de telles réactions sont difficiles car les distances intermoléculaires et les orientations sont quelconques. Très récemment, Patil, Curtin et Paul (40) ont montré l'intérêt de la mise en œuvre de réactions solide-solide pour préparer des quinhedrons, composés instables, inaccessibles à partir de réactions effectuées en solution. Les auteurs notent que la mobilité sélective des hydrogènes à l'état solide est suffisante pour permettre la réaction tout en évitant l'auto-oxydo-réduction qui se produit.

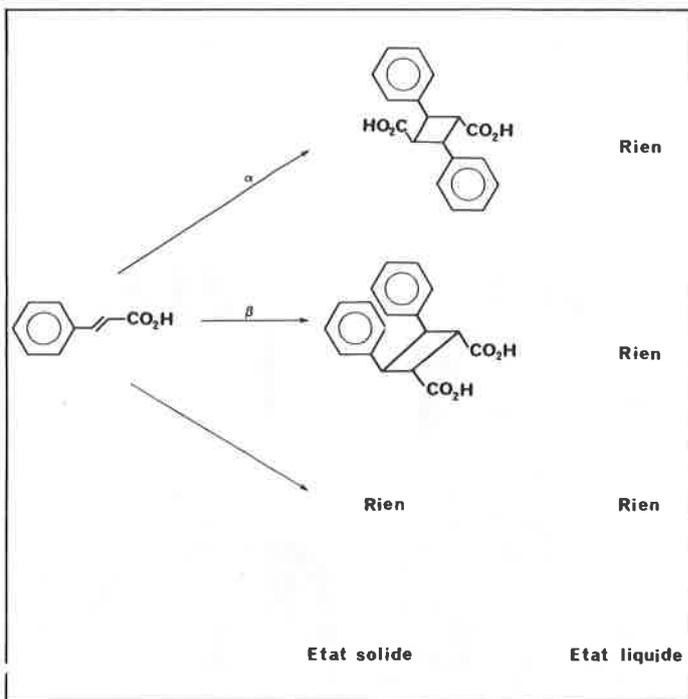


Figure 2. Dimérisation photochimique de l'acide *trans* cinnamique.

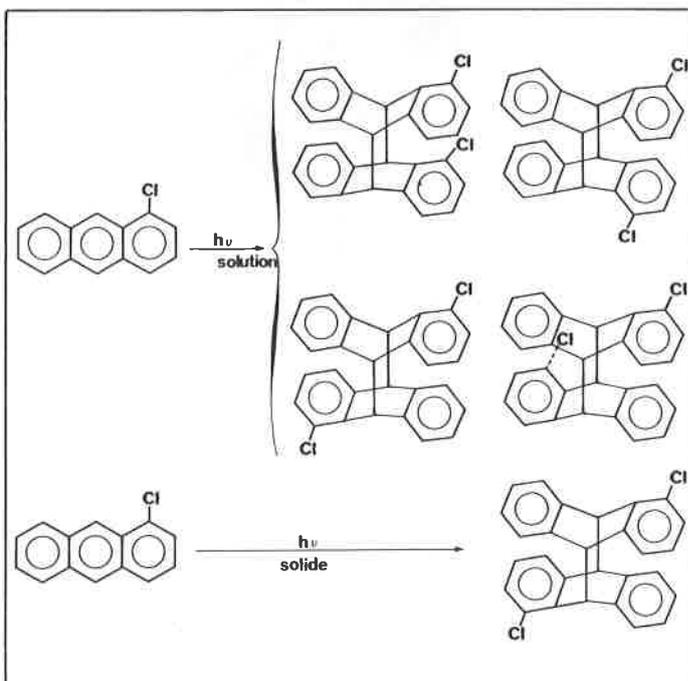


Figure 3. Dimérisation photochimique du chloro-1-anthracène.

De plus, dans le solide organique, les molécules possèdent des orientations et des positions bien déterminées, ce qui permet dans certains cas de réaliser des synthèses beaucoup plus sélectives qu'en solution. Par exemple, la chloration du trans-stilbène (41, 42) effectuée en solution conduit à un mélange de dl- et de mésodichlorostilbène dans les proportions 2 : 1 alors que la même réaction effectuée sur un monocristal de trans-stilbène conduit pour un taux de transformation de 30 %, exclusivement, au dl-dichlorostilbène. Un autre exemple concerne la dimérisation photochimique du chloro-1 anthracène (figure 3). En solution, il se forme les 4 dimères possibles. A l'état solide la variété cristalline  $\alpha$  donne par irradiation un seul dimère.

Enfin, on observe parfois que la réaction effectuée en phase solide conduit à des produits différents de ceux obtenus en solution. Ainsi la chloration du méthyl-3 isopropyl-4 phénol en solution conduit aux chlorophénols normalement attendus (figure 4). La chloration à l'état solide donne, en plus des produits habituels, une cyclohexadiènone qui correspond à une chloration ipso en position para du groupe OH. La monochlorocyclohexadiènone a pu être isolée et caractérisée (43). En revanche, on ne la trouve pratiquement pas en solution. L'état solide favorise particulièrement dans ce cas l'ipsochloration.

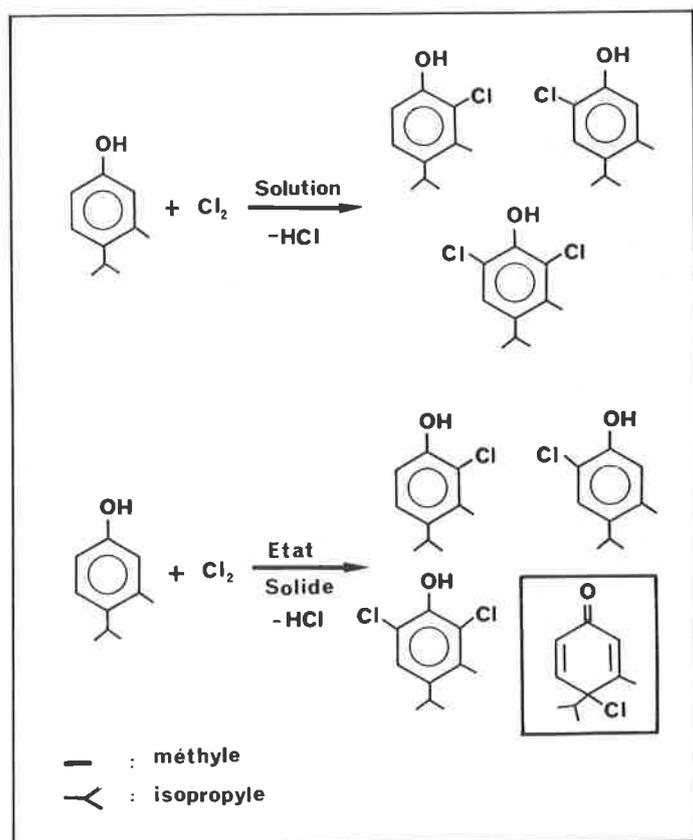


Figure 4. Chloration du méthyl-3 isopropyl-4 phénol.

### 3. Y-a-t'il des relations entre l'arrangement des molécules dans le cristal et la réactivité observée ?

Il a été mis en évidence des relations entre l'arrangement cristallin et la réactivité des molécules constituant le cristal. Le principe topochemique énoncé par Cohen et Schmidt (44, 45, 46) précisait déjà pour des réactions photochimiques de dimérisation une telle relation; il s'énonce de la façon suivante. D'une part, il existe une corrélation entre la structure cristalline et la photoréactivité ou

photostabilité des substances organiques soumises à l'agent photochimique et, d'autre part, une corrélation entre la structure cristalline de départ et la nature des produits obtenus. Ceci implique qu'une réaction ayant lieu en phase cristalline s'effectue avec un minimum de mouvement des atomes intervenant dans la réaction.

Le principe topochemique a été étendu et ainsi il a été mis en évidence des relations pour des réactions gaz-solide organique. Ces réactions sont anisotropes c'est-à-dire que les réactivités et sélectivités observées dépendent de la direction suivant laquelle le solide organique est exposé au gaz réactif. A titre d'exemple, nous citerons l'action de l'ammoniac sur les acides benzoïques et les anhydrides d'acides étudiés par Paul, Curtin et collaborateurs (47, 48, 49).

Par exemple, (figure 5) ces auteurs notent que, au cours de la réaction de l'ammoniac avec un monocristal d'acide chloro-4 benzoïque la face [100] reste claire et transparente alors que les autres faces deviennent opaques. Sur la figure 5, qui montre l'arrangement de l'acide chloro-4 benzoïque dans le cristal, on peut voir que les groupes carboxyle qui vont réagir avec l'ammoniac sont exposés sur toutes les faces sauf sur la face [100], ce qui explique bien l'absence de réactivité de cette face.

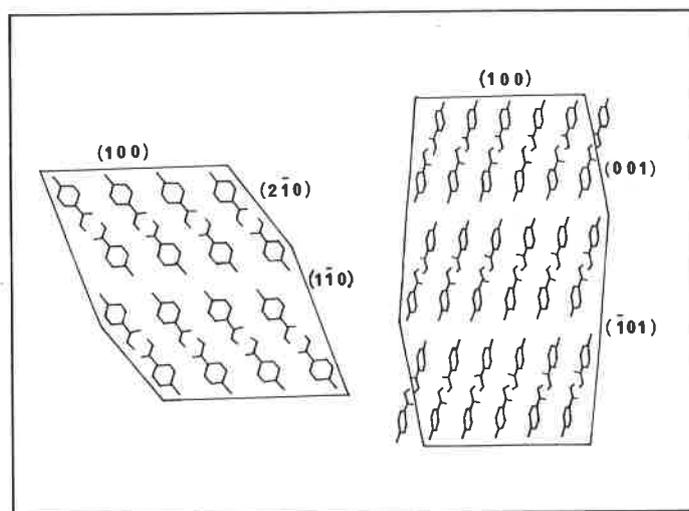


Figure 5. Arrangement des molécules dans un cristal d'acide chloro-4 benzoïque. La face [100] présente à l'ammoniac des atomes de chlore non réactifs.

Ces mêmes auteurs (50) ont mis en évidence par des moyens purement chimiques la présence d'un axe polaire. Ainsi la réaction de l'anhydride de l'acide p-bromobenzoïque avec l'ammoniac (figure 6) est hautement anisotrope et a préférentiellement lieu en bout du cristal. La réaction se propage dans une seule direction celle de l'axe polaire déterminée par les méthodes cristallographiques. La détermination de la direction absolue de l'axe polaire et les considérations sur la géométrie des mécanismes réactionnels ont permis la détermination, sans ambiguïté, de la configuration absolue du cristal.

De la même façon, Lamartine, Perrin et collaborateurs (51, 52) ont montré l'anisotropie de réactions de chloration de composés phénoliques. La figure 7 décrit la réaction du chlore gazeux avec le méthyl-2 phénol. Cette substance cristallise sous forme d'aiguilles allongées suivant l'axe c. Les auteurs notent que le rapport o/p du produit ortho-chloré au produit para-chloré varie suivant que la face exposée au chlore provient d'une lame taillée parallèlement ou perpendiculairement à l'axe cristallographique c. La figure 8 correspond à un autre exemple qui concerne la chloration des deux variétés polymorphes du chloro-4 phénol. La variété stable est

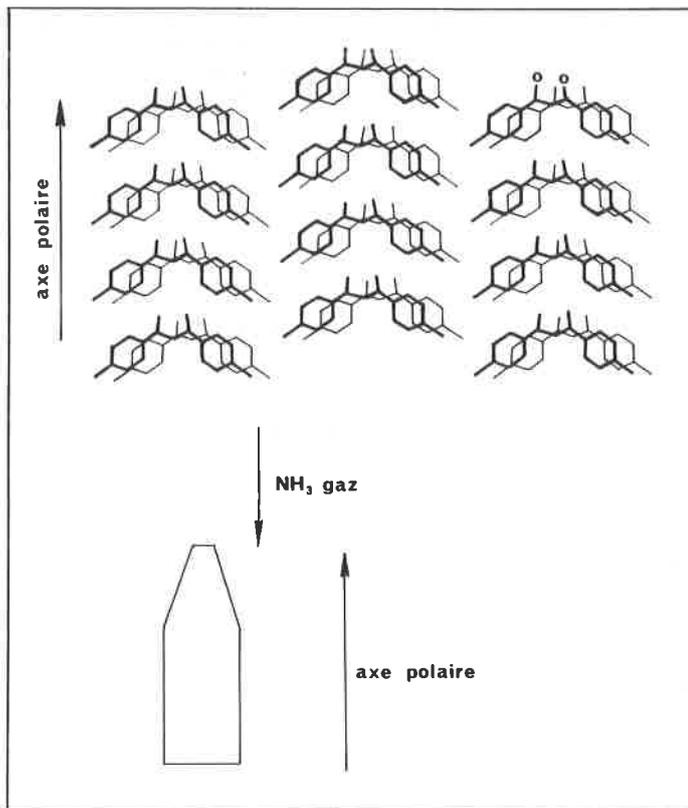


Figure 6. Arrangement des molécules d'anhydride de l'acide p-bromobenzoïque dans le cristal. L'ammoniac vient réagir avec les groupements carbonyle.

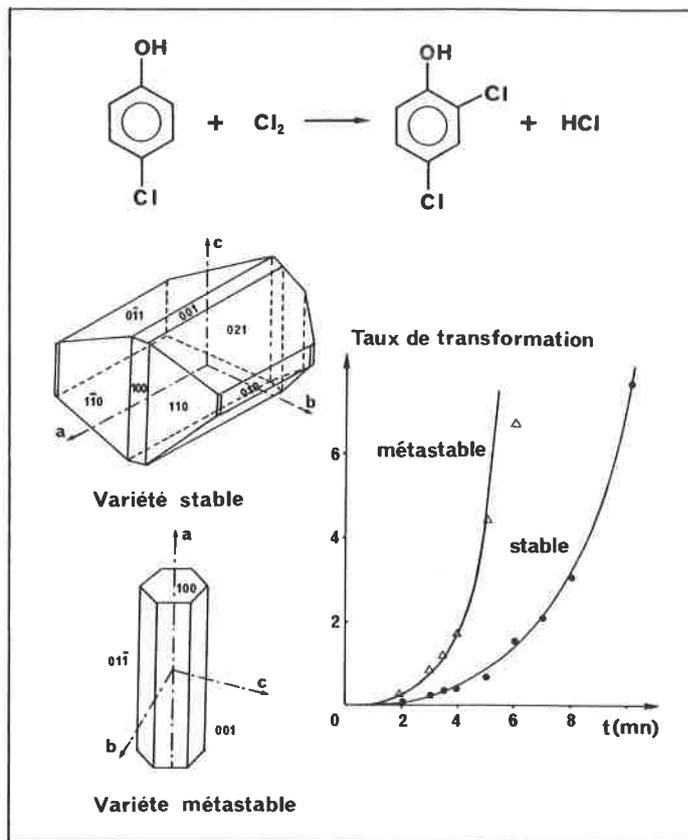
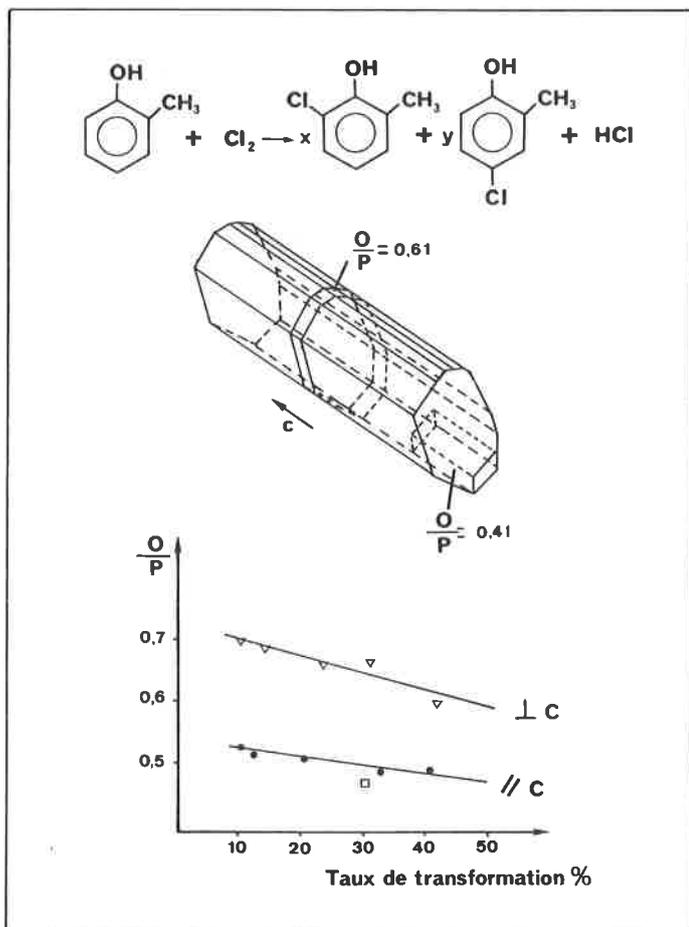


Figure 8. Les deux variétés polymorphes du chloro-4 phénol. Réactivité comparée des deux variétés.



monoclinique. Les liaisons hydrogène entre groupements hydroxyle forment des chaînes s'enroulant autour de l'axe *c*. La variété métastable est constituée de piles de tétramères parallèles à l'axe *a*. Les réactivités des formes stable et instable vis-à-vis du chlore gazeux ont été comparées en utilisant des monocristaux de surface réactive équivalente. Les auteurs notent que le chloro-4 phénol métastable réagit environ sept fois plus vite que la variété stable. Les résultats obtenus par les différents auteurs ont été expliqués dans tous les cas par l'arrangement des molécules dans le cristal et par l'accessibilité aux centres réactifs.

#### 4. Les mécanismes réactionnels peuvent-ils être mieux précisés lorsqu'on prend en compte les réactifs organiques solides ?

Dans le solide organique les molécules occupent des positions qui peuvent être déterminées avec précision par les méthodes de la cristallographie. Les distances entre centres réactifs et les orientations sont bien connues. Dans ces conditions, il est tout à fait possible de préciser les chemins réactionnels et d'examiner les mécanismes réactionnels déjà proposés sous un jour nouveau.

Pour illustrer ces considérations nous prendrons trois exemples. Le premier concerne le réarrangement du *p*-diméthylaminobenzènesulfonate de méthyl (A) en *p*-triméthyl ammoniumbenzènesulfona-

Figure 7. Chloration du méthyl-2 phénol. Variation du rapport o/p en fonction de la nature de la face exposée.

te (B) (56) (figure 9). Le réarrangement de A en B est favorisé en phase solide et ralenti considérablement lorsqu'on opère en phase fluide. Dans le cristal, les molécules voisines sont disposées tête-bêche et l'angle des plans des noyaux aromatiques fait  $76^\circ$ . Ainsi, chaque atome d'azote est dans l'alignement d'un groupe  $\text{SO}_3 - \text{CH}_3$  et à proximité de l'atome de C du groupe méthyle (à  $3,54 \text{ \AA}$ ); l'angle  $\text{O} (1) - \text{C} (9) \dots \text{N}$  est de  $147^\circ$  proche de l'arrangement nécessaire pour un état de transition de type  $\text{S}_{\text{N}}2$ . Dans ces conditions, le groupe méthyle peut être aisément transféré du groupe  $\text{SO}_3 - \text{CH}_3$  à l'atome d'azote voisin. Ainsi, l'arrangement dans le cristal est directement impliqué dans la diminution de l'entropie d'activation de la réaction. La disposition relative en phase solide des centres réactifs, précisée par les méthodes de la cristallographie, permet de mieux comprendre le mécanisme de cette réaction. Le deuxième exemple a trait à la chimie des chlorocyclohexadiénones. Le réarrangement *ortho-para*-chlorocyclohexadiénone a pu être étudié en phase solide (54). L'*ortho*-cyclohexadiénone se transforme en *para*-cyclohexadiénone par un mécanisme radicalaire. La figure 10 donne la position relative de deux molécules voisines du réactif de départ. Un des chlores de la position *ortho* est proche de la position *para* de la molécule voisine, ce qui facilite le transfert d'un atome de chlore d'une molécule à l'autre. La connaissance précise des positions des atomes et des groupes réactifs à l'état solide permet dans ce cas de se faire une idée plus réelle de la géométrie du processus réactionnel.

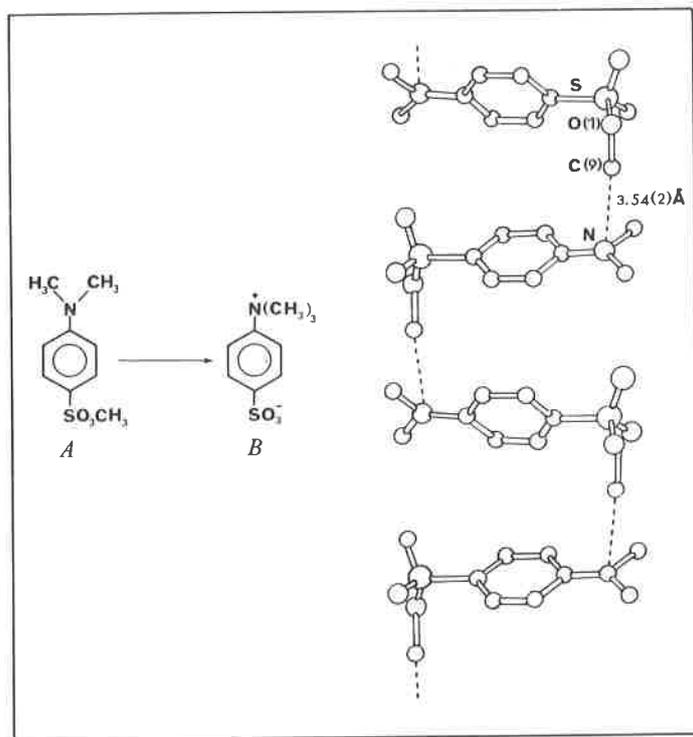


Figure 9. Réarrangement du *p*-diméthylaminobenzène-sulfonate de méthyle en *p*-triméthylammoniumbenzènesulfonate.

Récemment un travail concernant la transformation thermique de l'amino-2 hydroxy-3 phényl-6 azopyridine C (55) a été effectué par calorimétrie différentielle et spectroscopie I.R. à température variable. Le composé C cristallise sous la forme ( $\text{C}_1$ ) rouge à basse température et donne la forme ( $\text{C}_2$ ) bleue à température plus élevée (figure 11). Le réarrangement thermique de ( $\text{C}_1$ ) en ( $\text{C}_2$ ) à l'état solide fait intervenir un déplacement intermoléculaire de proton. La structure cristalline de ( $\text{C}_1$ ) montre que le groupe hydroxyle est proche du groupe diazo de la molécule adjacente. La tautomérisation à l'état solide peut être interprétée par un déplacement intermoléculaire coopératif de proton par l'intermé-

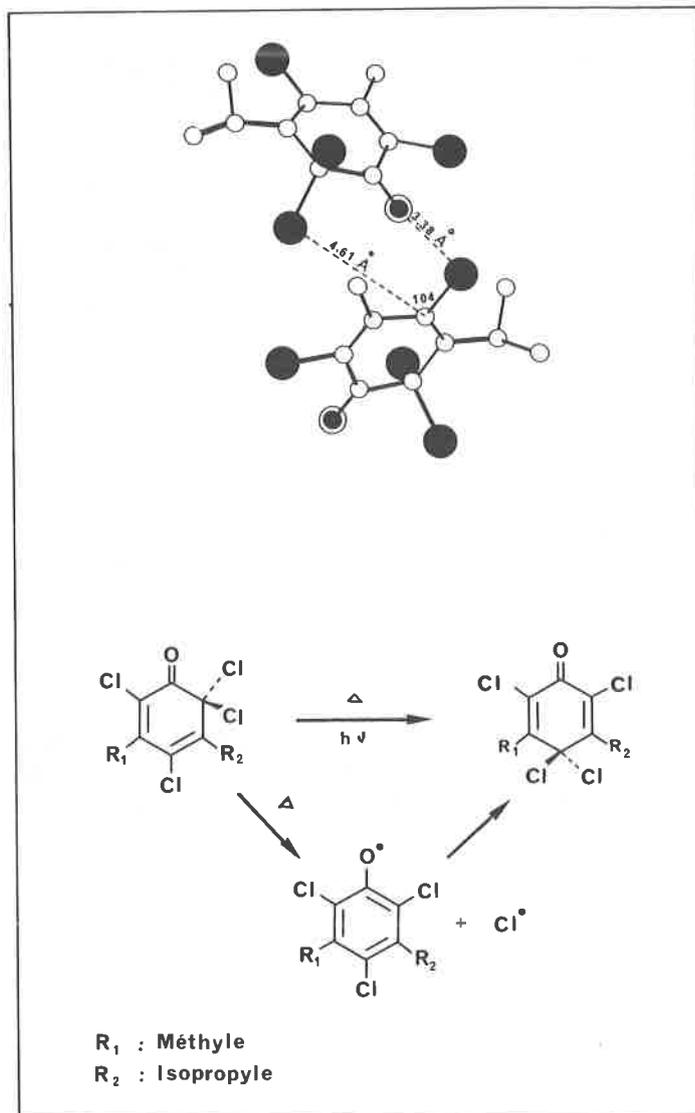


Figure 10. Réarrangement *ortho-para* chlorocyclohexadiénone.

diaire des différentes liaisons hydrogène de la structure de  $\text{C}_1$ . On comprend donc très bien en privilégiant l'état solide comment s'effectue cette tautomérisation.

## 5. Peut-on réaliser des réactions catalysées avec les solides organiques ?

Les réactions que nous avons décrites jusqu'à maintenant ne font pas intervenir de catalyseur. Une question qui se pose alors est de savoir si on peut réaliser par exemple des réactions catalysées entre un gaz et un solide organique. On peut penser a priori que de telles réactions ne sont pas possibles. En effet, les mécanismes habituellement retenus pour les réactions de catalyse hétérogène font intervenir l'adsorption du gaz ou du réactif et la rencontre de ces deux entités en phase adsorbée (figure 12a). La mise en œuvre d'une substance à l'état solide ne permet pas a priori d'envisager des molécules du solide adsorbées et une rencontre aisée de ces molécules avec le gaz adsorbé. Cependant, Lamartine, Perrin et collaborateurs (56, 57, 58), ont montré qu'il était possible d'hydrogéner en présence de différents catalyseurs et dans des conditions douces, des phénols et phénates solides. Les rendements

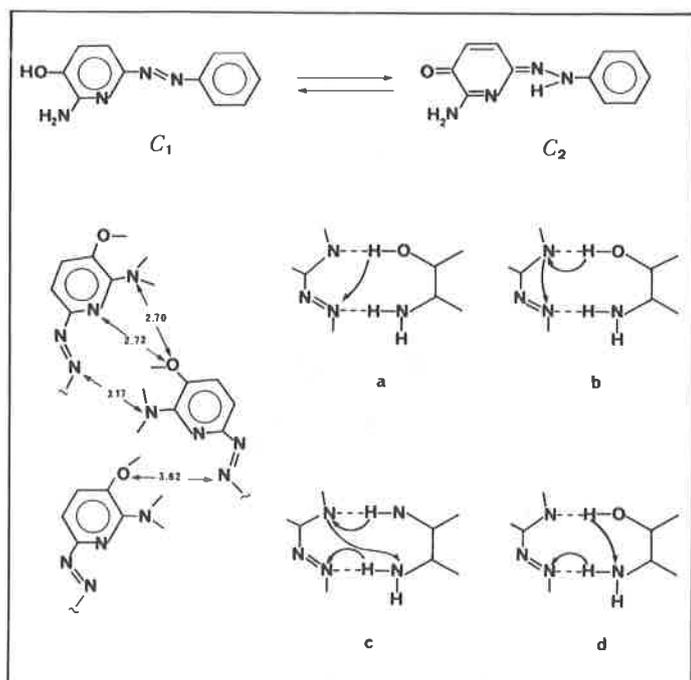


Figure 11. Transformation thermique de l' amino-2 hydroxy-3 phényl-6 azopyridine. a, b, c, d, représentent les transferts intermoléculaires possibles de proton dans le réseau cristallin.

sont élevés et les sélectivités parfois très intéressantes. Sur la figure 12b a été représenté comment on pourrait concevoir l'hydrogénation d'un phénol solide en faisant intervenir ce que l'on nomme « l'épandage d'hydrogène ». L'hydrogène moléculaire au contact d'un métal donne de l'hydrogène actif. Cet hydrogène est transféré par la surface ou dans la masse du support du catalyseur; c'est le premier effet d'épandage. Par des contacts entre support et solide organique, l'hydrogène actif se déplace vers le réactif organique solide et réagit. Ce serait le second effet d'épandage d'hydrogène. Naturellement, il est possible d'envisager d'autres réactions gaz-solide organique catalysées, en particulier des oxydations. On notera que ces nouvelles conditions expérimentales de mise en œuvre des différentes réactions pourraient être appliquées, par exemple, à la liquéfaction du charbon et à la transformation de substances difficilement solubles.

## 6. Peut-on réaliser des synthèses asymétriques par des réactions en phase solide ?

Une des dernières questions à laquelle nous allons tenter de répondre est : peut-on obtenir du pouvoir rotatoire à partir de molécules achirales par des réactions en phase solide ? Cette possibilité fut démontrée pour la première fois par Penzien et Schmidt (59). Ils exposèrent des monocristaux chiraux de diméthyl-4,4' chalcone D, molécule achirale en solution, à l'action du brome vapeur. Le dérivé dibromé obtenu (figure 13) est optiquement actif. Le rendement optique de cette réaction est de l'ordre de 6 %. Ce rendement a été amélioré et porté à 25 % par Green et collaborateurs (10) en introduisant au cours de la recristallisation de faibles quantités de dérivé dibromé optiquement actif à la diméthyl-4,4' chalcone.

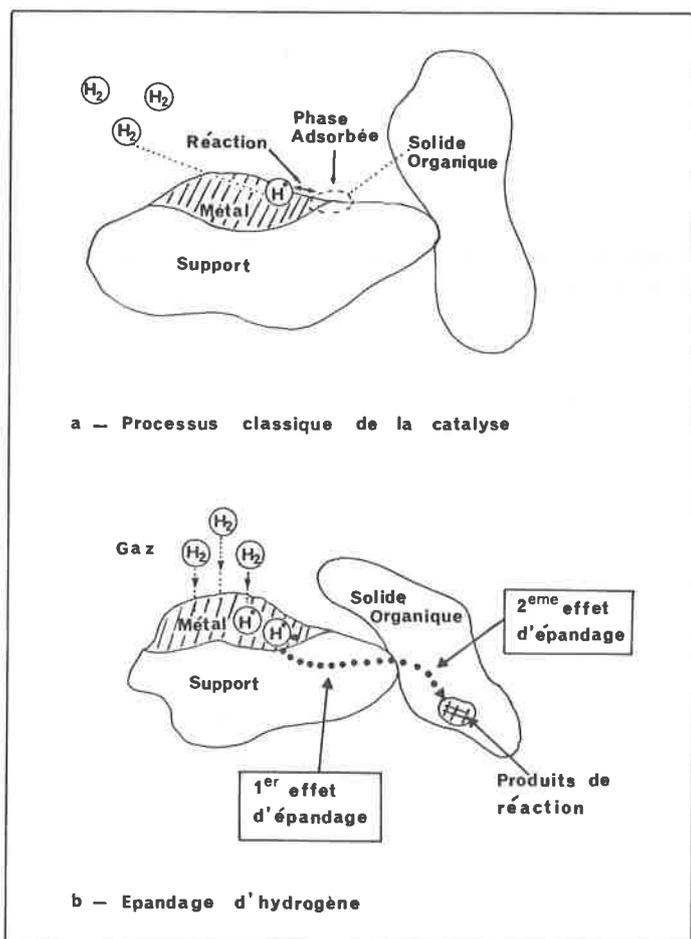


Figure 12. Schémas des processus d'hydrogénation.

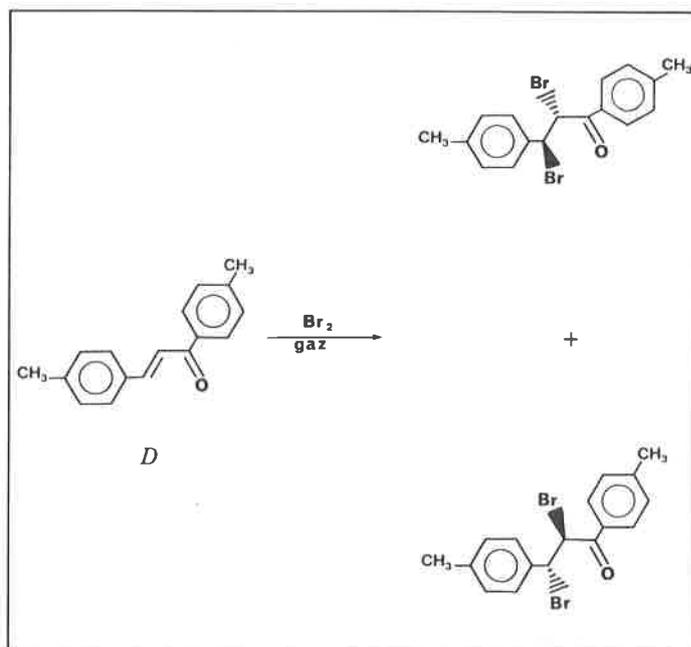


Figure 13. Bromation de la diméthyl-4,4' chalcone.

Un autre exemple concerne la dimérisation photochimique de systèmes éthyléniques dans les cristaux mixtes (60). Elgavi, Green et Schmidt (62) ont réalisé avec succès l'une des premières synthèses asymétriques par voie topochimique (figure 14). L'irradiation d'un monocristal mixte de *trans*, *trans* (dichloro-2,6 phényl)-1 phényl-4 butadiène-1,3 E et de son analogue, le *trans*, *trans* (dichloro-2,6 phényl)-1 thiényl-4 butadiène-1,3 F conduit à la formation d'un hétérodimère G optiquement actif avec un

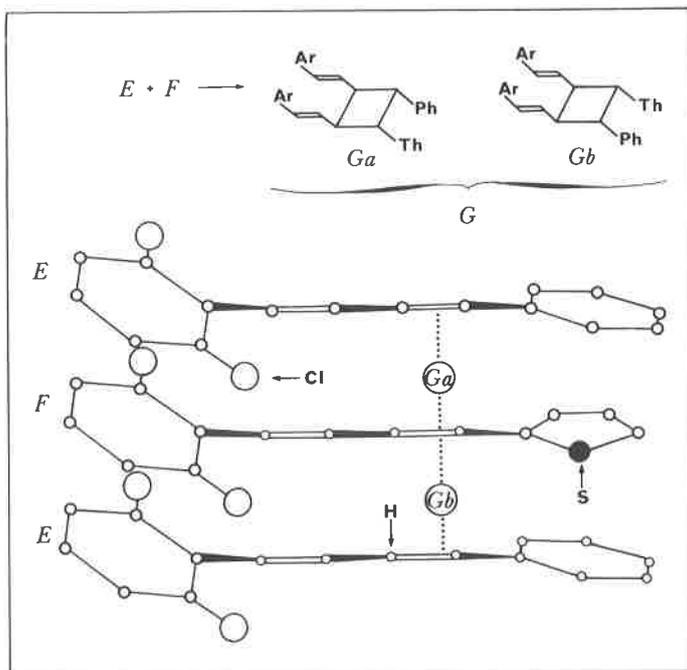


Figure 14. Irradiation d'un monocristal de *trans, trans* (dichloro-2,6 phényl)-1 phényl-4 butadiène-1,3 et de son analogue thiophène.

rendement optique de 70 %. Des résultats similaires très intéressants ont été obtenus par Lahav et collaborateurs (63) qui produisent des polymères chiraux par photopolymérisation en phase solide.

Récemment (64) il a été montré qu'il était possible de produire stéréosélectivement un produit chiral à partir de réactifs non

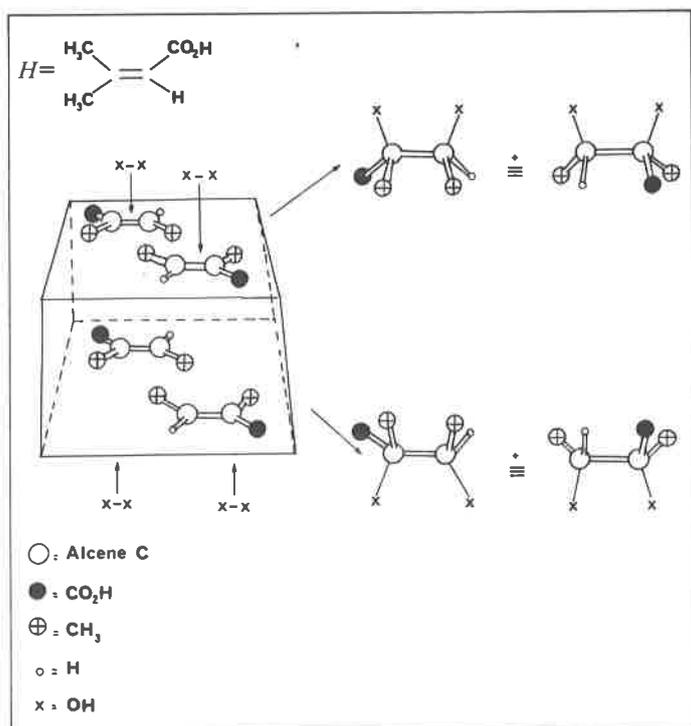


Figure 15. Réaction du tétroxyde d'osmium avec un monocristal d'acide tiglique.

chiraux en utilisant une des faces d'un monocristal comme modèle chiral. Les expériences ont été conduites en utilisant des monocristaux d'acide tiglique H soumis à l'action du tétroxyde d'osmium. Un monocristal d'acide tiglique (figure 15) est coupé en deux portions égales exposant ainsi les faces [210] et  $[\bar{2}10]$  à une solution glacée de chlorate de baryum et de tétroxyde d'osmium. Les produits obtenus avec les deux types de faces présentent approximativement la même activité optique, mais avec des signes opposés.

## 7. Peut-on réaliser des assemblages cristallins de « supermolécules » permettant d'obtenir des réactivités et sélectivités particulières ?

Avec le développement de la chimie supramoléculaire, certains chimistes ont profité de la possibilité de construire des assemblages moléculaires à la demande pour étudier la réactivité de complexes d'inclusion. A l'état solide, ces complexes sont très ordonnés et l'on peut obtenir des réactivités et sélectivités améliorées. Lahav et collaborateurs (65) ont attiré l'attention sur le comportement de complexes moléculaires dérivés de l'acide désoxycholique. La figure 16 donne la réaction de l'acide désoxycholique avec une molécule incluse peroxydante. Dans ce cas, l'hydroxylation en position 5 est stéréo et régiospécifique. D'autres positions du stéroïde peuvent être fonctionnalisées en faisant varier la nature de la molécule incluse (66). Green et collaborateurs (67) ont étudié la

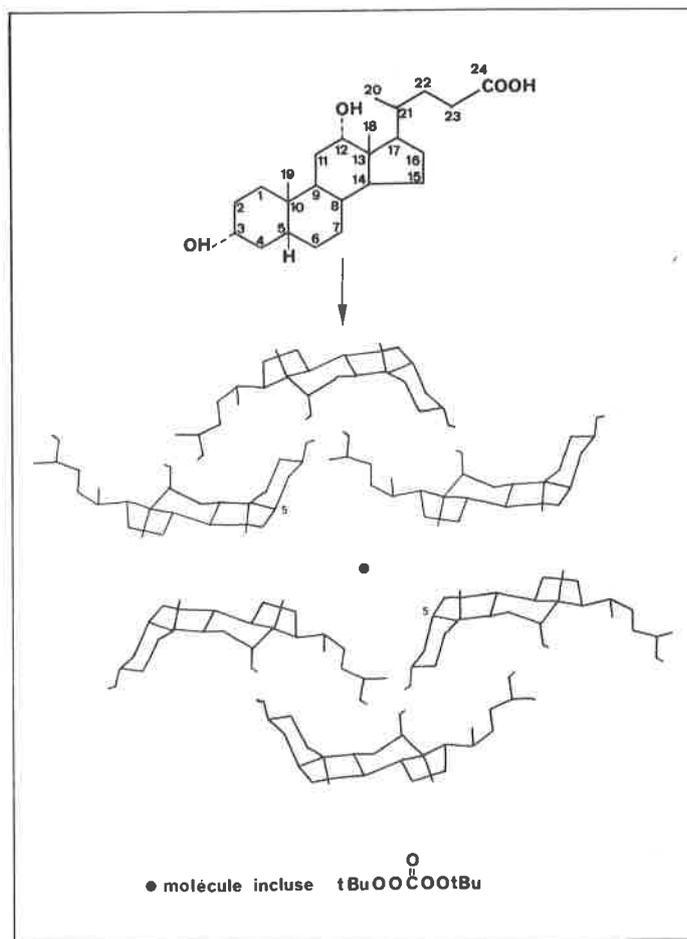


Figure 16. Réaction du complexe d'inclusion de l'acide désoxycholique.

photoréactivité de *cis-et-trans*-stilbène inclus dans le tri-*o*-thymodide (TOT). Le complexe TOT-*cis*-stilbène est transformé sous irradiation U.V. en complexe TOT-*trans*-stilbène. La détermination des structures cristallines des deux complexes montre que la transformation *cis-trans* est due à la symétrie de la cavité dans laquelle la réaction a lieu. La cavité centrosymétrique semble stabiliser les molécules centrosymétriques et favorise la transformation d'un réactif non centrosymétrique en un produit centrosymétrique. Un travail très récent concerne l'halogénéation et l'hydrohalogénéation asymétrique d'oléfines incluses dans des cyclodextrines à l'état solide (68). Dans le cas de l'acide métacrylique inclus dans l' $\alpha$ -cyclodextrine, la chloration conduit à un produit avec un rendement optique de 100 %.

Ce genre d'étude, par un choix des complexes d'inclusion, doit permettre d'effectuer des réactions à l'état solide imitant les mécanismes propres aux enzymes.

## Conclusion

En conclusion, nous voudrions attirer l'attention de l'ensemble des chimistes sur l'importance qu'il y a à tenter de mettre en œuvre toute réaction en faisant intervenir certains réactifs à l'état solide. Ils peuvent en attendre la production plus sélective des produits recherchés et même la production de nouvelles substances parfois douées du pouvoir rotatoire. Ils peuvent en attendre aussi des informations importantes sur le plan des mécanismes réactionnels impliqués.

Le milieu biologique étant souvent un milieu organisé, certains enseignements tirés de l'étude de la chimie de l'état solide organique doivent pouvoir lui être appliqués de manière fructueuse.

Enfin, dans un proche avenir, il sera peut être possible de produire au stade industriel des substances à hautes valeurs ajoutées dans des conditions économiques en éliminant par exemple l'emploi des solvants. Il apparaît bien, ainsi, que la prise en compte des domaines frontières au sein d'une même discipline où entrent plusieurs disciplines peut certainement conduire à des progrès décisifs.

## Bibliographie

- (1) D. Ginsburg, *Isr. J. Chem.*, 1972, **10**, 59.
- (2) M.D. Cohen et G.M.J. Schmidt, « Reactivity of solids, J.H. de Boer, Elsevier, Amsterdam, 1961, p. 556.
- (3) H. Morawetz, *Science*, 1966, **152**, 705.
- (4) I.C. Paul et D.Y. Curtin, *Acc. Chem. Res.*, 1973, **6**, 217.
- (5) M.D. Cohen et B.S. Green, *Chem. Brit.*, 1973, **9**, 490.
- (6) J.M. Thomas, *Philos. Trans. R. Soc. London*, 1974, **A.277**, 251.
- (7) I.C. Paul et D.Y. Curtin, *Science*, 1975, **187**, 19.
- (8) R. Lamartine, G. Bertholon, M.F. Vincent-Falquet et R. Perrin, *Ann. Chim.*, 1976, **1**, 131.
- (9) J.M. Thomas, *Chem. Brit.*, 1977, **13**, 175.
- (10) B.S. Green, M. Lahav, D. Rabinovich, *Ac. Chem. Res.*, 1979, **12**, 191.
- (11) M.D. Cohen, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 1979, **50**, 1.
- (12) A. Gavezzotti et M. Simonetta, *Chem. Rev.*, 1982, **82**, 1.
- (13) M. Hasegawa, *Chem. Rev.*, 1983, **83**, 507.
- (14) J.O. Williams, *Chem. Brit.*, 1983, **19**, 1.
- (15) J.B. Torrance, *Ac. Chem. Res.*, 1979, **12**, 79.
- (16) D. Jerome, *Sciences et Avenir*, 1983, **41**, 79. G. Wegner, *Angew. Chem. Internat. Edn.* 1981, **20**, 361.
- (17) D. Bloor, *Chem. Brit.*, 1983, **19**, 725.
- (18) J. Feder, *Ferroelectrics*, 1976, **12**, 71.
- (19) J.M. Herbert, *Chem. Brit.*, 1983, **19**, 10.
- (20) M. Perrin, A. Thozet, S. Lecocq, R. Perrin et R. Lamartine, *New. Opt. Mat.*, 1983, **400**, 176.
- (21) H. Kolbe, *J. Pr. Chem.*, 1885, **10**, 89.
- (22) R. Schmitt, *J. Pr. Chem.*, 1885, **31**, 397.
- (23) J.H. Golden, *J. Chem. Soc.*, 1961, 3741.
- (24) M. Ehrenberg, *Acta. Cryst.*, 1966, **20**, 177.

- (25) R.S. Atkinson, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 3937.
- (26) G. Wittig et S. Stahnecker, *Justus Liebigs, Ann. Chem.*, 1957, **605**, 69.
- (27) J. Vicens, C. Decoret, C. Gaget, M.C. Etter et L.A. Errede, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 1983, **96**, 39.
- (28) R.W. Addor, *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 738.
- (29) R. Lamartine et R. Perrin, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 1744.
- (30) R. Lamartine et R. Perrin, *Canad. J. Chem.*, 1972, **50**, 2882.
- (31) R.E. Pincok, M.M. Tong et K.R. Wilson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 1669.
- (32) A.T. Blomquist, R.E. Stahl, Y.C. Meinwald et B.H. Smith, *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 1687.
- (33) B.S. Green, M. Lahav et G.M.J. Schmidt, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 1975, **29**, 187.
- (34) L. Addadi et M. Lahav, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 2152.
- (35) J. Kaiser, G. Wegner et E.W. Fisher, *Isr. J. Chem.*, 1972, **10**, 157.
- (36) G.M.J. Schmidt, « Reactivity of the photoexcited organic molecule », Interscience Publ., New York, 1967, p. 227.
- (37) M.D. Cohen, G.M.J. Schmidt et F.J. Sontag, *J. Chem. Soc.*, 1964, 2000.
- (38) G.M.J. Schmidt, *J. Chem. Soc.*, 1964, 2014.
- (39) M.D. Cohen, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 1969, **9**, 287.
- (40) A.O. Patil, D.Y. Curtin et I.C. Paul, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 348.
- (41) R.S. Miller, D.Y. Curtin et I.C. Paul, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 5117.
- (42) R.E. Bucles et D.F. Knaack, *J. Org. Chem.*, 1960, **25**, 20.
- (43) J. Vicens, A. Thozet, M. Perrin et R. Perrin, *C.R. Acad. Sci., Paris*, 1982, **294**, 717.
- (44) G.M.J. Schmidt, *J. Chem. Soc.*, 1964, 1996.
- (45) G.M.J. Schmidt, *Pure Appl. Chemistry*, 1971, **27**, 651.
- (46) M.D. Cohen, *Angew. Chemie, Int. Ed.*, 1975, **14**, 386.
- (47) R.S. Miller, D.Y. Curtin et I.C. Paul, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 2784.
- (48) R.S. Miller, D.Y. Curtin et I.C. Paul, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 6330.
- (49) C.T. Lin, I.C. Paul et D.Y. Curtin, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 3699.
- (50) E.N. Duesler, R.B. Kress, C.T. Lin, W.I. Shiau, I.C. Paul et D.Y. Curtin, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 875.
- (51) R. Lamartine, R. Perrin, G. Bertholon et M.F. Vincent-Falquet, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 5436.
- (52) R. Lamartine, R. Perrin et M. Perrin, *Nouv. J. Chimie*, 1983, **7**, 185.
- (53) C.N. Sukanik, J.A.P. Bonapace, N.S. Mandel, P.Y. Lau, G. Wood et R.G. Bergman, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 851.
- (54) J. Vicens, R. Perrin, G. Aureille-Salvadori et M. Perrin, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 1983, **96**, 45.
- (55) G.R. Desiraju, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1983, 1025.
- (56) M. Repellin, R. Perrin, R. Lamartine, G. Bertholon et G. Pajonk, *C.R. Acad. Sc., Paris*, 1977, **285**, 335.
- (57) R. Lamartine, G. Bertholon, R. Perrin, M. Perrin et A. Thozet, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 1979, **52**, 293.
- (58) R. Lamartine et R. Perrin, « Studies in Surface Science and Catalysis 17. Spillover of adsorbed species », Elsevier, Amsterdam, 1983 p. 251.
- (59) K. Penzien et G.M.J. Schmidt, *Angew. Chemie*, 1969, **8**, 608.
- (60) J.D. Hung, M. Lahav, M. Luwish et G.M.J. Schmidt, *Isr. J. Chem.*, 1972, **10**, 585.
- (61) M.D. Cohen, R. Cohen, M. Lahav et P.L. Nie, *J. Chem. Soc.*, 1973, 1085.
- (62) A. Elgavi, B.S. Green et G.M.J. Schmidt, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 2058.
- (63) L. Addadi, M. Lahav et M.D. Cohen, *J. Chem. Soc.*, 1975, 471.
- (64) P.C. Chenchalan, H.L. Hollan et M.F. Richardson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1982, 436.
- (65) N. Friedman, M. Lahav, L. Leiserowitz, R. Popovitz-Biro, C.D. Tang et Z. Zaretskii, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1975, 864.
- (66) M. Lahav, L. Leiserowitz, R. Popovitz-Biro et C.P. Tang, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 2342.
- (67) R. Arad-Yellin, S. Brunie, B.S. Green, M. Knossow, G. Tsoucaris, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 7529.
- (68) Y. Tanaka, H. Sakuraba, H. Nakanishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 947.

**maintenant  
en France**...



**UNE HAUTE TECHNICITÉ  
A PORTÉE DE MAIN**

## ***Fournitures pour la chromatographie***

- **micro-seringues**
  - **colonnes capillaires**
  - **bagues hautes températures**  
pur graphite ou « graphite Vespel »
  - **injecteurs « UNIJECTOR »**  
utilisations multiples - 4 types interchangeables  
en quelques minutes (Split - GROB TYPE/Splitless -  
SGE Splitless - Concentrator/Headspace)
  - **injecteurs on-column**
  - **accessoires divers**
- 
- **LIVRAISON RAPIDE SUR STOCK**
  - **DOCUMENTATIONS DÉTAILLÉES  
SUR DEMANDE**

### **SCIENTIFIC GLASS ENGINEERING**

10, rue Henri-Janin  
94190 VILLENEUVE-SAINT-GEORGES  
Tél. : (1) 382.29.43 - Télex 901201F

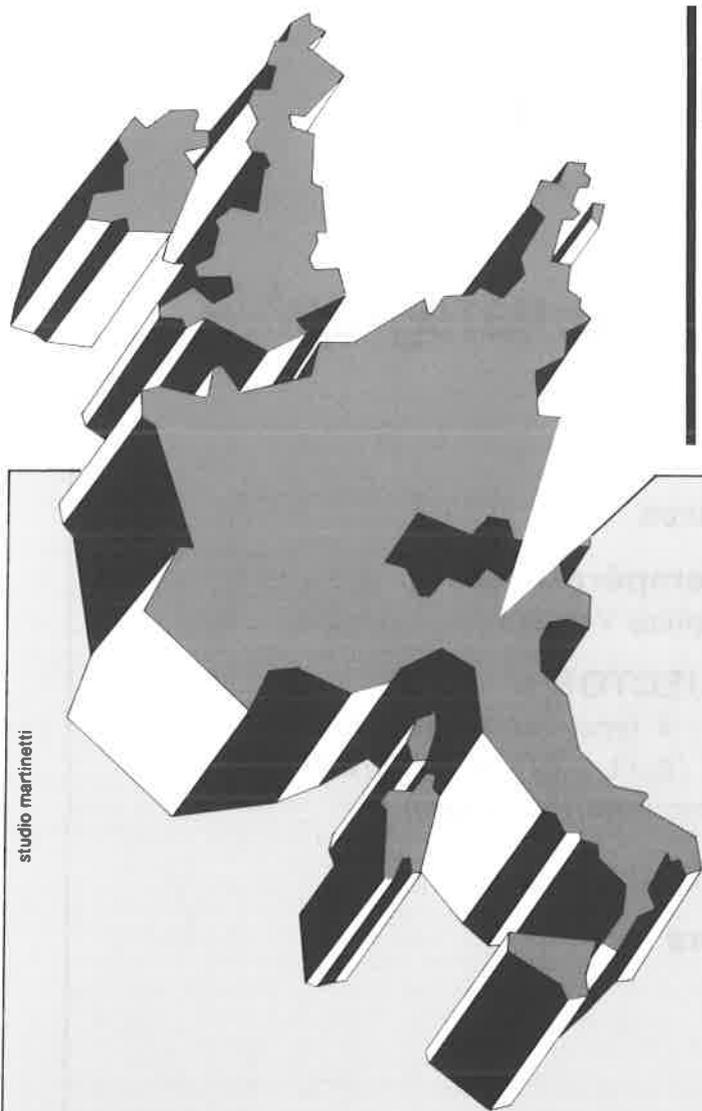
### **SOPARES** sarl

51 bis, rue Raymond-Lefèvre  
94250 GENTILLY  
Tél. : (1) 580.44.01 - Télex 270601

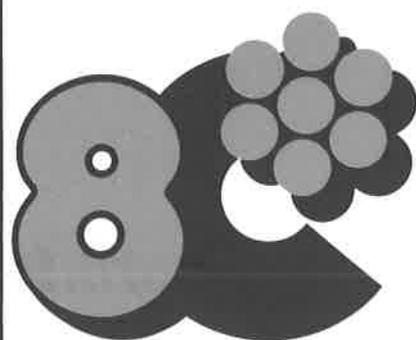
... 1982 "ACHEMA" Francfort  
... 1983 "INTERCHIMIE" Paris

la seule exposition spécialisée  
dans le secteur chimique  
qui se tiendra en Europe en

## 1984 "RICH et MAC" Milan



'84  
in Milan



- documentation
- techniques de laboratoire
  - techniques générales
  - appareillages pour analyses chimiques
  - appareillages pour analyses physiques et chimio-physiques
  - techniques spéciales
  - ameublement
- ingénierie chimique
  - élaboration de projets
  - matériaux
  - installations chimiques et autres
  - appareillages industriels
  - techniques de mesure, régulation, automatisation
  - prévention des accidents protection du personnel
- production
  - produits finis, intermédiaires pour l'industrie chimique et pharmaceutique
  - appareils de contrôle
  - conditionnement et emballage
  - caoutchoucs-matières plastiques et fibres synthétiques
- énergie nucléaire

Foire de Milan  
29 novembre - 4 décembre 1984

E.I.O.M. Ente Italiano Organizzazione Mostre  
Secrétariat de l'Exposition  
Viale Premuda 2  
20129 Milan  
tél. (02) 796096/421/635 - télex 334022 CONSEL

en concomitance avec le 19° BIAS 1984

# Récepteurs biologiques et recherche de molécules actives : exemple des récepteurs des benzodiazépines \*

D. Bidet <sup>1</sup>  
J.-C. Gagnault <sup>1</sup>



D. Bidet



J.-C. Gagnault

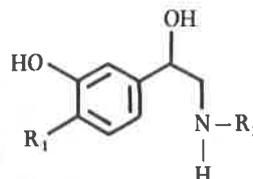
L'intuition du rôle joué dans l'activité des médicaments par, ce que l'on appellera beaucoup plus tard des récepteurs \*\*, remonte vraisemblablement au XVI<sup>e</sup> siècle. C'est en effet à cette époque que l'on trouve cette notion exprimée, probablement pour la première fois, de façon implicite dans le fameux aphorisme de Paracelse « *corpora non agunt nisi fixata* » : les corps ne peuvent agir s'ils ne se fixent (sur les tissus). Quatre cents ans plus tard, à l'aube du XX<sup>e</sup> siècle, Ehrlich affine cette interprétation en proposant son célèbre modèle clef-serrure, où la clef représente la molécule et la serrure (récepteur) son site d'action (57). Ce concept s'est révélé très fructueux, en particulier depuis trente-cinq ans, pour expliquer le mode d'action des neuro-transmetteurs (noradrénaline, sérotonine, etc.), des hormones (stéroïdes sexuels, insuline, etc.) et de la majorité des médicaments (26).

Dès maintenant, il convient de souligner que les progrès réalisés dans la reconnaissance et l'identification des récepteurs sont liés, comme la plupart de ceux obtenus en pharmacodynamie, à la possibilité qu'ont les biologistes d'utiliser les innombrables substances préparées par les chimistes. En effet, dans une série chimique donnée, les actions plus ou moins différentes de molécules voisines sont souvent des indices qui conduisent à approfondir l'étude pharmacologique, à mettre en œuvre de nouveaux tests révélateurs d'activité ou même à suggérer l'existence d'éventuels récepteurs pour expliquer les phénomènes observés. Ainsi, à la suite de travaux sur les alcaloïdes de l'ergot de seigle,

Dale imagina dès 1906 que l'adrénaline pourrait avoir deux sortes de cibles dans l'organisme.

En 1948, Ahlquist (1) reprit et développa de façon très bénéfique cette hypothèse. Il proposa alors, pour expliquer la différence de comportement entre la phényléphrine (vasoconstrictrice), l'isoprénaline (vasodilatatrice) et l'adrénaline (à la fois vasoconstrictrice et vasodilatatrice), que cette dernière amine posséderait deux types de récepteurs (alpha- $\alpha$ - et beta- $\beta$ -), subdivisés depuis en  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ...

Tableau 1



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Phényléphrine	H	CH <sub>3</sub>
Isoprénaline	OH	$\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \text{CH} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$
Adrénaline	OH	CH <sub>3</sub>

Les premières identifications et localisations de ces sites adrénériques suggérés par les études pharmacologiques comparatives entre des produits de synthèse (phényléphrine et isoprénaline) et une substance naturelle (adrénaline) se firent notamment par l'intermédiaire de leurs dérivés fluorescents capables de s'y fixer (56) et recherchés par microscopie optique.

<sup>1</sup> Centre de recherches Roussel Uclaf, Romainville 93230.

\* Ce travail a été réalisé à partir de la thèse de Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie soutenue en décembre 1983 par Dominique Bidet (6).

\*\* Un récepteur est une macromolécule biologique de nature protéique, par exemple membranaire, sur laquelle se fixe de façon spécifique et en général réversible un ligand (molécule naturelle ou non) dont il représente, au moins en partie l'empreinte. De cette fixation résulte une cascade d'événements à l'origine de l'effet biologique observé (physiologique, pathologique, toxique ou thérapeutique).

Ultérieurement, l'utilisation des formes radioactives a considérablement facilité des repérages (37) et la généralisation de cette méthodologie. En pratique, les études de liaisons (*binding*) d'une substance donnée avec des récepteurs spécifiques ont été développées depuis 1975 par de nombreuses équipes dont celle de Snyder aux États-Unis d'Amérique, grâce à la synthèse de ligands marqués avec un isotope radioactif (8). Cette technique maintenant utilisée en pratique courante est réalisée *in vitro* sur des préparations de membranes purifiées partiellement, contenant les récepteurs correspondant au marqueur (ligand radioactif spécifique du récepteur) choisi pour l'étude ci-dessous (tableau 2).

Ce procédé, *in vitro*, ne tient pas compte de l'accès de la molécule au tissu et de sa métabolisation possible pour le cas où il serait administré par voie générale. Cependant, pour pallier ce double inconvénient, on peut aussi donner à l'animal entier vivant la substance à étudier et le marqueur radioactif, puis on le sacrifie et on pratique comme précédemment en utilisant les broyats de tissus

ou de membranes où ils sont supposés se fixer (méthode *ex vivo* dite encore *in vivo-in vitro*).

L'expression des résultats expérimentaux se fait à l'aide d'un certain nombre de concepts rappelés, pour mémoire, ci-dessous :

• L'*affinité* est l'aptitude d'une molécule (ligand) à se fixer à un récepteur, alors que son *activité intrinsèque* est son aptitude à engendrer une activité quantifiable.

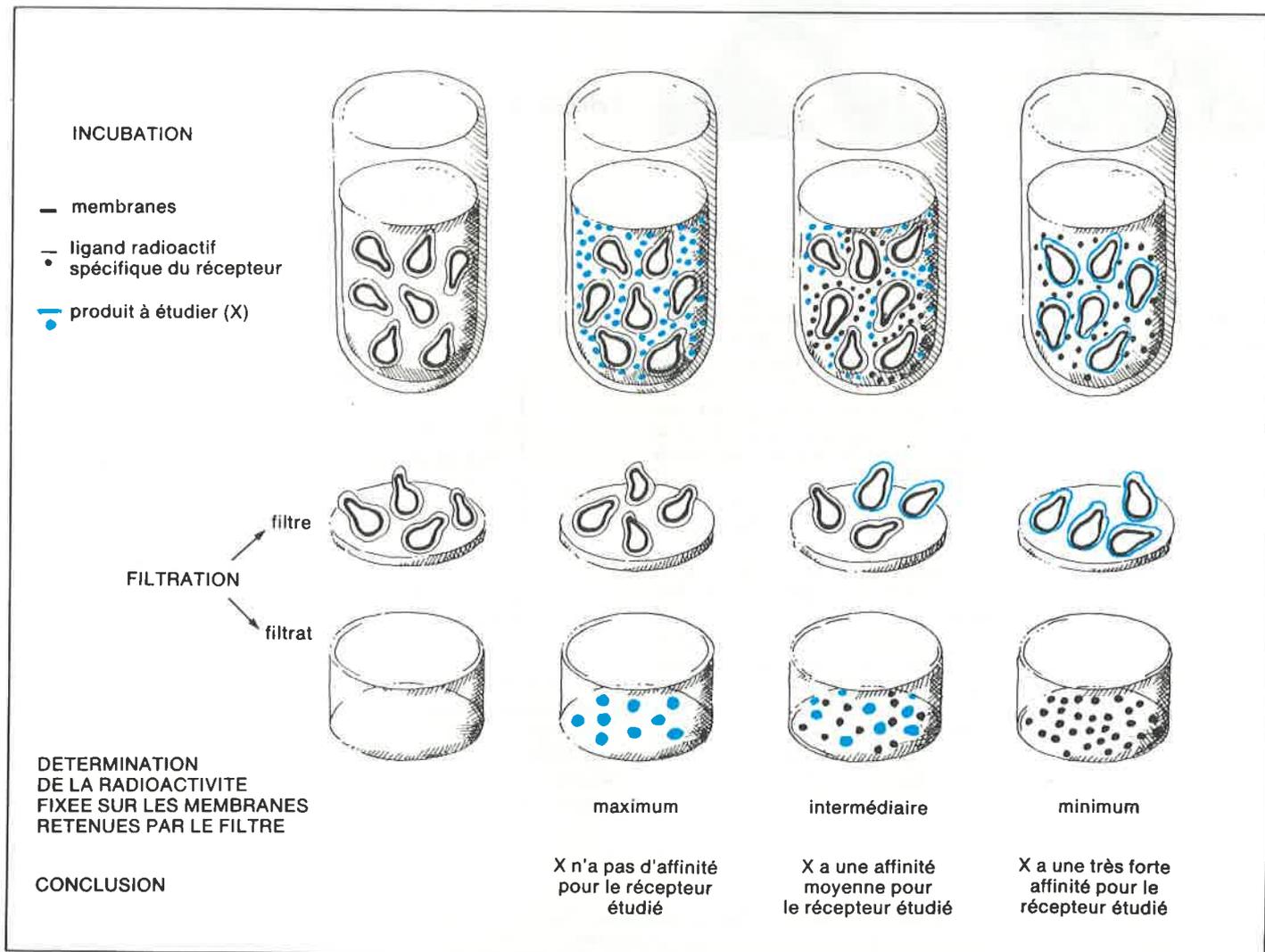
Cette affinité peut être exprimée par la concentration de la substance étudiée nécessaire au déplacement de 50 % du ligand marqué, spécifiquement lié. Cette valeur est la concentration inhibitrice 50 (CI<sub>50</sub>). Cependant, les valeurs des CI<sub>50</sub> étant dépendantes de la concentration de ligand marqué utilisé, il est préférable de calculer des constantes d'inhibition (K<sub>i</sub>) correspondantes selon la formule suivante :

$$K_i = \frac{CI_{50}}{1 + C/K_D}$$

Tableau 2

Étude de la liaison d'une substance donnée avec les récepteurs spécifiques (8) :

On met à incuber dans un tube à essai des membranes cellulaires provenant d'un broyat du tissu impliqué et, par exemple, un neurotransmetteur (sérotonine, dopamine, etc.) marqué avec un isotope radioactif (tritium) et le produit (X) à étudier. On filtre et on mesure la radioactivité fixée sur les membranes retenues par le filtre. Le produit (X) a ou une affinité (cf. ci-dessous définition) nulle pour le récepteur étudié : dans ce cas, la quantité de radioactivité fixée sur les membranes est maximale; ou une affinité très forte : cette quantité est alors minimale; ou encore une affinité moyenne : elle est de valeur intermédiaire. L'utilisation d'une gamme de concentrations permet de connaître avec précision la valeur de l'affinité du produit pour le récepteur. Cette méthode sert aussi à détecter rapidement si une molécule nouvellement synthétisée en laboratoire de chimie a une chance de présenter une activité.



où C est la concentration du ligand et  $K_D$  la constante apparente de dissociation qui traduit l'affinité du ligand pour le site (plus le  $K_D$  est faible et plus l'affinité est grande).

- *Le coefficient de Hill* : représente le nombre de sites au sein du récepteur. Une valeur de ce coefficient proche de l'unité indique qu'il n'existe qu'un type de récepteur ou s'il y en a plus d'un, que la molécule s'y fixe de façon équivalente.

- *Un agoniste* est une molécule qui, en se fixant sur un récepteur, provoque *in vivo* le même type d'activité qualitative que celle déclenchée par la substance qui est le ligand spécifique de ce récepteur (soit dans la suite du mémoire, une benzodiazépine souvent le Diazépam, le Flunitrazépam ou le Chlordiazépoxyde).

- *Un antagoniste* empêche le ligand spécifique de se lier à son récepteur, en prenant sa place, sans être capable de provoquer *in vivo* les mêmes activités que ce ligand.

- *Un antagoniste partiel* (= produit mixte) exerce *in vivo* une action de même qualité que celle du ligand dont il prend la place, mais moins intense.

Le récepteur identifié et plus ou moins purifié devient alors non seulement un maillon très utile à la compréhension des mécanismes d'action des molécules, mais aussi un moyen de criblage (*Screening*) rapide d'un grand nombre de substances, utilisé dans l'espoir de trouver de nouvelles têtes de séries chimiques (3). De plus il offre la possibilité d'établir dans une même série des relations structure-affinité, c'est-à-dire d'observer les conséquences des modifications qu'on impose à une molécule donnée sur son affinité pour un ou des récepteurs et d'en tirer les enseignements pour la poursuite du travail (27). C'est la multiplicité des renseignements donnés par les récepteurs que l'on tente de montrer dans ce mémoire en prenant pour exemple les « récepteurs des benzodiazépines (BZD).

Cette démarche initiée à partir de la thèse de D. Bidet (6) se propose donc de souligner les apports importants de l'étude des liaisons aux récepteurs en recherche pharmaceutique. En cela elle rejoint, par des voies différentes, la finalité d'un récent travail de Snyder (71).

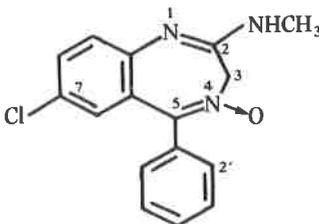
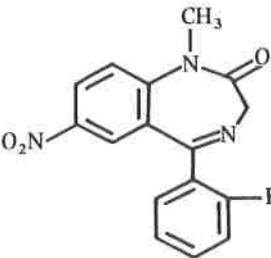
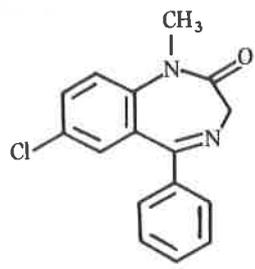
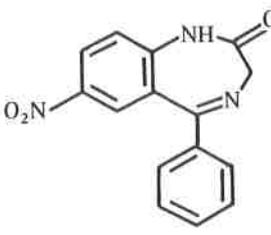
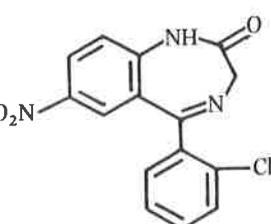
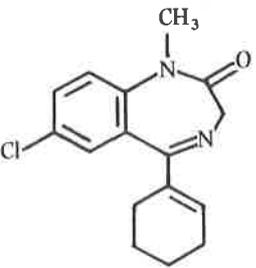
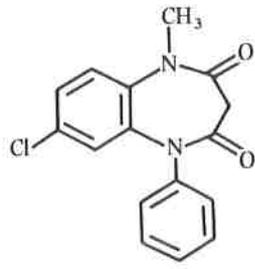
## I. Les benzodiazépines et leurs récepteurs

### I.1. Benzodiazépines et identification d'un récepteur

La série exceptionnelle des benzodiazépines (BZD) a débouché sur la commercialisation de très nombreux produits, dont le premier fut, en 1960, le Librium®. Elle est née d'un travail intense des chimistes et des pharmacologues qui ont su exploiter avec une grande rigueur des données souvent aléatoires (30). Ces molécules convenablement substituées possèdent toutes les mêmes activités qualitatives : anxiolytiques, hypnotiques-sédatives, anticonvulsivantes et myorelaxantes. Cependant l'intensité relative de celles-ci peut varier d'un produit à l'autre. Les principales modifications chimiques effectuées dans la série des BZD-1,4, la plus travaillée, concernent des positions particulières du noyau de base, soit 1,5,7,2' et affectent l'activité globale en agissant sur l'activité intrinsèque de la molécule, sur sa pharmacocinétique et sur sa métabolisation (30) (voir tableau 3 ci-contre).

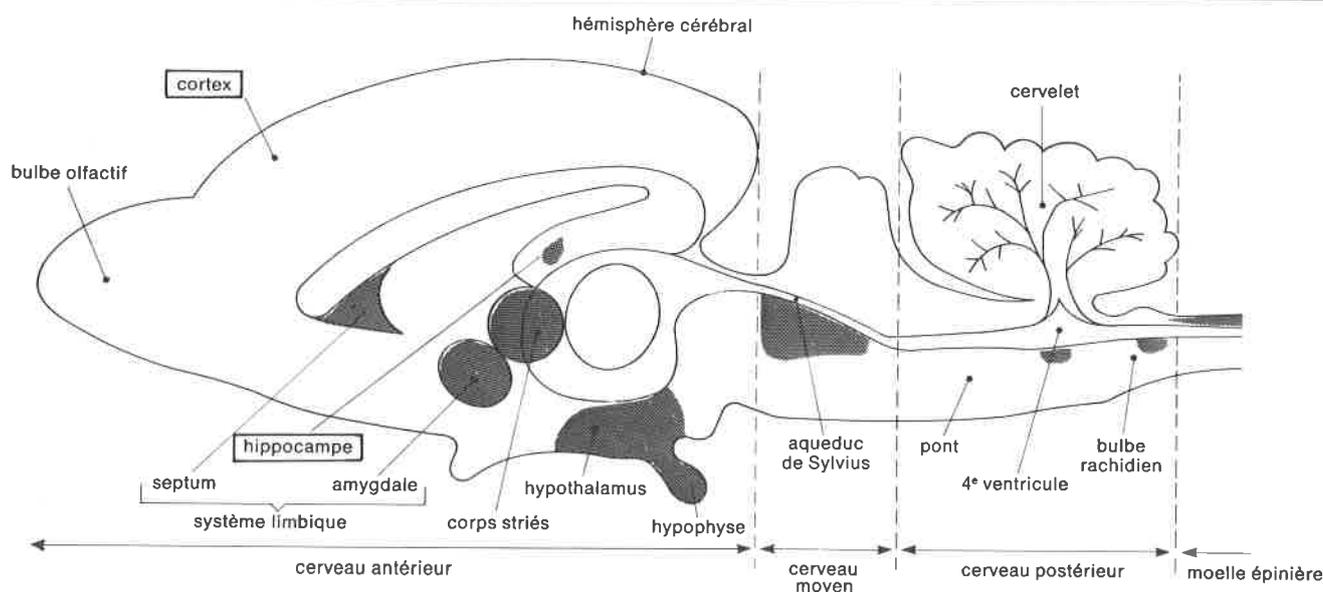
Malgré le succès éclatant remporté par ces composés actifs, deux ombres subsistaient au niveau de leur recherche. En effet les investigations chimiques entreprises pour s'écarter nettement des structures benzodiazépiniques classiques aboutissaient en général à des molécules qui perdaient le profil pharmacologique souhaité. De

Tableau 3. Exemples de benzodiazépines actives.

	
Chlordiazépoxyde (Librium®)	Flunitrazépam (Rohypnol®)
	
Diazépam (Valium®)	Nitrazépam (Mogadon®)
	
Clonazépam (Rivotril®)	Tétrazépam* (Myolastan®)
	
Clobazam (Urbanyl®)	

plus il restait beaucoup à faire pour comprendre le mécanisme de leurs actions, même si un premier pas important avait été franchi en 1975 lorsque des études de pharmacologie et de clinique avaient révélé que les effets des BZD au niveau cérébral résultent d'interactions complexes avec divers systèmes neuronaux notamment avec celui de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique ou Gaba (16). Il

**Tableau 4. Coupe sagittale de cerveau de Rat, d'après Hokfelt (41).**



restait cependant difficile d'établir le mode des relations entre le Gaba et l'activité pharmacologique des BZD bien que l'on connaisse déjà à cette époque l'action inhibitrice exercée par le Gaba sur les neurones : lors de la stimulation d'un neurone gabaergique, les molécules de Gaba libérées vont se fixer sur leurs récepteurs post-synaptiques\* situés sur des neurones notamment noradrénergiques, en diminuant leur activité. Pourtant, une possibilité d'éclairer ces zones d'ombre s'offrit en 1977 lorsque simultanément Squires et Braestrup (72) et Möhler et Okada (49) montrèrent que le Diazépam marqué au tritium se fixait spécifiquement et réversiblement sur des fragments membranaires du tissu cérébral. Le développement de ces expériences prometteuses, réalisées avec le Diazépam tritié, permit de se rendre compte que les BZD actives chez l'Animal et chez l'Homme se liaient à ces sites dans le système nerveux central (SNC). Cela inclinait à penser que les BZD pourraient agir par leur intermédiaire. Aussi de très nombreuses études ont été réalisées entre 1977 et maintenant pour obtenir le maximum d'informations sur la localisation, la nature, l'homogénéité éventuelle de ces récepteurs.

## I.2. Localisation et types de récepteurs benzodiazépamiques

Les connaissances actuelles concernant ces récepteurs sont le résultat de travaux menés avec de nombreuses substances affines pour les sites de fixations des BZD. Parmi celles-ci il y a non seulement des BZD mais également des molécules tout à fait différentes telles que par exemple des esters d'alkyles de l'acide  $\beta$ -carboline carboxylique-3 et des triazolopyridazines (cf. paragraphe II). On peut résumer l'essentiel de ces études en rappelant qu'elles ont montré que les sites de liaisons des BZD seraient au moins de deux types :

- L'un spécifique du système nerveux central (SNC) dit « central » et vraisemblablement responsable d'une manière directe ou indirecte de leurs activités thérapeutiques. Il correspond à des récepteurs pré-et post-synaptiques (55) situés sur les systèmes neuronaux notamment noradrénergiques. Une cartographie de la répartition de ces sites au sein du SNC a été établie à l'aide des BZD marquées (Diazépam, Flunitrazépam, RO 5 4844 tritiés)\*\*

\* Synapse : espace entre deux cellules nerveuses successives, où sont déchargés les neurotransmetteurs lors de la stimulation nerveuse.  
\*\* Cf. Structures, tableau 4 ci-dessus.

Selon la région considérée, il peut y avoir de grandes variations de concentration (10). Parmi les aires les plus riches on remarque le cortex frontal et, dans le système limbique, l'hippocampe, connus pour être impliqués dans la régulation des états émotionnels (36) (tableau 4).

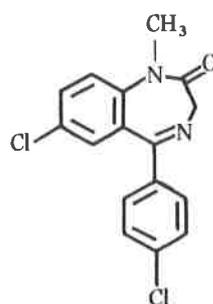
- L'autre type appelé « périphérique » ayant des caractéristiques différentes de celles du précédent, dont la localisation est à la fois périphérique et centrale : cellules gliales\*, cœur, rein, antéhypophyse (2, 60, 63). Bien que la signification physiologique de ces récepteurs périphériques ne soit pas encore élucidée on peut en espérer de nouvelles perspectives pharmacodynamiques sinon cliniques.

Il est relativement aisé de distinguer ces 2 types. Ainsi, le Diazépam et le Flunitrazépam ont une affinité légèrement plus faible pour les récepteurs périphériques que pour les récepteurs centraux alors que le Clonazépam, dont l'affinité pour les sites centraux est forte, ne montre qu'une très faible affinité pour les récepteurs périphériques. Au contraire, une autre BZD, le RO 5 - 4864\*\*, présente une forte affinité pour les récepteurs périphériques (environ dix fois supérieure à celle du Diazépam et 1 200 fois plus élevée que celle du Clonazépam (50, 60).

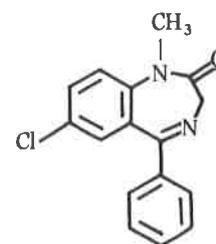
Un certain nombre de critères permettrait même d'affiner cette première subdivision, du moins en ce qui concerne les récepteurs

\* Cellules gliales : constituent la névroglie qui est un tissu de soutien du SNC du rôle trophique et métabolique.

\*\* Le RO 5 - 4864 ne diffère du Diazépam que par la présence d'un substituant en 4'. Cette BZD est convulsivante :



RO 5-4864



Diazépam

centraux BZ<sub>1</sub> (ou type 1) qui seraient mis en jeu dans l'activité anxiolytique et anticonvulsivante des BZD et BZ<sub>2</sub> (ou type 2) qui seraient impliqués dans leurs effets de sédation voire d'ataxie\*. Leurs caractéristiques principales sont rassemblées dans le tableau 5 ci-dessous. Cependant cette subdivision en BZ<sub>1</sub> et BZ<sub>2</sub> ne fait pas l'unanimité.

Gee (32, 34) et Chiu (14) pensent ainsi qu'il s'agit d'un *artefact* résultant de deux états conformationnels d'un unique récepteur en fonction des températures puisque cette apparente multiplicité visible à 0 °C disparaît à la température physiologique (37 °C). Quoi qu'il en soit, ces sites seraient également couplés aux récepteurs du Gaba comme on le verra en II.2.

## II. Conséquences de l'identification de récepteurs des benzodiazépines (BZD)

### II.1. Identification de molécules affines pour les sites de fixation des benzodiazépines et exploitation pharmacochimique éventuelle (relations structure-affinité ou activité) :

La découverte de sites de fixation des benzodiazépines et la mise au point, en routine, de tests *in vitro* et/ou *ex vivo* pour étudier les éventuelles aptitudes de différentes molécules à se lier à ces récepteurs ont donné un nouvel essor aux recherches sur les anxiolytiques, d'autant plus que, comme on l'a vu précédemment, toutes les BZD actives chez l'Animal et l'Homme s'y fixent spécifiquement à des degrés variés. Cela suggère du reste l'existence possible de ligand(s) endogène(s) anxiolytique(s) ou anxiogène(s) non encore identifié(s) à ce jour bien que très activement recherché(s). Ainsi, il a été possible de déceler de nouvelles têtes de

série chimique parmi les milliers de molécules testées. Certains des composés ayant une affinité pour ces récepteurs, non seulement ne possèdent aucune des activités benzodiazépiniques, mais peuvent même s'y opposer. De plus, suivant le type de substitution, on peut trouver au sein d'une même série chimique des molécules douées d'activités agonistes, antagonistes ou mixtes (cas des pyrazoloquinoléines (cf. plus loin).

On examinera donc schématiquement dans cette partie les principaux ligands des récepteurs aux BZD regroupés selon leur appartenance chimique : bêta-carbolines et leurs dérivés dihydro- et tétrahydro-, quinoléines, cyclopyrrolones, benzodiazépines non substituées usuellement en 5, pyrazoloquinoléines, imidazopyridines. Parmi ces structures, certaines sont capables de déplacer les BZD de leurs sites de fixation en ayant des propriétés BZD-« like ». Il convient de remarquer ici que seules les séries des bêta-carbolines, des cyclopyrrolones et des amides d'acides hydroxy-4 quinoléine carboxyliques-3 sont actuellement suffisamment fournies en dérivés et en variations structurales, du moins au vu de la littérature, pour permettre, avant d'examiner les propriétés biologiques des molécules, de procéder à une amorce de discussion des relations de structure-activité (ou affinité).

\* Ataxie : troubles moteurs caractérisés par une mauvaise coordination des mouvements.

Tableau 5. Caractéristiques majeures des récepteurs BZ<sub>1</sub> et BZ<sub>2</sub>.

BZ <sub>1</sub>	BZ <sub>2</sub>
Probablement composés de récepteurs di- ou tétramères	
Post-synaptique Relativement thermolabile Résiste à la solubilisation par les détergents Surtout abondant dans le cer- velet Moins abondant dans l'hippo- campe Absent du cortex de rat nou- veau-né Reconnaît préférentiellement les bêta-carboline carboxy- lates-3* d'alkyles et le CL 218, 872 (triazolopyrida- zine)	Pré-synaptique Relativement thermostable Rapidement solubilisé par les détergents Absent du cervelet Surtout abondant dans l'hip- pocampe Prédominant dans le cortex de rat nouveau-né Pas de reconnaissance préfé- rentielle connue
Les BZD sont, en principe, incapables de faire la distinction entre ces deux types	
Possède une forte affinité pour les BZD, avec une inhibition compétitive par le CL 218, 872**	Possède une forte affinité pour les BZD, et seulement pour les BZD, sans inhibition compétitive par le CL 218, 872
Sans doute impliqué dans les effets anxiolytiques et anticon- vulsivants des BZD	Sans doute impliqué dans les effets sédatifs des BZD

#### II.1.1. Les bêta-carbolines et leurs dérivés dihydro- et tétrahydro-

L'étude de ce type de composés sur les récepteurs benzodiazépini-  
ques est probablement plus le fait d'un criblage orienté que d'un  
criblage général. En effet, pour les raisons rappelées ci-dessus, il y a  
une recherche de caractérisation éventuelle de ligands endogènes  
des récepteurs aux BZD. Différents auteurs ont proposé comme  
ligands putatifs, agonistes ou antagonistes, les candidats suivants :  
inosine (50), hypoxanthine (4), nicotinamide (50), gaba-moduline  
(40), kynurénine (46) et « DBI »\* (11, 38, 39). Braestrup (11)  
après avoir isolé l'ester éthylique de l'acide β-carboline  
carboxylique-3 (βCCE) à partir d'urine et de cerveau de  
mammifères, a supposé que les bêta-carbolines pourraient être des  
ligands endogènes de ces récepteurs. Même si cette molécule de β-  
CCE n'a pu être décelée *in vivo* d'autres bêta-carbolines ont été  
cependant trouvées dans le cerveau : tétrahydronorharmane,  
méthoxy-6 tétrahydro-1, 2, 3, 4 β-carboline et harmane.

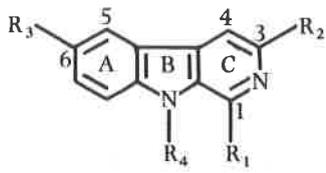
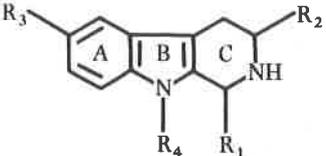
Bien que la voie de synthèse des bêta-carbolines, chez l'Animal  
comme chez l'Homme, ne soit pas connue avec certitude, ces  
composés pourraient être des produits de condensation entre le  
tryptophane, le 5-hydroxytryptophane, la tryptamine ou la 5-  
hydroxytryptamine (sérotonine) et des aldéhydes (formol ou  
acétaldéhyde ou autres aldéhydes physiologiques (28, 29)).

Cependant, selon Nielsen (54) et Braestrup (11), il s'agirait  
d'*artefacts* : ces substances se formeraient à partir de précurseurs  
durant la phase d'extraction. Cette dernière hypothèse est renforcée

\* cf. II.1.1.  
\*\* cf. II.1.4.2.

\* DBI cf. II.1.4.5.

Tableau 6. Influence des substitutions sur l'affinité en série  $\beta$ -carbolinique.

 <p><math>\beta</math>-carboline</p>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Ki* $\mu$ m
	1 Northarmane	H	H	H	H
2 Harmane	CH <sub>3</sub>	H	H	H	12,4
3 $\beta$ -CCM	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	0,001
4 $\beta$ -CCE	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	0,001
5 $\beta$ -CCP	H	CO <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	0,001
6	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	H	0,002
7	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	0,001
8		CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	0,001
9		CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	> 50
 <p>Tétrahydro-<math>\beta</math>-carboline</p>					
10 Tétrahydronorharmane	H	H	H	H	> 100
11 Tétrahydronorharmane carboxylate-3 de méthyle	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	4,5
12 Tétrahydroharmane carboxylate-3 de méthyle	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	> 50
13	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	H	0,5
14	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	> 500
15	H	H	H	H	> 100
16	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	4,5

\* Ki : cf. définition dans l'introduction.

par le fait que la substitution de l'éthanol par du méthanol ou l'exclusion de l'éthanol du procédé d'extraction entraîne respectivement l'apparition de l'ester méthylique ou des analogues à fonction acide (11).

Toutefois ces  $\beta$ -carboline, très répandues dans le règne végétal, sont connues depuis longtemps pour leurs propriétés hallucinogènes et convulsivantes. Ces observations, renforcées par le fait que l'effet convulsivant est bloqué par le Diazépam (61), plaident en faveur d'une interaction entre  $\beta$ -carboline et BZD.

#### II.1.1.1. Exemples de relations structure-affinité dans la série des $\beta$ -carboline et de leurs dérivés dihydro- et tétrahydro- :

Les nombreuses molécules disponibles dans cette série permettent de déduire l'influence des principales modifications chimiques réalisées sur l'affinité du cycle  $\beta$ -carbolinique pour les récepteurs des BZD. Il semble que la présence d'un noyau aromatique (C) dans le cycle des  $\beta$ -carboline et celle d'un substituant, carboxylate d'alkyle en 3\*, soient favorables pour conférer à la molécule une bonne affinité. En revanche, la substitution en position 1 par un radical méthyle diminue l'affinité de liaison tandis que la même substitution en 9 sur l'azote entraîne une perte presque totale de celle-ci. Ces observations apparaissent clairement dans le tableau général suivant constitué à partir d'exemples empruntés aux études de Robertson (62), Cain (13), Skolnick (70) (tableau 6 ci-dessus).

\* ou carboxamide en 3, cf. tableau 7.

#### II.1.1.2. Exemples d'activité biologique limités aux six principaux dérivés des $\beta$ -carboline carboxylates-3 d'alkyles ou carboxamides-3 :

Les propriétés biochimiques et pharmacologiques de ces six molécules sont récapitulées sommairement dans le tableau 7\*. Le tableau 7 fait ressortir l'existence, en pharmacologie, de différences importantes sinon opposées entre ces  $\beta$ -carboline qui pourraient refléter selon les dérivés une activité, par rapport à celle des BZD, agoniste, antagoniste ou mixte au niveau des récepteurs. Enfin, il est à remarquer que le sixième dérivé  $\beta$ -carbolinique a, *in vivo*, des propriétés « benzodiazépine-like ». Il en irait de même d'une autre  $\beta$ -carboline le ZK 93 423 également de Ferrosan-Schering dont la structure exacte ne semble pas avoir été publiée dans la littérature, du moins pour l'instant.

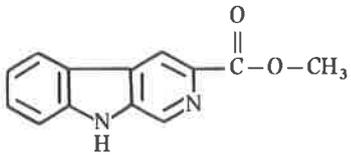
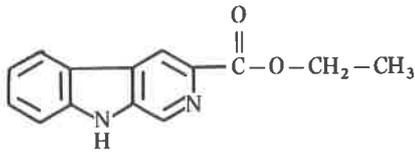
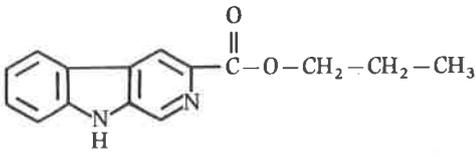
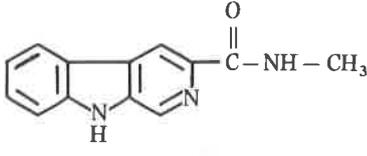
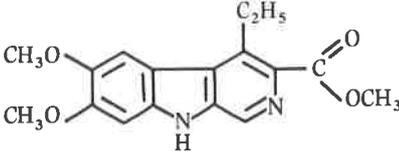
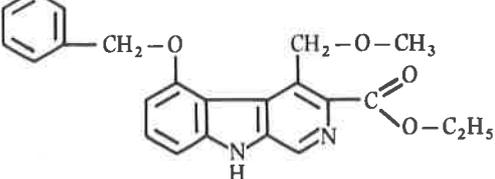
#### II.1.2. Les cyclopyrrolones

L'histoire\*\* des cyclopyrrolones, exposée récemment dans cette revue (7), représente l'un des cheminements classiques qui peuvent conduire à des médicaments. Celui-ci consiste à rechercher par criblage parmi de nombreux produits synthétisés dans des séries originales, des molécules actives susceptibles de devenir des têtes de séries en utilisant un petit nombre de tests pharmacodynamiques précis (criblage orienté) (27). Ainsi, en 1965, des chercheurs de

\* page suivante.

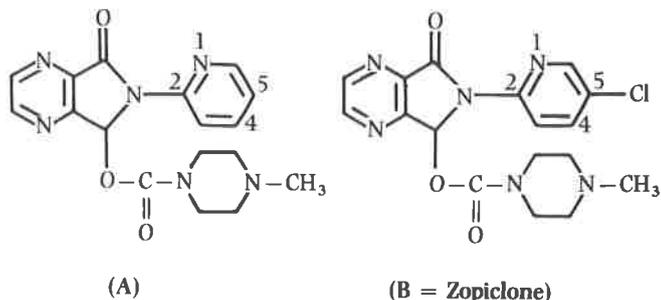
\*\* non mentionnée (sauf Zopiclone et Suriclone) dans la thèse de D. Bidet (6) pour des raisons chronologiques évidentes.

Tableau 7

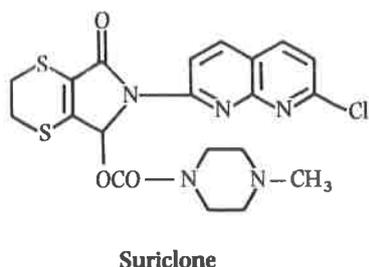
	In vitro	In vivo
* Flunitrazepam (FNM) ** Diazepam (DZP)	CI <sub>50</sub> /FNM* CI <sub>50</sub> /DPZ**	Effets pharmacologiques (cf. précéd.)
 <p>β-carboline carboxylate-3 de méthyle (β-CCM)</p>	0,008 μM 0,006 μM	convulsivant
 <p>β-carboline carboxylate-3 d'éthyle (β-CCE)</p>	0,007 μM 0,005 μM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• proconvulsivant</li> <li>• anxiogène?</li> <li>• antagonise les effets anxiolytique et anticonvulsivants des BZD</li> </ul>
 <p>β-carboline carboxylate-3 de propyle (β-CCP)</p>	0,012 μM	anticonvulsivant
 <p>FG 7142 : méthylamide de l'acide β-carboline carboxylique-3 (produit Ferrosan)</p>	150 nM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• non proconvulsivant (9)</li> <li>• proconvulsivant (Souris, Babouin) (6)</li> <li>• anxiogène (Homme)</li> </ul>
 <p>DMCM : diméthoxy-6,7 éthyl-4 β-carboline carboxylate-3 de méthyle</p>	6,6 nM (hippocampe) 10,9 nM (cervelet)	convulsivant (Rat, Souris)
 <p>ZK 91296 : benzyloxy-5 méthoxy-méthyl-4 β-carboline carboxylate-3 d'éthyle (produit Ferrosan-Schering)</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• anticonvulsivant (Souris, Babouin)</li> <li>• anxiolytique</li> </ul>

\* Ces données sont largement développées et explicitées dans la thèse de D. Bidet (6).

chez Rhône-Poulenc ont découvert les propriétés du premier représentant (A) des cyclopyrrolones, très proche de la Zopiclone (B) (7) :



Il s'agissait, en effet, pour cette équipe de trouver de nouveaux tranquillisants ayant des propriétés voisines de celles des BZD, mais de structure non benzodiazépiniques. L'approfondissement de l'étude pharmacologique du précurseur de la Zopiclone (dérivé déschloré) révéla alors non seulement des propriétés anticonvulsivantes mais encore myorelaxantes, antiagressives, sédatives, hypnotiques (7), autant d'activités qui le rapprochaient qualitativement des BZD. L'élargissement de cette série a rendu possible l'établissement de relations structure-activité et la sélection de deux produits actuellement en cours de développement, la Zopiclone en tant qu'hypnotique et la Suriclone (analogue du premier) comme anxiolytique :



Aussi, en 1977, après la mise en évidence des récepteurs aux BZD (cf. précédemment) bien que les tranquillisants classiques (méprobamate...) ne s'y fixent pas, il a cependant paru logique de tester l'affinité éventuelle des cyclopyrrolones pour ces récepteurs puisqu'elles possédaient à des degrés divers les 5 principaux types d'activité des BZD. Cette expérience révéla l'affinité de telles molécules pour les récepteurs des BZD. Malgré cela, on pourrait imaginer que les sites de liaison des cyclopyrrolones soient légèrement différents de ceux des BZD, compte tenu des petites différences de liaison entre les produits des deux séries (7) :

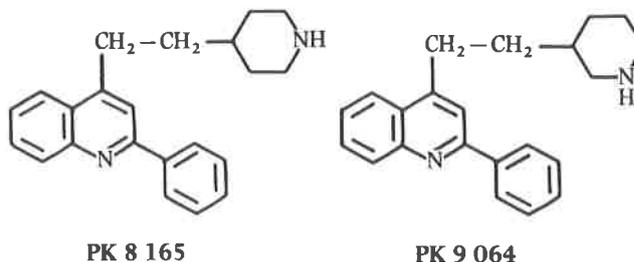
	Hippocampe		Cervelet	
	Ki (nM)	Hill coef.	Ki (nM)	Hill coef. *
Zopiclone . . . . .	29	0,92	30	0,89
Suriclone . . . . .	1,0	1,13	1,3	1,08
Diazépam . . . . .	19	1,13	27	1,03
Nitrazépam . . . . .	14	0,97	20	0,87
Flunitrazépam . . . . .	4	0,99	7,4	1,04
Chlordiazépoxyde . . . . .	561	1,00	766	0,88

Inhibition des sites marqués par la Suriclone  $^{-3}\text{H}$  (0°C)

\* cf. définition dans l'introduction.

### II.1.3. Quinoléines et récepteurs des BZD

Des études (1981-1983) montrent que l'affinité des dérivés de la quinoléine est apparemment très dépendante de la nature, du nombre et de la position des substituants du noyau quinoléinique. Par exemple, les PK 8165 et PK 9064, deux phénylquinoléines de Pharmuka :



déplacent selon Le Fur (47) et Gee (31), *in vitro* les BZD de leurs récepteurs :

	K <sub>d</sub> (nM)	B <sub>max</sub> (f. mol/mg protéine)*
témoin . . . . .	1,2 ± 0,004	1 047 ± 70
+ 30 nm PK 8165 . . . . .	3,0 ± 0,2°	1 091 ± 64
+ 300 nm PK 9084 . . . . .	4,5 ± 0,5°	1 007 ± 78

° P < 0,001

Inhibition de la liaison du  $^3\text{H}$ -Flunitrazépam par les PK 8165 et 9084 (cortex cérébral de Souris) (d'après Gee (31)).

\* f. mol. = femto-moles.

Leurs affinités pour le récepteur BZD sont supérieures en présence d'anions notamment halogénés comme c'est du reste le cas pour les BZD (15, 18, 68).

Ces phénylquinoléines révèlent dans un test de conflit modifié de Vogel\* des propriétés anxiolytiques *in vivo* chez le Rat (47) sans pour autant être responsables d'ataxie ou de sédation, même à des doses 5 à 20 fois supérieures aux doses anxiolytiques (47), néanmoins, ces structures sont dépourvues d'effets anticonvulsivants (31, 47).

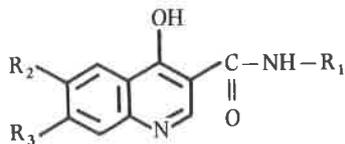
L'affinité éventuelle, pour les récepteurs BZD, de plusieurs molécules appartenant à une série d'hydroxy-4 quinoléine carboxamides-3 préparées chez Roussel Uclaf, a été étudiée par Hunt et coll. (44), *in vitro* et pour quelques-unes *ex vivo*. Il en

#### \* Principe du test de Vogel (73) ou test conflictuel chez le Rat

On enferme des Rats privés d'eau depuis 48 heures dans une enceinte comportant des abreuvoirs métalliques reliés à l'une des bornes d'un générateur de courant électrique. Ces sources d'eau ne peuvent être atteintes par les Rats qu'en se plaçant sur un plancher métallique (rendu individuel au moyen d'un tunnel en plastique) relié à l'autre borne d'un générateur. Dès que les Rats boivent, ils établissent le courant et reçoivent une décharge. Les animaux prétraités par un anxiolytique subissent plusieurs décharges avant de renoncer à étancher leur soif, etc.

ressort que pour certaines d'entre elles, les affinités sont égales ou supérieures à celles du Diazépam et des esters, les plus affines, de l'acide  $\beta$ -carboline carboxylique-3.

**Exemple : tableau 8.**



			Étude sur récepteur <i>in vitro</i>	Étude sur récepteur <i>ex vivo</i>
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	IC <sub>50</sub> nm	DE <sub>50</sub> (mg/kg) PO
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	1,2	7,5
	H	H	4,5	IN 100
	H	H	7,5	77
	H	H	1,3	—
»		H	3,3	IN 100
»	Cl	H	1,0	50
»	CF <sub>3</sub>	H	2,6	—
»	H	Cl	3,1	IN 100
	H	H	1,2	4,0
»	CH <sub>3</sub>	H	1,5	—
»	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	0,4	9,5
»		H	1,9	2,3
»	Cl	H	0,8	3,0
»	F	H	1,3	2,0
Diazépam			4,7	8,0

On peut noter que si l'amide en 3 est formé à partir de l'amino-1 dihydro-4,5 thiazol-2 et que simultanément la position 6 est substituée, l'affinité est meilleure *ex vivo*. Ceci paraît indiquer que la conjonction de ces deux éléments structuraux est favorable à un meilleur passage au niveau du système nerveux central. (Des tests pharmacologiques sont en cours afin de définir le profil anxiolytique possible des éléments de cette série).

On peut, en revanche, remarquer que, par exemple, 3 dérivés d'acide quinoléine carboxylique-3, voisins des molécules précédentes, n'ont aucune affinité à des Ki >  $\mu$ M (13) :

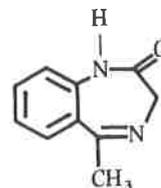
	R	Ki, $\mu$ M
III	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	100
II	CO <sub>2</sub> H	100
I	CHO	100

**II.1.4. Exemples de types structuraux dont seulement quelques molécules ont été examinées vis-à-vis du récepteur benzodiazépinique, du moins au vu de la littérature**

**II.1.4.1. Benzodiazépines-1-4 non substituées usuellement en 5**

Il s'agit de deux produits Roche les RO 5 - 3663 et RO 15 - 1788, appartenant à la série des BZD 1-4, qui ont un comportement inhabituel dans cette série.

• Le RO 5 - 3663 se distingue des BZD classiques par l'absence d'un substituant en 7 et d'un cycle aromatique en 5 :



Dihydro-1,3 méthyl-5  
2 H benzodiazépine-1,4 one-2 (RO 5-3663)

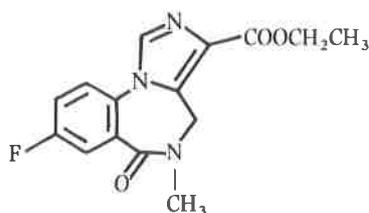
Cette molécule a une affinité faible pour les récepteurs benzodiazépiniques et manifeste *in vivo* des propriétés et une puissance d'action proches de celles d'un convulsivant puissant la picrotoxine (66). Elle antagoniserait l'immobilité et la sédation induite par le Diazépam (52). De plus, après avoir d'abord pensé qu'elle était anxiolytique (22), Feldon l'a donnée récemment anxiogène (21) dans le test de Geller\*.

**\* Principe du test de Geller**

Ce test permet de déceler sélectivement les éventuelles propriétés anxiolytiques, sédatives et psychostimulantes d'une molécule. Il consiste à conditionner un Rat (situé dans une cage dont le plancher est électrifiable) en l'habituant à recevoir une récompense sous forme de nourriture chaque fois qu'il appuie sur un levier. Puis on le place en situation conflictuelle en alternant des périodes où la distribution de nourriture se fait comme précédemment avec des périodes où le fait d'appuyer sur le levier provoque simultanément une distribution de nourriture, une décharge électrique (plancher) et un son. En pratique : tant que l'animal conditionné n'entend pas le « son », il appuie régulièrement sur le levier et cesse dès que le son retentit. Au contraire, si l'animal est prétraité :

- par un *anxiolytique* il continue à appuyer lors du choc et du son;
- par un *sédatif*, il diminue la fréquence de ses pressions sur le levier même en l'absence de son et de choc;
- par un *psychostimulant*, il augmente la fréquence de ses pressions sur le levier avec ou sans bruit.

● Le RO 15 - 1788 est une imidazobenzodiazépine également caractérisée par l'absence du noyau aromatique en 5 mais comportant un fluor en 7 (cette dernière substitution est du reste connue pour ne pas induire d'activité anxiolytique dans la série des benzodiazépines) :



Dihydro-5,6 fluoro-8 méthyl-5 oxo-6 imidazo (1, 5a)  
4 H-benzodiazépine-1,4 carboxylate-3 d'éthyle

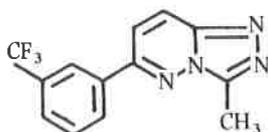
● Ce produit déplace les BZD de leurs sites de fixation (48, 51). Sa  $Cl_{50}$ , par rapport à celle du Diazépam est de  $0,002 \mu M$  (42). Il se lie de façon spécifique aux récepteurs centraux mais non périphériques des BZD (42, 48).

Il inverse les effets des agonistes (BZD, CL218,872 \*...) et des agonistes inverses\* (DMCM, FG7142,  $\beta$ -CCE,  $\beta$ -CCM), il s'oppose donc aux effets anxiolytiques, anticonvulsivants des BZD mais non pas à ceux des barbituriques, méprobamate, méthaqualone... sa propriété d'antagoniser sélectivement les récepteurs aux BZD est de plus en plus contestée, en effet, il possède une activité agoniste partielle : effet anticonvulsivant par rapport aux convulsions induites par le pentylénététrazole ou par la bicuculline et au RO 5-3663.

Il serait :

- à faible dose un antagoniste des récepteurs aux BZD (diminution de l'effet anticonvulsivant des BZD),
- à plus forte dose, un agoniste partiel (effet anticonvulsivant).

#### II.1.4.2. Une triazolopyridazine : le CL 218,872 de chez Lederle



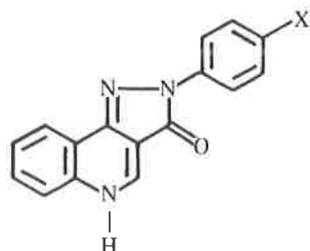
Méthyl-3 (trifluorométhyl-3 phényl)-6  
s-triazolo (4,3-b') pyridazine.

Le CL 218,872 est un antagoniste des récepteurs aux BZD (45) qui déplace le Diazépam de ses sites récepteurs ( $Cl_{50}/FNM = 0,14 \mu M$ ,  $Cl_{50}/DZP = 0,11 \mu M$  \*\*). Il provoque, chez l'Animal, des effets comportementaux semblables à ceux des BZD.

Cet anxiolytique est, de plus, sédatif mais à des doses nettement supérieures (Hunt (43)). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'affinité du CL 218,872 est beaucoup plus forte pour les récepteurs benzodiazépiniques de type  $BZ_1$  (Klepner 1979 (43, 45)).

#### II.1.4.3. Trois pyrazoloquinoléines.

Très proches l'une de l'autre, elles ont cependant la particularité de manifester pour les récepteurs des BZD des activités *antagoniste* (CGS 8216), *agoniste* (CGS 9896) ou *mixte* suivant le type de substitution X :



CGS 8216 X = H Antagoniste  
X = OCH<sub>3</sub> Mixte  
CGS 9896 X = Cl Agoniste

Dihydro-2,5 3 H-pyrazolo (4,3-c) quinoléinone (s)-3

● Le CGS 8216 est un antagoniste spécifique des récepteurs aux BZD (19, 75) qui inhibe fortement *in vitro* la liaison du Flunitrazépam tritié avec une puissance environ vingt fois supérieure à celle du Diazépam (19).

	<i>in vitro</i> $Cl_{50}$ (nm)	<i>in vivo</i> $Dl_{50}$ (mg/kg, PO)
CGS 8216	0,3	7,0 (3,9-13,2)
Diazépam	8,0	5,0 (3,7- 6,6)

**Inhibition de la liaison du <sup>3</sup>H-Flunitrazépam par le CGS 8216 et le Diazépam, *in vitro* et *in vivo*, sur des préparations de membranes cérébrales de Rat (d'après (19)).**

D'une façon générale, ce produit s'oppose, *in vivo*, aux effets comportementaux du Diazépam (5, 53). On peut remarquer qu'il antagonise les effets anticonvulsivants de cette BZD, comme le RO 15-1788 mais avec une durée d'action beaucoup plus longue : 6 à 8 heures avec le CGS 8216 et 15 minutes avec le RO 15-1788 (19).

Il exercerait, chez le Rat, à fortes doses (10 mg/kg) une action anxiogène (23) non inversée par le Chlordiazépoxyde (24, 25). Il ressemble en cela aux autres antagonistes,  $\beta$  CCE et RO 15-1788 qui ont une activité intrinsèque anxiogène (25) et une capacité d'antagoniser les effets anxiolytiques des BZD (12, 42, 64). Cependant, tout récemment, à la suite d'études comparatives entre ces trois molécules (RO 15-1788,  $\beta$  CCE et CGS 8216), File (24) conclut que les deux premières agissent bien sur les récepteurs benzodiazépiniques alors que ce ne serait peut-être pas le cas de la troisième.

● Le CGS 9896 : ce dérivé très voisin du CGS 8216 est un inhibiteur puissant de la liaison du Flunitrazépam tritié (33, 35, 75).

Inhibiteur	KI (nM)	Coefficient de Hill
CGS 9896 (4)	$0,035 \pm 0,006$ *	$0,85 \pm 0,06$
CL 218872 (5)	$136,8 \pm 22,8$ *	$0,67 \pm 0,01$ *
Flunitrazépam (5)	$1,03 \pm 0,04$	$0,92 \pm 0,3$

**Inhibition de la liaison du <sup>3</sup>H-Flunitrazépam par le CGS 9896, le CL 218,872 et le Flunitrazépam (membranes corticales de Rat) (d'après (33)).**

\*  $P < 0,001$

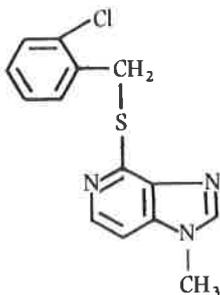
\* Cf. définition en II.2.

\*\* L'affinité de ce produit pour les récepteurs  $BZ_1$  (cf. précédemment) serait plus grande que pour les  $BZ_2$  (à 37 °C, il perd sa capacité de différenciation des deux types).

C'est un anticonvulsivant et un anxiolytique non sédatif dont l'action paraît résulter de son activité agoniste des récepteurs benzodiazépiniques (67).

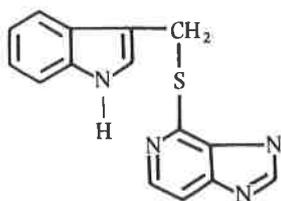
- Le dérivé où X = OCH<sub>3</sub> est un antagoniste partiel à faibles doses (« Diazépam-like ») et un antagoniste à fortes doses (76) qui bloque les convulsions induites par le pentyltétrazole.

II.1.4.4. Deux imidazopyridines de Merck EMD 39 593 et EMD 41 717 qui sont des *antagonistes* relativement faibles et *seulement partiels* des BZD :



EMD 39593

(chloro-2 benzylthio)-4 méthyl-1  
1 H-imidazo (4,5-c) pyridine



EMD 41717

[(benzo-(b) thiényl-3) méthylthio]-4  
méthyl-3 3 H-imidazo (4,5-c) pyridine

Ces molécules : EMD 39 593 et EMD 41 717 inhiberaient de façon compétitive la liaison du Diazépam tritié avec des affinités modérées : les valeurs des K<sub>i</sub> étant de l'ordre de 2,54 μM pour l'EMD 39 593 et de 1,20 μM pour l'EMD 41 717 (69).

Ces molécules antagonisent à la dose de 20 mg/kg, chez les rongeurs, les effets anxiolytiques des Diazépam et Chlordiazépoxide (69). En revanche, à cette même dose, elles ne s'opposent pas aux actions anticonvulsivantes et myorelaxantes de ces BZD.

#### II.1.4.5. Le « Diazépam binding inhibitor » (DBI)

On peut enfin mentionner l'éventuelle existence d'un peptide endogène (38, 39), le « Diazépam Binding Inhibitor » ou DBI.

Il s'agirait d'un peptide de 104 acides aminés de poids moléculaire égal à 11 000, se fixant sur les récepteurs aux BZD. Ce peptide existerait dans le cerveau de Rat (à des concentrations assez fortes : 10 à 25 μM) et à la périphérie (foie, rate, rein). Il serait inhibiteur compétitif des Diazépam, flunitrazépam, β-CCP et RO-15-1788 (le K<sub>i</sub> par rapport au Diazépam étant de 4 μM).

Il produirait *in vitro* et *in vivo* des effets opposés à ceux des BZD et semblables à ceux des β-carbolines :

- réduction de l'effet anxiolytique du Diazépam (effet qui est par ailleurs bloqué par le RO 15-1788);
- activité proconvulsivante.

## II.2. Mécanisme supposé de l'interaction et du couplage entre les récepteurs des BZD et ceux du Gaba

Les études pharmacologiques menées avec les BZD avaient permis de mettre en évidence depuis longtemps, comme on l'a vu précédemment (cf. I-1), l'existence de relations entre Gaba et BZD.

Cependant il était très difficile d'imaginer la nature de ces relations au niveau de la pharmacologie moléculaire tant que les récepteurs de ces dernières n'avaient pas été identifiés, caractérisés et localisés. Dès que cela fut réalisé (49, 72), on a pu se rendre compte que les distributions des récepteurs benzodiazépiniques et gabaergiques étaient très voisines.

A partir de là, Costa (17) et Guidotti (40) émirent l'hypothèse que récepteurs aux BZD et récepteurs au Gaba constitueraient deux entités distinctes pouvant former un complexe macromoléculaire : celui-ci serait localisé sur un neurone post-synaptique faisant suite à un neurone gabaergique. Il comprendrait un récepteur au Gaba (R1) flanqué de part et d'autre d'un canal aux ions chlorures (ionophore), d'un récepteur aux BZD (R2) et d'une protéine intercalée entre R1 et R2 : la Gaba-moduline (GM). Ainsi Costa suggéra en 1979 (15) que l'un des mécanismes d'action des BZD serait de provoquer une facilitation de la transmission inhibitrice gabaergique en augmentant l'affinité des récepteurs au Gaba pour le Gaba.

Le fonctionnement de ce complexe peut se comprendre aisément à partir du tableau 9, modifié de Braestrup (10), si l'on considère trois de ses états :

#### État de repos :

Le récepteur au Gaba n'est pas occupé. Il est maintenu en état de basse affinité par le Gaba-moduline. Le récepteur aux BZD est également inoccupé; le canal des ions chlorures est fermé.

#### État d'activation :

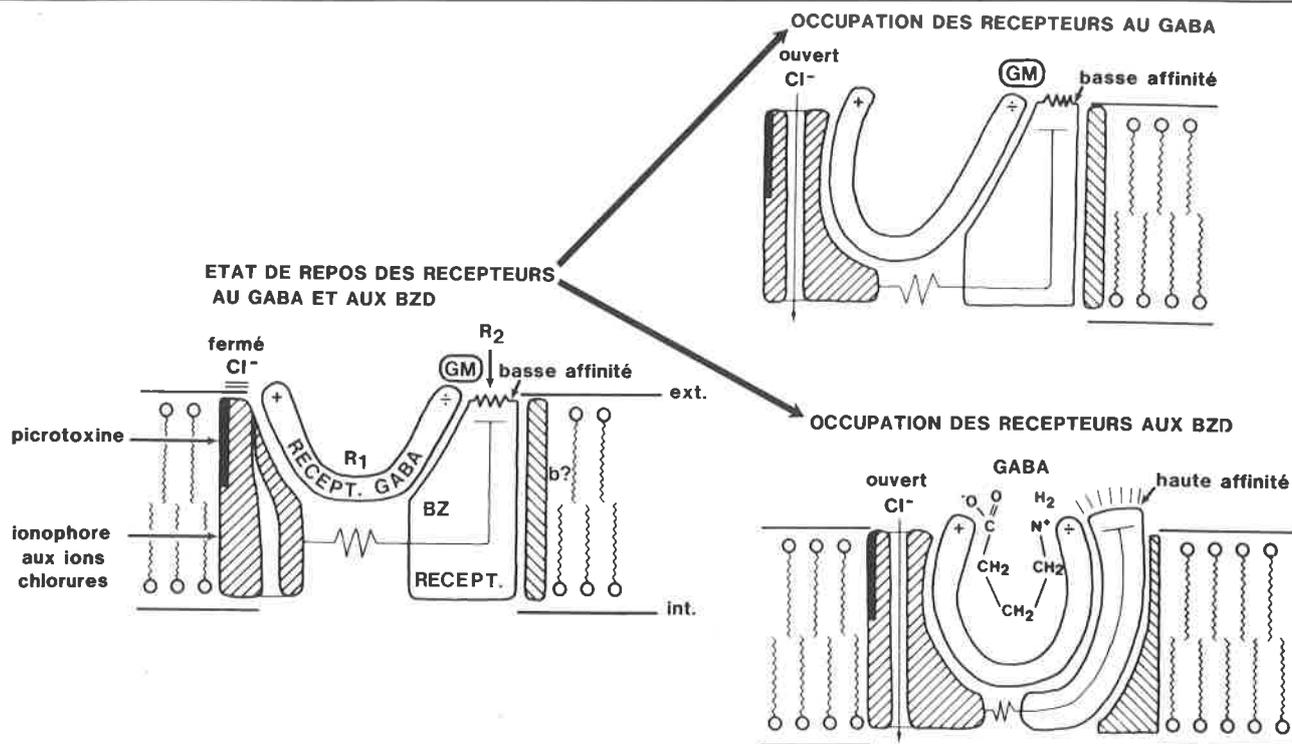
a) Le récepteur des BZD n'est pas occupé; le récepteur au Gaba est occupé par le Gaba bien que maintenu en état de basse affinité par le Gaba-moduline. L'ionophore aux ions chlorures s'ouvre avec une basse fréquence; les ions chlorures pénètrent à l'intérieur de la cellule; la transmission gabaergique s'opère et provoque un effet inhibiteur sur le fonctionnement du neurone porteur du complexe Gaba-BZD.

b) Le récepteur des BZD est occupé par une BZD, ou un ligand putatif endogène, ce qui a pour effet d'inactiver le Gaba-moduline, par une phosphorylation due à une protéine-kinase AMP cyclique dépendante (Wise (74)) et de faire passer le récepteur au Gaba à l'état de haute affinité. Lorsqu'une molécule de Gaba se présente à son récepteur, son affinité est renforcée et il se produit une élévation de la fréquence d'ouverture de l'ionophore. La conductance des ions chlorures augmente; ils sont plus nombreux qu'en a) à entrer dans la cellule, la transmission gabaergique s'élève, l'effet inhibiteur sur le fonctionnement du neurone porteur du complexe Gaba-BZD est renforcé. Il est nécessaire d'apporter trois précisions à cette hypothèse séduisante du complexe ionophore-récepteur gabaergique-Gaba-moduline-récepteur benzodiazépiniq. D'une part, il existerait en fait d'après Guidotti (40) deux sites de fixation pour le Gaba. L'un prépondérant pour la transmission gabaergique dans le SNC, dont l'affinité serait régulée par les BZD (cf. schéma précédent). L'autre, de moindre importance pour le SNC, qui serait indépendant des BZD (17, 20). D'autre part, selon Hunt (43), le rôle du Gaba dans l'effet anxiolytique des BZD ne serait pas aussi évident que dans le cas de leurs actions myorelaxantes (niveau de la moelle épinière) et anticonvulsivantes (niveau du cortex cérébral). Enfin, un récepteur aux barbituriques pourrait être associé à ce complexe (58).

De plus les antagonistes principaux des récepteurs aux BZD couplés à l'ionophore aux ions chlorures ont permis à Polc (58) de préciser que les molécules qui :

- comme les BZD et les « BZD-like » se fixent sur ces récepteurs et provoquent l'ouverture du canal au chlore sous l'action de Gaba et exercent des effets pharmacologiques des BZD seraient des agonistes des BZD;
- se fixent sur ces récepteurs sans provoquer l'ouverture de ce canal au chlore et qui n'ont pas d'activité pharmacologique

Tableau 9. Tableau modifié de Braestrup (10).



intrinsèque mais qui bloquent l'action des BZD ou de leurs agonistes (tels que par exemple le CGS 8216, le  $\beta$ -CCP et le RO 15-1788) seraient des antagonistes des BZD;

- comme les béta-carbolines le FG 7147 et le DMCM, se fixent sur

les récepteurs aux BZD sans provoquer d'ouverture du canal aux ions chlorures et qui exercent des effets pharmacologiques inverses de ceux des BZD ou de leurs agonistes (effets anxiogènes et/ou convulsivants) seraient des agonistes inverses des BZD.

## Conclusion

Les conséquences pratiques de l'identification de sites liant spécifiquement et réversiblement les BZD (molécules exogènes) sont particulièrement appréciables par trois possibilités désormais offertes :

- Recherche de substances, ligands endogènes (anxiolytiques ou anxiogènes) spécifiques de ces récepteurs. Pour l'instant, malgré les nombreux candidats envisagés aucun n'a pu être retenu avec certitude mais cette potentialité est tout à fait séduisante et a probablement déjà eu une retombée pratique (cf. ci-dessous).

- Recherche de nouvelles têtes de série chimique par criblage de milliers de molécules éventuellement aptes à se fixer sur ces récepteurs. Au départ, ce criblage a d'abord été vraisemblablement orienté vers certaines molécules en fonction, soit de l'hypothèse des ligands endogène putatifs ( $\beta$ -carbolines), soit de leurs propriétés pharmacologiques (molécules dont le spectre d'activité rappelait celui des BZD). Les premières sélections ainsi réalisées rendaient possibles des études de structure à l'intérieur d'une même série ( $\beta$ -carbolines, cyclopyrrolones, quinoléines).

On peut remarquer ici qu'il y a donc maintenant une sorte d'abus de langage à parler de récepteurs des BZD étant donné que ceux-ci peuvent être également occupés par de nombreuses autres molécules. En attendant que le(s) éventuel(s) ligand(s) endogène(s) putatif(s) soi(en)t identifié(s) avec précision, on pourrait suivre la proposition de Blanchard et Cotrel (7) et parler de « sites récepteurs des tranquillisants type BZD », plutôt que de sites récepteurs des

BZD. Cependant, au cas où des ligands endogènes spécifiques seraient enfin caractérisés, il conviendrait alors de qualifier les récepteurs avec le nom de ces substances naturelles.

- Recherche d'amélioration de la connaissance des mécanismes d'action des BZD. La découverte des sites fixant les BZD a aussi concouru activement à l'établissement d'une hypothèse attrayante selon laquelle il existerait une interaction et un couplage entre « les récepteurs BZD » et ceux du Gaba couplés eux-mêmes à des ionophores aux ions chlorures (cf. II.2).

Finalement, le concept de récepteur joue un rôle important dans le développement des recherches menées autour des BZD, souvent avec des structures différentes de celles-ci. L'examen des travaux effectués à partir des BZD dépasse en fait leur propre cadre puisqu'il reflète très bien la réalité de la recherche pharmaceutique. En effet, les fruits directement utilisables de celle-ci (médicaments) résultent le plus souvent d'une synergie entre Chimie et Biologie. Les produits de synthèse ou d'extraction sont en général à l'origine de la découverte de nouvelles activités pharmacologiques ou de l'élucidation des mécanismes biochimiques (impliquant par exemple l'identification et le rôle de récepteurs...) qui elles-mêmes peuvent suggérer la synthèse d'autres molécules à leur tour potentiellement génératrices de progrès en biologie, etc.

\*\*

Les auteurs remercient L. Nédelec des conseils pertinents qu'il leur a amicalement prodigués au cours de la rédaction de cet article.

## Bibliographie

- (1) R. P. Ahlquist : « A Study of the Adrenotropic Receptors », *Am. J. Physiol.*, 1948, 153, 586.
- (2) R. A. Anderson, R. Mitchell : « Multiple benzodiazepine binding sites in rat pituitary »; *Br. J. Pharmacol.*, 1983, 79, 290P.
- (3) E. J. Ariens : « Receptors : from fiction to fact. »; *Trends Pharmacol. Sci. Inaugural issue*, 1979, 11.
- (4) T. Asano, S. Spector : « Identification of inosine and hypoxanthine as endogenous ligands for the brain benzodiazepine-binding sites »; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979, 76, 977.
- (5) P. Bernard, K. Bergen, R. Sobiski, R. D. Robson : « CGS 8216(2-phénylpyrazolo (4,5-c) quinolin-3(5H)one) an orally effective benzodiazepine antagonist »; *Pharmacologist*, 1981, 23, 150.
- (6) D. Bidet : « Les antagonistes principaux des récepteurs aux benzodiazépines (BZD) ». Thèse de Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie (302 références); soutenue le 15 décembre 1983 à la Faculté de Châtenay-Malabry.
- (7) J. C. Blanchard, C. Cotrel : « Une famille chimique originale de tranquillisants : les cyclopyrrolones »; *L'actualité chimique*, novembre 1983, 37.
- (8) J. R. Boissier, C. Euvrard, J. C. Gagnault : « Les médicaments psychotropes »; *La Recherche*, 1980, 11, 1235.
- (9) C. Braestrup, M. Nielsen : « Anxiety »; *Lancet*, 1982, 2, 1030.
- (10) C. Braestrup, M. Nielsen : « Benzodiazepine receptors » in : « Handbook of Psychopharmacology »; Eds L. Iversen, D. Iversen, H. Snyder; Plenum press. (New York and London); 1983, 17, 285.
- (11) C. Braestrup, M. Nielsen, C. E. Olsen : « Urinary and brain  $\beta$ -carboline-3-carboxylates as potent inhibitors of brain benzodiazepine receptors »; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, 77, 2288.
- (12) C. L. Brown, A. M. Johnson : « Ethyl  $\beta$ -carboline-3-carboxylate reverses the effect of benzodiazepines in a test for detecting anxiolytic activity »; *Br. J. Pharmacol.*, 1982, 75, 43P.
- (13) M. Cain, R. W. Weber, F. Guzman, J. M. Cook, S. A. Barker, K. C. Rice, J. N. Crawley, S. M. Paul, P. Skolnick : «  $\beta$ -carbolines : synthesis and neurochemical and pharmacological actions on brain benzodiazepine receptors »; *J. Med. Chem.*, 1982, 25, 1081.
- (14) T. H. Chiu, H. C. Rosenberg : « Multiple conformational states of benzodiazepine receptors »; *Trends Pharmacol. Sci.*, 1983, 348.
- (15) E. Costa, A. Guidotti : « Molecular mechanisms in the receptor actions of benzodiazepines »; *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1979, 19, 531.
- (16) E. Costa, A. Guidotti, C. C. Mao, A. Suria, « New concepts on the mechanism of action of benzodiazepines »; *Life Sci.*, 1975, 17, 167.
- (17) E. Costa, A. Guidotti, G. Toffano : « Molecular mechanisms mediating the action of diazepam on Gaba receptors »; *Br. J. Psychiat.*, 1978, 133, 239.
- (18) E. Costa, D. Rodbard, C. Pert : « Is the benzodiazepine receptor coupled to a chloride anion channel »; *Nature*, 1979, 277, 315.
- (19) A. J. Czernik, B. Petrack, H. J. Kalinsky, S. Psychoyos, W. D. Cash, C. Tsai, R.K. Rinehart, F.R. Granat, R.A. Lovell, D.E. Brundish, R. Wade : « CGS 8216 Receptor binding characteristics of a potent benzodiazepine antagonist »; *Life sci.*, 1982, 30, 363.
- (20) S. J. Enna : « Gaba receptor pharmacology. Functional considerations »; *Biochem. Pharmacol.*, 1981, 30, 907.
- (21) J. Feldon, T. Lerner, D. Levin, M. Myslobodsky : « A behavioral examination of convulsant benzodiazepine and Gaba antagonist, RO 5-3663, and benzodiazepine-receptor antagonist RO 15-1788 »; *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1983, 19, 39.
- (22) J. Feldon, M. Myslobodsky : « Convulsant benzodiazepine RO 5-3663 has anxiolytic properties »; *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1982, 16, 689.
- (23) S. E. File, R. G. Lister : « Quinolines and anxiety : anxiogenic effects of CGS 8216 and partial anxiolytic profile of PK 9084 »; *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1983, 18, 185.
- (24) S. E. File, R. G. Lister : « Interactions of ethyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylate and RO 15-1788 with CGS 8216 in an animal model of anxiety »; *Neurosci. Lett.*, 1983, 39, 91.
- (25) S. E. File, R. G. Lister, D. J. Nutt : « The anxiogenic action of benzodiazepine antagonists »; *Neuropharmacol.*, 1982, 21, 1033.
- (26) J. C. Gagnault : « La Pharmacochimie » (paragraphe 1, rôle du récepteur); *Encyclopaedia Universalis Symposium II* (1980).
- (27) J. C. Gagnault : « Principes de la Recherche du Médicament »; Lavoisier (1982).
- (28) J. C. Gagnault, D. Frechet, L. Nédelec : « Indolylméthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4-isoquinoléines et benzyl-1 tétrahydro-2,3,4,9/1H/ $\beta$ -carbolines formées à partir de la tryptamine et de ses dérivés »; *Ann. pharm. fr.*, 1978, 36, 401.
- (29) J. C. Gagnault, D. Frechet, L. Nédelec : « Indolylméthyl-1 tétrahydro-2,3,4,9/1H/ $\beta$ -carbolines formées à partir de la tryptamine ou de ses dérivés »; *Ann. pharm. fr.*, 1978, 36, 561.
- (30) J. C. Gagnault, L. Nédelec : « Les benzodiazépines : aspects historiques, éléments de structure-activité et perspectives d'avenir »; *L'actualité chimique*, Janvier 1983, 17.
- (31) K. W. Gee, R. E. Brinton, H. I. Yamamura : « PK 8165 and PK 9084, two quinoline derivatives with anxiolytic properties, antagonize the anticonvulsant effects of diazepam »; *Brain Res.*, 1983, 264, 168.
- (32) K. W. Gee, F. J. Ehlert, H. I. Yamamura : « The influence of temperature and gamma-aminobutyric acid on benzodiazepine receptor subtypes in the hippocampus of the rat »; *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1982, 106, 1134.
- (33) K. W. Gee, W. D. Horst, R. O'Brien, H. I. Yamamura : « High affinity inhibition of (3H)-flunitrazepam binding to brain benzodiazepine receptors by CGS 9896, a novel pyrazoloquinoline »; *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1982, 105, 457.
- (34) K. W. Gee, H. I. Yamamura : « Regional heterogeneity of benzodiazepine receptors at 37 °C : An in vitro study in various regions of the rat brain »; *Life Sci.*, 1982, 31, 1939.
- (35) K. W. Gee, H. I. Yamamura : « A novel pyrazoloquinoline that interacts with brain benzodiazepine receptors : characterization of some in vitro and in vivo properties of CGS 9896 »; *Life Sci.*, 1982, 30, 2245.
- (36) J. S. Gray : « The neuropsychobiology of anxiety »; *Br. J. Psychol.*, 1978, 69, 417.
- (37) D. A. Greendberg, D. C. U'Prichard, S. H. Snyder : « Alpha-noradrenergic receptor binding in mammalian brain : differential labelling of agonist and antagonist states »; *Life Science*, 1976, 19, 69.
- (38) A. Guidotti, M. G. Corda, E. Costa : « Isolation, characterization and purification to homogeneity of an endogenous peptide agonist of benzodiazepine receptors »; *Fed. Proc.*, 1983, 42, n° 1473-2009.
- (39) A. Guidotti, C. M. Forchetti, M. G. Corda, D. Konkel, C. D. Bennett, E. Costa : « Isolation, characterization and purification to homogeneity of an endogenous polypeptide with agonistic action on benzodiazepine receptors »; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1983, 80, 3531.
- (40) A. Guidotti, G. Toffano, E. Costa : « An endogenous protein modulates the affinity of Gaba and benzodiazepine receptors in rat brain »; *Nature*, 1978, 275, 553.
- (41) T. Hokfelt : « Les messagers chimiques du cerveau »; *La Recherche*, 1981, 12, 558.
- (42) W. Hunkeler, H. Moehler, L. Pieri, P. Polc, E. P. Bonetti, R. Cumin, R. Schaffner, W. Haefely : « Selective antagonists of benzodiazepines »; *Nature*, 1981, 209, 514.
- (43) P. Hunt : « Benzodiazepine receptors : evidence for heterogeneity »; *Drug Dev. Res.*, 1982, suppl. 1, 13.
- (44) P. Hunt, M. Fortin, J. C. Gasc, F. Clemence, D. Humbert : « Nouvelles quinoléines anxiolytiques : synthèse et affinité »; Poster présenté aux Journées Internationales de Chimie thérapeutique, 6-10 septembre 1983, à Pampelune (Espagne).
- (45) C. A. Klepner, A. S. Lippa, D. I. Benson, M.C. Sano, B. Beer : « Resolution of two biochemically and pharmacologically distinct benzodiazepine receptors »; *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1979, 11, 457.
- (46) P. Lapin : « Structure-activity relationships in kynurenine, diazepam and some putative endogenous ligands of the benzodiazepine receptors »; *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1983, 7, 107.
- (47) G. Le Fur, J. Mizoule, M. C. Burgevin, O. Ferris, M. Heulme, A. Gauthier, C. Guerey, A. Uzan : « Multiple benzodiazepine receptors : evidence of a dissociation between anticonflict and

- anticonvulsant properties by PK 8165 and PK 9084 (two quinoline derivatives)»; *Life Sci.*, 1981, 28, 1439.
- (48) H. Mohler, W. P. Burkard, H. H. Keller, J. G. Richards, W. Haefely: « Benzodiazepine antagonist RO 15-1788: binding characteristics and interaction with drug-induced changes in dopamine turnover and cerebellar cGmp levels »; *J. Neurochem.*, 1981, 37, 714.
- (49) H. Mohler, T. Okada: « Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system »; *Science*, 1977, 198, 849.
- (50) H. Mohler, P. Polc, R. Cumin, L. Pieri, R. Kettler: « Nicotinamide is a brain constituent with benzodiazepine-like actions »; *Nature*, 1979, 278, 563.
- (51) H. Mohler, J. G. Richards: « Agonist and antagonist benzodiazepine receptor interaction »; *Nature*, 1981, 294, 763.
- (52) M. Morag, M. Myslobodsky: « Benzodiazepine antagonists abolish electrophysiological effects of sodium valproate in the rat »; *Life Sci.*, 1982, 30, 1671.
- (53) M. Morelli, K. W. Gee, H. I. Yamamura: « The effect of Gaba on binding of two novel non benzodiazepines, PK 8165 and CGS 8216, to benzodiazepine receptors in the rat brain »; *Life Sci.*, 1982, 31, 77.
- (54) M. Nielsen, O. Gredal, C. Braestrup: « Some properties of (3H)-diazepam displacing activity from human urine »; *Life Sci.*, 1979, 25, 679.
- (55) M. L. Novas, J. H. Medina, E. de Robertis: « Benzodiazepine receptors in the rat hippocampal formation: action of catecholaminergic, serotonergic and commissural denervation »; *Neurosci.*, 1983, 8, 459.
- (56) J. M. Palacios: « Microscopic localization of adrenoceptors », in « Adrenoceptors and Catecholamine Action. Part B. » Ed. G. Kunos, John Wiley and sons. (New York), 1983, 1, chap. 9, 295.
- (57) A. Picot, J. C. Gagnault, R. Glomot: « Les principaux aspects des relations entre la structure moléculaire et la toxicité; partie A, *L'actualité chimique*, janvier 1984, 22; Partie B, avril 1984, 23.
- (58) P. Polc, E. P. Bonetti, R. Schaffner, W. Haefely: « A three-state model of the benzodiazepine receptor explains the interactions between the benzodiazepine antagonist RO 15-1788, benzodiazepine tranquilizers,  $\beta$ -carbolines, and phenobarbitone »; *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1982, 321, 260.
- (59) J. W. Regan, W. R. Roeske, J. B. Malick, S. H. Yamamura, H. I. Yamamura: « Gamma-aminobutyric acid enhancement of CL 218,872 affinity and evidence of benzodiazepine receptor heterogeneity »; *Mol. Pharmacol.*, 1980, 20, 477.
- (60) J. W. Regan, H. I. Yamamura, S. Yamada, W. R. Roeske: « High affinity renal (3H)-flunitrazepam binding: characterization, localization and alteration in hypertension »; *Life Sci.*, 1981, 28, 991.
- (61) H. A. Robertson: « Harmaline-induced tremor: the benzodiazepine receptor as a site of action »; *Eur. J. Pharmacol.*, 1980, 67, 129.
- (62) H. A. Robertson, G. B. Baker, R. T. Coutts, A. Benderly, R. A. Locock, I. L. Martin: « Interactions of  $\beta$ -carbolines with the benzodiazepine receptor: structure-activity relationships »; *Eur. J. Pharmacol.*, 1981, 76, 281.
- (63) W. R. Roeske, H. I. Yamamura: « Identification and characterization of a novel benzodiazepine binding site in heart, skeletal muscle and ileal muscle using the ligand (3H)-RO 5-4864 »; *Clin. Res.*, 1982, 30, 18A.
- (64) H. Rommelspacher: « The  $\beta$ -carbolines (harmanes) - a new class of endogenous compounds: their relevance for the pathogenesis and treatment of psychiatric and neurological diseases »; *Pharmacopsychiat.*, 1981, 14, 117.
- (65) J. Rossier, R. Dodd, S. Felblum, A. Valin, L. Prado de Carvalho, P. Potier, R. Naquet: « Methylamide  $\beta$ -carboline (FG 7142), an anxiogenic benzodiazepine antagonist, is also a proconvulsant »; *Lancet*, 1983, 1, 77.
- (66) W. Schlosser, S. Franco: « Reduction of  $\gamma$ -aminobutyric acid (Gaba)-mediated transmission by a convulsant benzodiazepine »; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1979, 211, 90.
- (67) H. E. Shannon, S. Herling: « Antagonism of the discriminative effects of diazepam by pyrazoloquinolines in rats »; *Eur. J. Pharmacol.*, 1983, 92, 155.
- (68) P. Skolnick, S. M. Paul: « The mechanism(s) of action of the benzodiazepines »; *Med. Res. Rev.*, 1981, 1, 3.
- (69) P. Skolnick, S. M. Paul, J. Crawley, E. Lewin, A. Lippa, D. Clody, K. Irmischer, I. Saiko, K. O. Minck: « Antagonism of the anxiolytic action of diazepam and chlordiazepoxide by the novel imidazopyridines, EMD 39593 and EMD 41717 »; *Eur. J. Pharmacol.*, 1983, 88, 319.
- (70) P. Skolnick, E. F. Williams, J. M. Cook, M. Cain, K. C. Rice, W. B. Mendelson, J. N. Crawley, S. M. Paul: «  $\beta$ -carbolines and benzodiazepine receptors: structure-activity relationships and pharmacologic activity »; In: «  $\beta$ -carbolines and tetrahydroisoquinolines »; Eds. E. Usdin, (New York), Alan R. Liss. Inc. 1982, 233.
- (71) S. H. Snyder: « Neurotransmitter receptor binding and drug discovery »; *J. Med. Chem.*, 1983, 26, 1667.
- (72) R. F. Squires, C. Braestrup: « Benzodiazepine receptors in rat brain »; *Nature*, 1977, 266, 732.
- (73) J. R. Vogel, B. Beer, D. E. Clody: « A Simple and Reliable Conflict Procedure for Testing Anti-Anxiety Agents »; *Psychopharmacol.*, 1971, 21, 1.
- (74) B. C. Wise, A. Guiddotti, E. Costa: « Phosphorylation induces a decrease in the biological activity of the protein inhibitor (Gaba-modulin) of  $\gamma$ -aminobutyric acid binding sites »; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1983, 80, 886.
- (75) N. Yokoyama, T. Glenn: « CGS 9896 and CGS 8216: potent benzodiazepine receptor agonist and antagonist »; *Abstr. Papers.*, 1982, abstr. 58.
- (76) N. Yokoyama, B. Ritter, A. D. Neubert: « 2-Arylpyrazolo (4,3 c) quinolin-3-ones: Novel agonist, partial agonist, and antagonist of benzodiazepines »; *J. Med. Chem.*, 1982, 25, 337.

## Errata

Quelques erreurs se sont glissées dans l'article intitulé « *Bioluminescence et chimiluminescence* » publié dans le numéro de septembre 1984, page 31 :

- p. 33, 1<sup>re</sup> col., 4<sup>e</sup> ligne, lire *in vivo* à la place de *in vitro*
- p. 33, 2<sup>e</sup> col., 3<sup>e</sup> ligne, sous la fig. 5, lire 7 au lieu de 12
- p. 34, 1<sup>re</sup> col., 4<sup>e</sup> ligne dans la parenthèse, lire 12 à la place de 7
- p. 34, fig. 8, lire H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> au lieu de H<sub>2</sub>O
- p. 35, 1<sup>re</sup> col., 2<sup>e</sup> ligne en dessous de la fig. 10, lire 7 au lieu de 12
- p. 36, 2<sup>e</sup> col., lire 2 <sup>1</sup>O<sub>2</sub> → 2<sup>3</sup>O<sub>2</sub> + ...

# Le fractionnement isotopique spécifique de l'hydrogène dans les composés naturels : une méthode de contrôle de la chaptalisation des vins

G. J. Martin <sup>1</sup>

M. L. Martin <sup>1</sup>

*La détermination des contenus moléculaires en isotopes stables, réalisable jusqu'à maintenant par spectrographie de masse isotopique, a été source d'informations importantes sur les biomécanismes et spécialement sur la photosynthèse dans les conditions naturelles. Cependant le composé devant être brûlé, seul un taux isotopique global est accessible au cours d'une expérience de spectrographie de masse. Nous avons montré que la résonance magnétique nucléaire quantitative peut constituer la base d'une nouvelle méthode (RMN-FINS) de mesure du fractionnement isotopique. Cette méthode fournit un outil simple et direct de détermination des rapports isotopiques spécifiques des différents sites moléculaires à l'état naturel. Dans le cas du deutérium des déviations très importantes par rapport à une distribution statistique ont ainsi été mises en évidence. La méthode RMN-FINS en donnant accès à la répartition spécifique naturelle permet d'établir une « empreinte digitale » du composé très utile pour l'identification de son origine. Elle peut apporter, d'autre part, des informations importantes sur « l'histoire » biochimique et physique de l'échantillon. En ce sens la méthode RMN-FINS se révèle un nouvel outil particulièrement puissant applicable dans un large éventail de problèmes.*

## 1. Le fractionnement isotopique de l'hydrogène dans la nature

Si on considère les principaux atomes légers qui constituent les molécules organiques : hydrogène, carbone, azote et oxygène, le rapport isotopique moyen (c'est-à-dire le nombre d'isotopes lourds divisé par celui des isotopes légers d'un même atome) est nettement plus petit pour l'hydrogène que pour les autres atomes (tableau 1).

**Tableau 1. Distribution isotopique moyenne dans la nature.**

Rapport isotopique	$\frac{^2\text{H}}{^1\text{H}}$	$\frac{^{13}\text{C}}{^{12}\text{C}}$	$\frac{^{15}\text{N}}{^{14}\text{N}}$	$\frac{^{18}\text{O}}{^{16}\text{O}}$
En abondance naturelle ( $10^{-6}$ )...	155,76 ( $\pm 0,05$ )	11 080	3 650	2 005,2 ( $\pm 0,4$ )
Substance de référence.....	H <sub>2</sub> O V-SMOW	CaCO <sub>3</sub> PDB	N <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O V-SMOW

Cette situation, apparemment défavorable sur le plan de la sensibilité de la mesure, est compensée par la plus grande dispersion naturelle du rapport isotopique de l'hydrogène comparé aux autres atomes de la classification périodique. En effet, comme l'illustre la figure 1a, la valeur moyenne ( $\overline{\text{D/H}}$ ) de l'eau à la surface

de la terre diminue pratiquement de moitié de l'Équateur au Pôle Sud et la gamme de variation de  $\overline{\text{D/H}}$  de l'eau extraite de différents milieux naturels s'étend de 165 à 89 ppm (figure 1b). Notons que les rapports isotopiques sont exprimés en parties par million (ppm) : un rapport égal à 165 ppm (ou  $10^{-6}$ ) signifie qu'il y a dans le composé considéré 165 atomes de deutérium pour  $10^6$  atomes d'hydrogène.

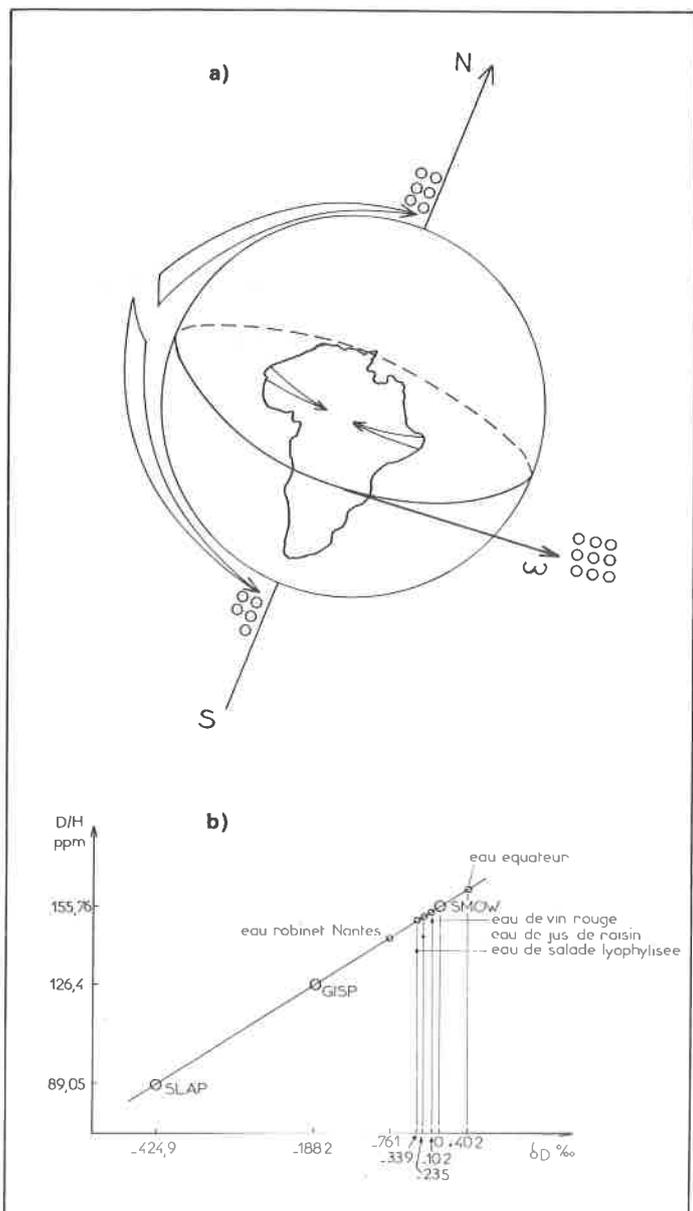
On peut aussi représenter la teneur isotopique d'un composé par rapport à celle d'une substance référence. Dans le cas de l'hydrogène, la substance référence est constituée par un échantillon « synthétique » d'eau de l'Océan, préparé à Vienne par l'Agence Internationale pour l'Énergie Atomique : le « Vienne-Standard Mean Ocean Water » ou V-SMOW. On aura alors par extrapolation (1) :

$$\delta\text{D}_i \text{‰} = \left( \frac{(\text{D/H})_i}{155,76} - 1 \right) 1\,000 \quad (1a)$$

soit :

$$(\text{D/H})_i = \left( \frac{\delta\text{D}_i \text{‰} + 1\,000}{1\,000} \right) 155,76 \quad (1b)$$

<sup>1</sup> Université de Nantes, Laboratoire de RMN et de réactivité chimique, Formation associée au CNRS, ERA 315.



**Figure 1. Variation du contenu en deutérium de l'eau.**  
 a) Distribution du deutérium de l'eau sur la Terre;  
 b) Répartition isotopique dans des eaux de différentes origines.  
 L'échelle δD‰ est reliée au rapport isotopique D/H par l'équation :

$$\delta D^{\text{‰}}(i) = 1000 \left[ \frac{(D/H)_i}{155,76} - 1 \right]$$

SMOW : Standard Mean Ocean Water, SLAP Standard Light Antarctic Precipitation, GISP : Groenland Ice Sheet Precipitation. Les valeurs δD‰ du SLAP et du GISP correspondent à l'échelle V. SMOW. Les valeurs D/H du SMOW et du SLAP résultent de déterminations absolues.

## 2. Le Fractionnement Isotopique Naturel Spécifique (FINS) dans les molécules organiques

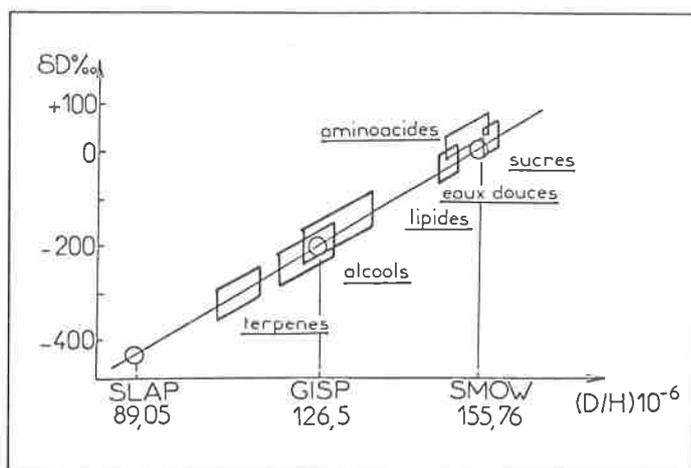
Comme nous venons de l'envisager, il n'y a en fait aucune raison de considérer qu'au cours d'une biosynthèse (ou d'une synthèse chimique), le deutérium est incorporé dans les molécules en suivant

En fait, la mesure de δD<sub>i</sub>‰ ne nécessite pas la connaissance de (D/H)<sub>i</sub>, mais celle des rapports relatifs à une référence de travail (2)

$$\delta D_i^{\text{‰}} = -428 \left[ \frac{\Delta i/\text{Ref} - \Delta \text{SMOW}/\text{Ref}}{\Delta \text{SLAP}/\text{Ref} - \Delta \text{SMOW}/\text{Ref}} \right] \quad (\text{II})$$

Cette interpolation utilise une référence secondaire, le Standard Light Antarctic Precipitation (SLAP) (3) et les valeurs retenues pour les rapports absolus du V-SMOW et du SLAP sont respectivement 155,76 et 89,02 ppm.

Étant donné que l'eau est la source de tout atome d'hydrogène dans les processus biosynthétiques, et notamment au cours de la photosynthèse, on peut attendre une variation importante de la teneur en deutérium des produits naturels « récoltés » à la surface de la Terre. Toutefois, pour une région donnée, et même à l'échelle d'un pays comme la France, la variation des rapports isotopiques des eaux naturelles est faible, et le fractionnement isotopique engendré par les facteurs climatiques et surtout biochimiques est alors déterminant (figure 2).



**Figure 2. Distribution du deutérium dans les molécules organiques naturelles.**

La mesure des rapports isotopiques (D/H) des eaux, qui se fait généralement par spectrométrie de masse, est donc un moyen d'étude des écosystèmes abondamment utilisé dans les sciences de la Terre et dans les sciences de la Vie (4, 9). Cependant, le problème se complique quand on veut étudier des composés organiques, car la spectrométrie de masse isotopique ne permet pas une mesure directe sur la molécule considérée. L'échantillon doit en effet être brûlé en eau et cette opération entraîne des difficultés expérimentales et une diminution de la précision de la mesure. J. Bricout (10, 11) a été en France l'un des pionniers de cette technique qui a apporté une contribution importante à l'étude du métabolisme et de la physiologie des plantes (4, 12-15). Cependant, du fait des exigences de la combustion, seul un taux moyen en deutérium est généralement accessible et l'information liée à un site moléculaire spécifique est perdue.

réactivité chimique spécifique) pourra être caractérisé par une teneur isotopique propre et en tout cas différente d'une teneur statistique moyenne.

Il est utile à ce stade de préciser quelques définitions concernant la distribution isotopique dans une molécule.

Considérons une molécule contenant  $N$  atomes d'hydrogène répartis en  $n$  sites moléculaires non équivalents. Si dans un site  $i$  donné, il y a  $P_i$  atomes d'hydrogène, on peut définir une fraction molaire statistique  $F_i$  pour chacune des différentes espèces moléculaires  $i$  par :

$$F_i = \frac{P_i}{N} \quad (\text{III a})$$

avec

$$N = \sum_{i=1}^n P_i \quad (\text{III b})$$

Ces relations expriment le fait que la distribution du deutérium se fait statistiquement au prorata de celle de l'hydrogène.

Cependant, la fraction molaire réelle  $f_i$  associée au site deutérié  $i$  est susceptible d'être significativement différente de  $F_i$ . Si on désigne par  $S_i$  la valeur d'une propriété physique, quelconque mais proportionnelle à la quantité des espèces moléculaires  $i$ , on aura :

$$f_i = \frac{S_i}{\sum_{i=1}^n S_i} \quad (\text{IV})$$

En effet, en termes de molécules réelles, et non de « molécules chimiques », représentées sans considération des différents isotopes qui la constituent, à un site moléculaire protoné non équivalent correspond un type de molécule monodeutériée spécifique. Ainsi dans le cas de la molécule d'éthanol, aux trois types de protons non équivalents  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  et  $\text{OH}$  correspondent trois espèces moléculaires deutériées différentes :  $\text{CH}_2\text{DCH}_2\text{OH}$  (1),  $\text{CH}_3\text{CHDOH}$  (2) et  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OD}$  (3). La probabilité moyenne de trouver 2 atomes de deutérium dans une même molécule étant extrêmement faible à l'état naturel  $(150 \cdot 10^{-6})^2 = 2,20 \cdot 10^{-8}$ , il n'est pas nécessaire de considérer les espèces bideutériées.

Nous avons montré que la Résonance Magnétique Nucléaire du deutérium en abondance naturelle (16) offre un moyen, fiable et précis, pour mesurer les fractions molaires réelles  $f_i$  des différentes molécules deutériées naturelles. Ainsi, nous avons pu mettre directement en évidence l'existence de déviations importantes par rapport à une distribution statistique du deutérium (17, 18) et la méthode, que nous dénommerons « RMN-FINS »\*, nous a permis de définir un nouveau paramètre  $(D/H)_i$ , caractéristique de la teneur isotopique des sites moléculaires non équivalents,  $i$ .

$$(D/H)_i = (D/H) \frac{f_i}{F_i} \quad (\text{V})$$

Sur le plan de l'instrumentation RMN, le deutérium présente des inconvénients mais aussi un certain nombre d'avantages (tableau 2).

Son principal défaut est sa faible abondance naturelle (et sa faible sensibilité) qui impose l'utilisation de spectromètres à haut champ. En revanche, en raison de la forte prédominance du mécanisme de relaxation quadrupolaire, l'effet Overhauser nucléaire résultant de

**Tableau 2. Comparaison de propriétés RMN des principaux isotopes de faible abondance naturelle.**

Sensibilité ( $^1\text{H} : 1$ )	$^2\text{H}$ $1,44 \cdot 10^{-6}$	$^{13}\text{C}$ $1,77 \cdot 10^{-4}$	$^{15}\text{N}$ $3,65 \cdot 10^{-6}$
Fréquence (5,85 T) . . . .	38,4	62,6	25,2
Facteur Overhauser . . . .		1,99	— 4,93

l'irradiation protonique est négligeable, ce qui constitue un atout précieux du point de vue des mesures quantitatives. D'autre part, le moment quadrupolaire du deutérium étant relativement faible, la vitesse de relaxation transversale reste peu élevée, tout au moins pour une réorientation moléculaire suffisamment rapide, et des signaux relativement étroits sont observés dans le cas des petites molécules organiques. Des valeurs typiques des temps de relaxation sont données dans le tableau 3.

**Tableau 3. Ordres de grandeurs des temps de relaxation longitudinaux du deutérium dans différents types de molécules monodeutériées.**

Composé	$T_1$ (s)
$\text{CH}_3\text{NO}_2$ , $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ , $\text{CH}_3\text{CN}$	4,5 à 7,7
$\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ , $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ , $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$	1,0 à 2,5
$\text{CH}_2\text{DCH}_2\text{OH}$	0,95 ( $\pm 0,05$ )
$\text{CH}_3\text{CHDOH}$	1,10 ( $\pm 0,05$ )
HOD (en échange lent ou rapide)	0,05 à 0,40

Le spectre RMN  $^2\text{H}$  d'un échantillon d'éthanol à 95 %, contenant du benzène (dans une cellule coaxiale interne à la cellule de mesure) à titre de référence, est illustré sur la figure 3. Ce spectre a été obtenu dans les conditions suivantes :  $\nu_0 = 38,4$  MHz, nombre d'accumulations 2 000, acquisition 6,8 s, impulsion à  $90^\circ$  ( $100 \cdot 10^{-6}$  s), échantillonnage sur 16 K mots, 1 200 Hz de fenêtre spectrale, découplage des protons, cellule de 15 mm pour l'éthanol et de 4 mm pour le benzène.

En fait, la précision d'une mesure quantitative du deutérium en abondance naturelle dépend d'un certain nombre de conditions. Ainsi, l'intensité du champ, son homogénéité et sa stabilité sont d'importants facteurs à considérer. Remarquons que le nombre d'accumulations nécessaires pour obtenir un bon rapport signal-sur-bruit, soit 150 à 200, diminue d'un facteur 6 à 10, selon le type de la sonde, quand on passe de 5,85 à 9,4 T. Le système de verrouillage champ-fréquence habituellement disponible sur les spectromètres RMN n'étant pas utilisable lorsqu'on observe le deutérium, la dérive du champ doit être aussi faible que possible. Malheureusement, cette dérive n'est pas un paramètre directement maîtrisable, car elle dépend, notamment, des fluctuations barométriques, comme le prouvent les figures 4a et 4b. Le temps d'acquisition doit être suffisamment élevé pour permettre une bonne définition des raies de résonance ( $\approx 0,1$  Hz/adresse). La puissance RF,  $B_1$ , doit être élevée et constante sur toute la gamme d'excitation et il en est de même pour la puissance du découpleur,  $B_2$ . Enfin, il est nécessaire de contrôler soigneusement les paramètres de sortie : multiplication exponentielle, transformation de Fourier, réglage de phase. Malgré toutes ces précautions, des fluctuations imprévisibles de natures diverses diminuent le degré de confiance que l'on peut accorder à une mesure isolée. Il est donc indispensable de réaliser plusieurs spectres consécutifs du même échantillon et de déterminer la moyenne et l'écart-type. En conséquence, l'intervalle de confiance accordé à une valeur dépendra en fait du nombre de mesures, c'est-à-dire du prix que l'on consent à payer ! (tableau 4).

\* Fractionnement Isotopique Naturel Spécifique, soit en langue anglaise Specific Natural Isotope Fractionation ou tout naturellement SNIF-NMR.

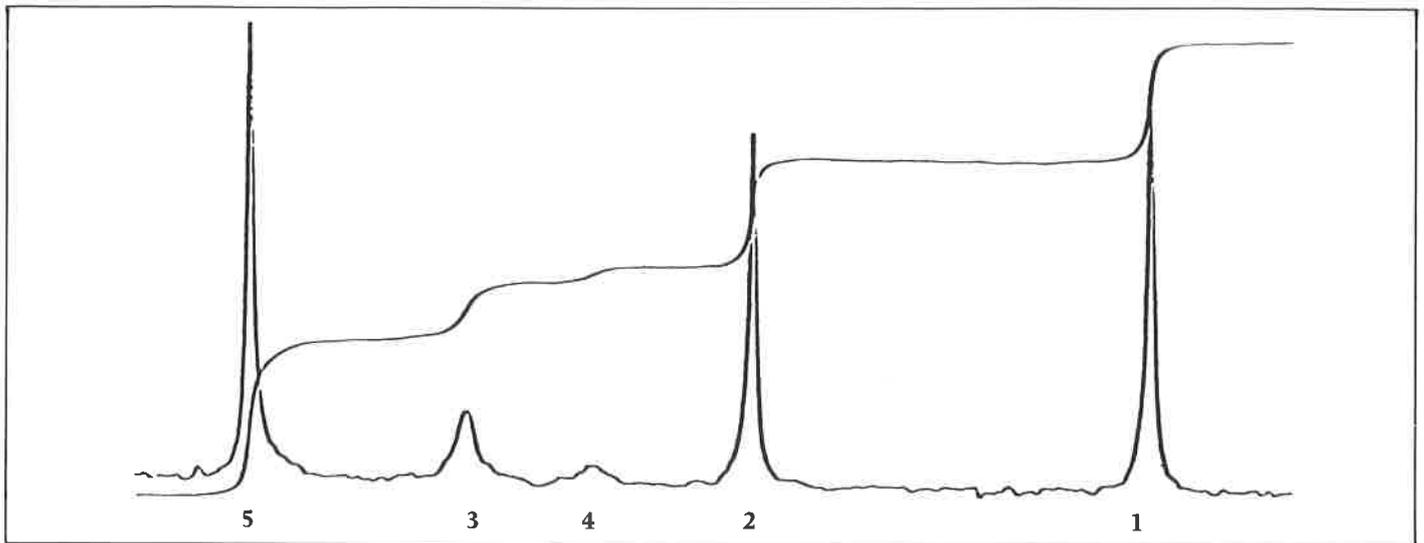
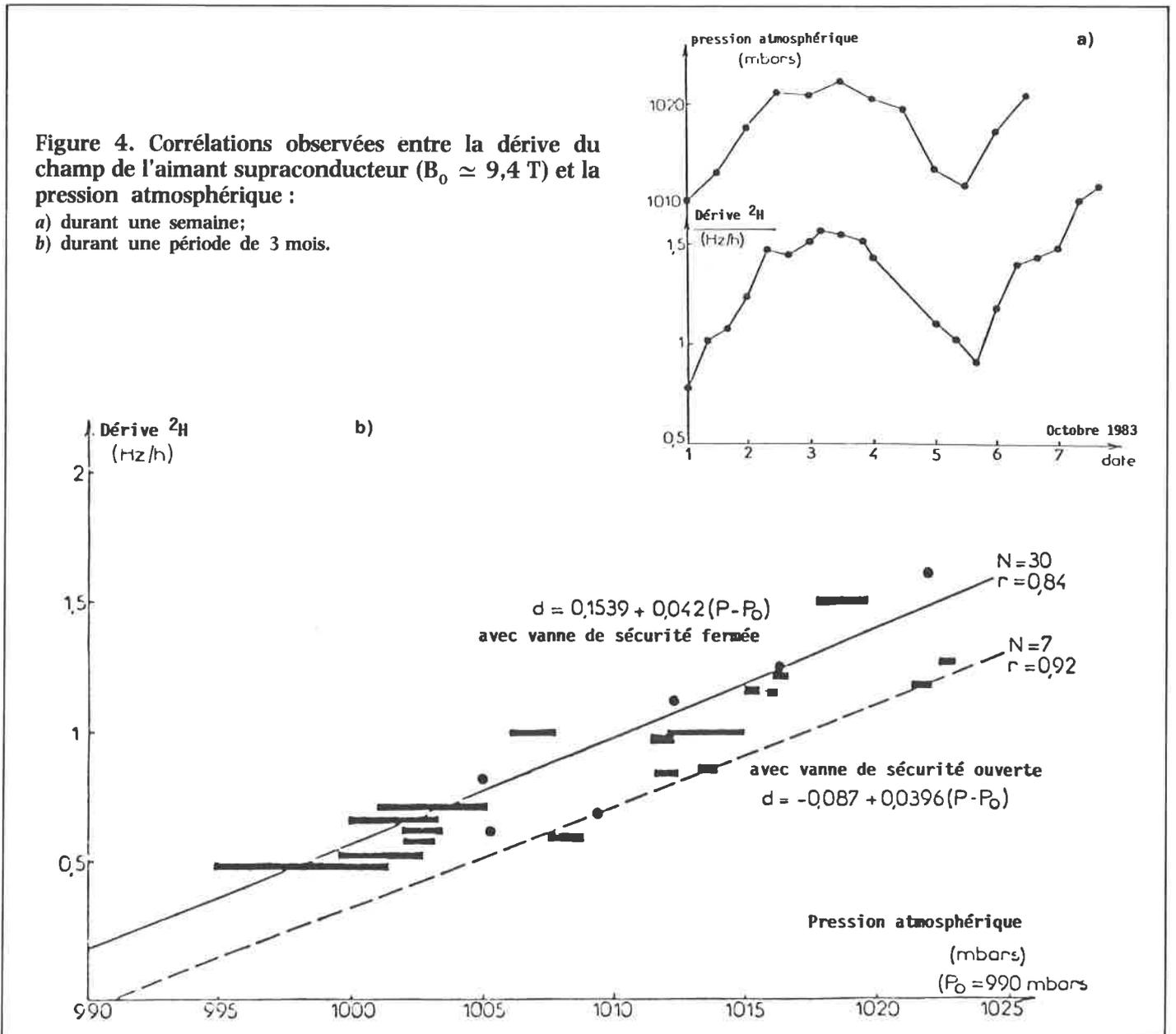


Figure 3. Spectre du deutérium en abondance naturelle (38,4 MHz) typique d'un éthanol à 95%. Du benzène contenu dans un tube coaxial fournit une référence pour les mesures quantitatives. 1 :  $\text{CH}_2\text{DCH}_2\text{OH}$ , 2 :  $\text{CH}_3\text{CHDOH}$ , 3 :  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OD}$ , 4 :  $\text{HOD}$ , 5 :  $\text{C}_6\text{H}_5\text{D}$ .



**Tableau 4. Conditions expérimentales de détermination du fractionnement isotopique spécifique.**

Intensité du champ (T)	Intervalle de confiance sur le paramètre R	Nombre de spectres réalisés	Temps total d'accumulation	Coût relatif
5,85	1 %	4	8 h	1,1
	0,5 %	8	16 h	1,4
	0,25 %	16	32 h	2,5
9,4	1 %	4	2 h	0,8
	0,5 %	8	4 h	1
	0,25 %	16	8 h	1,4

### 3. Exemples d'applications de la méthode (contrôle de l'origine d'un composé)

Les applications analytiques nécessitent la plus grande précision possible d'une méthode de mesure. Dans le cas présent, la connaissance des rapports isotopiques spécifiques absolus  $(D/H)_i$  n'est pas nécessaire et il est plus commode d'utiliser des paramètres relatifs, caractérisant les variations des teneurs isotopiques des différents sites. On peut ainsi définir le rapport R tel que :

$$R_{ij} = P_j \frac{S_i}{S_j} \quad (VI a)$$

$S_i$  et  $S_j$  désignent en principe les surfaces des raies  $i$  et  $j$ ; mais lorsque les signaux comparés ont des largeurs égales, ou lorsque le rapport des largeurs à mi-hauteur  $\Delta v_{1/2}^i / \Delta v_{1/2}^j$  est constant, il est plus précis d'utiliser les hauteurs des raies de résonance  $h_i$ . L'équation VI a s'écrit alors :

$$R'_{ij} = P_j \frac{h_i}{h_j} \quad (VI b)$$

D'autre part, il est souvent intéressant de pouvoir doser les constituants d'un mélange de molécules de même espèce issues par exemple de la fermentation dans un même milieu de sucres de natures différentes. A cet égard, on montre (19), qu'en première approximation, la teneur isotopique relative suit une loi de variation linéaire avec la composition  $x$  du mélange :

$$R^M = R^V(1 - x) + R^B x \quad (VII a)$$

soit :

$$x = \frac{R^M - R^V}{R^B - R^V} \quad (VII b)$$

( $R^M$  rapport isotopique d'un mélange de deux produits  $V(R^V)$  et  $B(R^B)$ )

#### 3.1. Détermination de la pureté d'une boisson alcoolique

Une boisson alcoolique est constituée, du point de vue qui nous intéresse ici, d'un mélange d'eau et d'éthanol. Toutes choses étant égales par ailleurs, c'est souvent l'origine de l'éthanol qui confère une plus ou moins grande valeur marchande à la boisson et les tentations de fraude sont nombreuses dans ce domaine.

D'autres facteurs, non instrumentaux, sont à considérer quand on veut évaluer la reproductibilité des mesures effectuées sur des échantillons distincts mais d'une même origine. On devra tenir compte notamment de l'« histoire » physico-chimique du produit étudié : étapes d'extraction physique par distillation, lyophilisation..., étapes de transformations chimiques...

Cependant, l'intérêt de ce procédé de mesure du fractionnement isotopique naturel spécifique réside précisément dans la possibilité qui est offerte de relier les différences obtenues dans les rapports isotopiques aux facteurs physiologiques, biochimiques, climatiques, etc., gouvernant la biosynthèse et le traitement éventuel des produits naturels.

### RMN-FINS dans le domaine analytique

#### a) Mise en évidence et mesure du sucrage des vins avant fermentation (chaptalisation)

Ce type de pratique, dont l'intérêt peut se discuter d'un point de vue œnologique, est strictement réglementé sur le plan européen, mais assez peu contrôlé en fait par suite de la difficulté de l'analyse par les procédés habituels. Les répercussions économiques directes de la chaptalisation abusive sont importantes et peuvent être estimées à 2 000 MF par an, à la charge des contribuables. Les conséquences indirectes liées à la surconsommation d'alcool sont aussi impressionnantes.

Nous avons montré que la mesure du FINS (19) permet d'identifier un vin chaptalisé par rapport à un vin témoin et de mesurer la quantité de sucre ajouté à  $\pm 0,2^\circ$ , exprimée en équivalent d'alcool.

**Tableau 5. Distribution du deutérium sur les sites  $\beta$  et  $\delta$  d'échantillons de proline d'origines différentes. Le paramètre R est défini par**

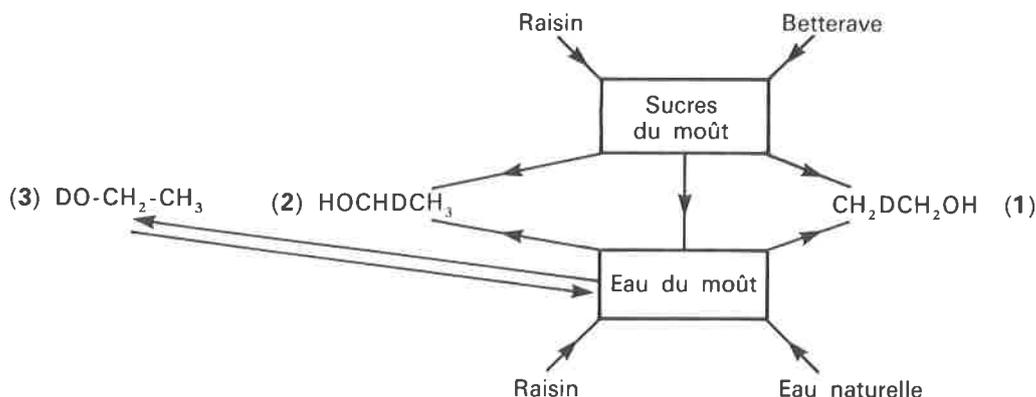
$$R_i = \frac{1}{P_i} \frac{S_i}{S_\alpha}$$

Origine	Configuration	$R_\beta$	$R_\delta/R_\beta$
AEC	DL	1,18	1,07
Fluka	DL	1,52	1,14
Sigma	D	2,27	1,28
Fluka	D	2,27	1,24
AEC	L	0,98	0,78
Fluka	L	1,12	0,49

	$(D/H)_i$						
		D/H	1	2	3	4	5
Anéthole							
Synthétique.....	140	135	156	135	92	134	150
Badiane.....	141	124	178	132	135	125	138

A cet égard, notons que 15,4 g de saccharose par litre de moût produisent, en supposant un rendement quantitatif, 7,8 g/l d'éthanol, c'est-à-dire une augmentation du titre alcoolique de 1 % (ou de 1° Gay Lussac).

Un exemple de détermination d'un taux de sucrage est donné dans le tableau 5. En fait, le procédé permet aussi de déterminer le mouillage et le sucrage d'un vin, si on se réfère au schéma suivant :



### b) Caractérisation de l'origine d'un alcool de grain ou de fruit ou d'un rhum

Le principe utilisé dans la mesure de la chaptalisation des vins peut être aisément transposé au cas de l'identification des alcools de table (20).

Selon le schéma de la figure 5, les alcools de maïs se distinguent très nettement des alcools d'orge (malt). On peut donc identifier un whisky pur malt et mesurer le taux d'alcool de maïs dans un whisky « blended » (21). Ainsi dans l'exemple :

$$R_{\text{maïs}} = 2,26 \quad R_{\text{orge}} = 2,48 \quad R_{\text{obs}} = 2,40$$

le whisky « blended » ( $R = 2,40$ ) contient environ 35 % d'alcool de grain. Le même type d'identification a été mis en œuvre pour les bières, les vodkas et les rhums. Anecdotiquement, on peut ainsi

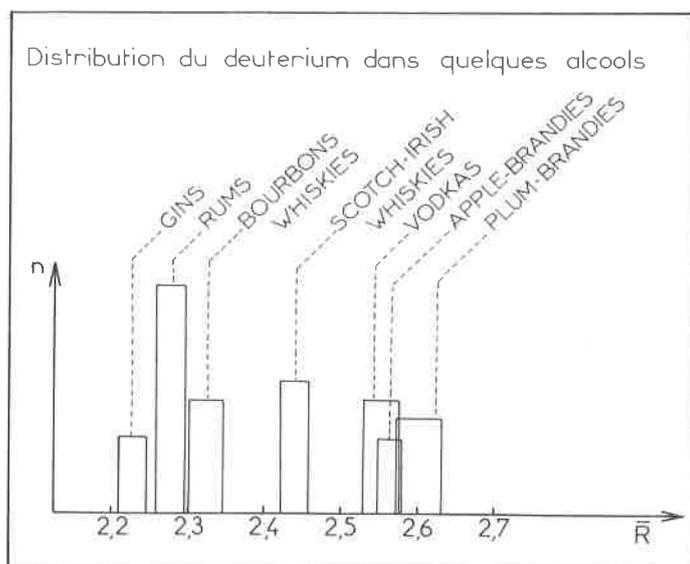


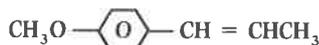
Figure 5. Distinction de boissons alcoolisées de différentes origines à partir du paramètre de fractionnement spécifique de l'éthanol,  $R$  (eq. VIb).

noter qu'une vodka soviétique pur grain, destinée à l'exportation, est effectivement fabriquée à partir de grain de froment, mais qu'un échantillon acheté dans un magasin moscovite ordinaire fleurit bon l'alcool de pomme de terre ou de betterave.

### 3.2. Contrôle de l'origine naturelle des arômes à usage « alimentaire »

Dans la plupart des pays industrialisés, l'addition d'arômes aux aliments et aux boissons est strictement réglementée et même parfois interdite. Le problème de la distinction d'une molécule aromatique synthétique pure et de son homologue naturel a donc fait l'objet de nombreuses études. La spectrographie de masse constitue un outil particulièrement précieux dans ce domaine. Cependant, la méthode ne donnant accès qu'à un contenu global de deutérium (D/H) ou de carbone 13 ( $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ), etc., elle a pu être aisément mise en défaut. Le cas de la vanilline est illustratif à cet égard. La vanilline naturelle présente un rapport isotopique  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  supérieur à celui de la vanilline synthétique, ce qui rend l'identification théoriquement possible (22). Cependant, la détermination par spectrographie de masse exigeant que l'échantillon soit brûlé en  $\text{CO}_2$  avant la mesure du rapport isotopique, il est facile d'ajouter au produit synthétique une faible quantité d'un composé auxiliaire enrichi en  $^{13}\text{C}$  afin de mimer le taux total de l'espèce naturelle. La méthode que nous avons introduite rend difficile, voire économiquement impossible, la mise au point de telles adultérations. Celles-ci exigeraient, en effet, un ajustement des rapports isotopiques qui soit spécifique de chaque site.

#### a) Reconnaissance des anétholes



L'anéthole est la molécule organique qui donne le goût d'anis aux pâtisseries et à de nombreuses boissons, alcoolisées (pastic...) ou non. En France, par exemple, l'utilisation d'anétholes synthétiques est interdite et seul l'anéthole extrait de la badiane (anis étoilé) est pratiquement utilisé dans les boissons. Les spectres de deux échantillons d'anétholes, l'un synthétique (a), l'autre extrait de la badiane (b), sont représentés sur la figure 6. Il apparaît immédiatement au simple examen de ces spectres que les 2 produits peuvent être distingués. En termes de rapports isotopiques spécifiques (D/H)<sub>n</sub>, les valeurs suivantes sont obtenues (en ppm) (23).

La figure 6c traduit les importantes fluctuations du fractionnement isotopique spécifique observées dans les 4 séries d'anétholes extraits du fenouil et de la badiane ou obtenus chimiquement à partir d'estrégole de pin ou d'anisole.

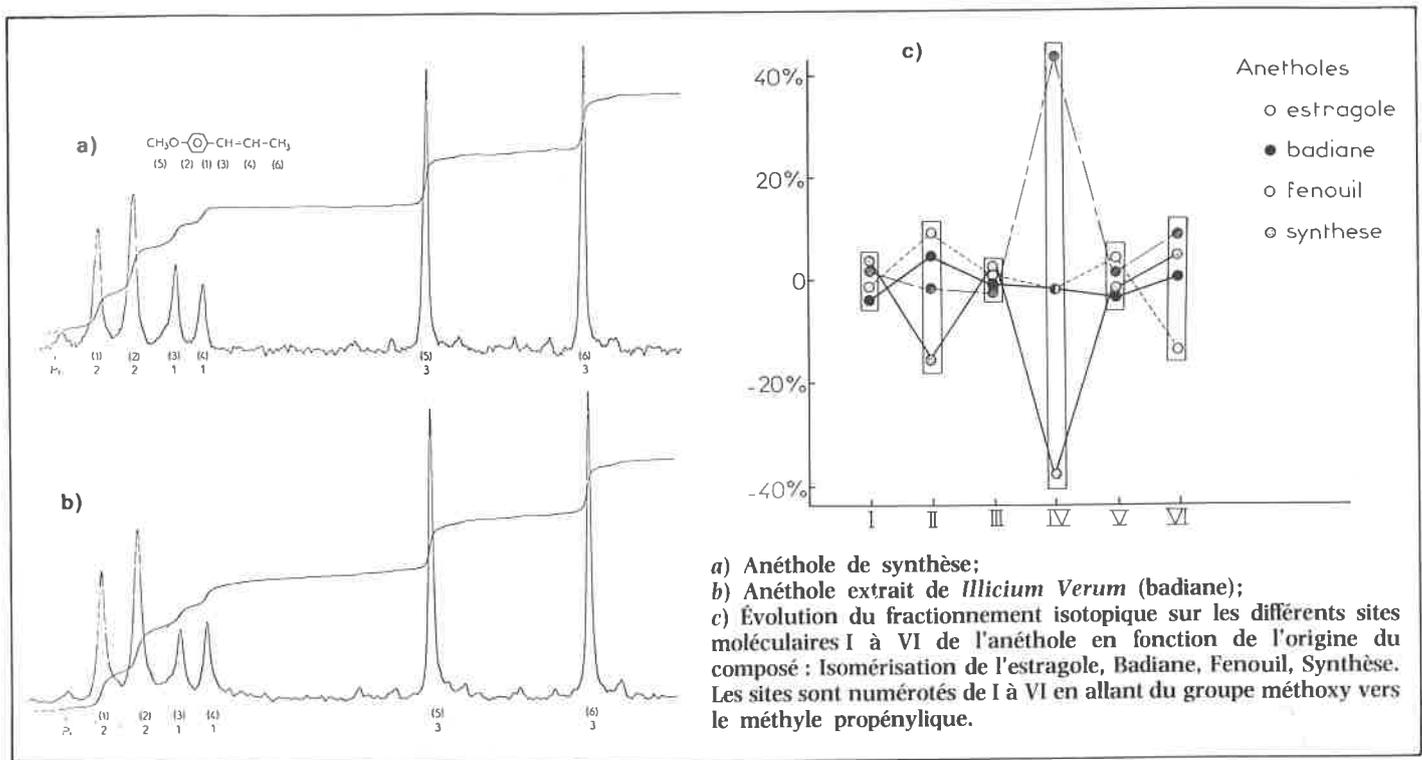


Figure 6. Variation des teneurs spécifiques en deutérium d'échantillons d'anétholes d'origines différentes (spectres  $^2\text{H}$  enregistrés à 61,37 MHz)

#### b) Différenciation des huiles essentielles : pinènes

Il est possible de distinguer de la même façon des huiles essentielles de différentes provenances. Ainsi le spectre  $^2\text{H}$  d'un échantillon commercial de  $\beta$ -pinène (figure 7) est particulièrement riche d'informations puisque 11 sites différents sont quantitativement accessibles. A cet égard, on gardera présent à l'esprit le fait qu'en ce qui concerne les molécules naturellement deutériées, chaque groupe méthylénique doit être considéré comme un centre chiral. Nous avons examiné de nombreux autres exemples et des déviations considérables des rapports spécifiques (D/H), par rapport à une distribution statistique ont été observées pour géraniol, nérol, citral, citronellal, etc. Récemment, la méthode RMN-FINS que nous développons a été appliquée avec succès par d'autres auteurs au problème de la reconnaissance des vanillines évoqué plus haut (24) et à la distinction de deux échantillons de camphre-D (25).

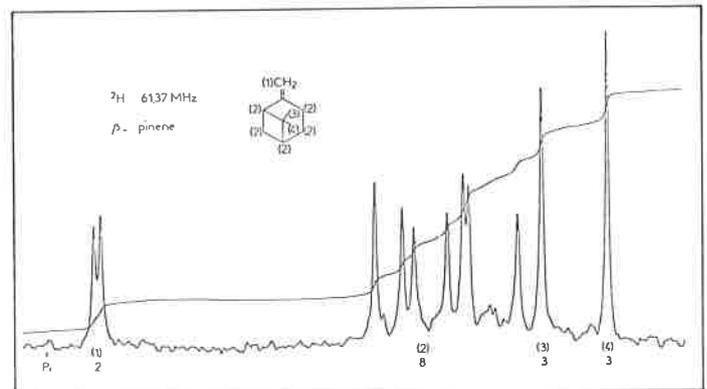


Figure 7. Spectre  $^2\text{H}$  à 61,37 MHz d'un échantillon de  $\beta$ -pinène (98 %).

Les 2 groupes méthyle du pont sont relativement appauvris en deutérium ( $f = 0,128$  et  $0,149$  alors que  $F = 0,1875$  pour ces deux sites). En revanche, les autres sites saturés sont globalement enrichis ( $f$  moyen =  $0,595$  alors que  $F = 0,500$ ) et le site éthylénique présente un taux isotopique proche de la valeur statistique.

## 4. Applications à l'étude des mécanismes de biosynthèse et à la reconnaissance d'une chiralité méthylénique

Dans le cas des éthanols, par exemple, les valeurs des paramètres qui caractérisent le fractionnement isotopique spécifique dépendent du milieu et des mécanismes de la photosynthèse et de la fermentation. Ces paramètres permettent donc d'induire des informations sur l'histoire de la formation des alcools dans les conditions naturelles. Il apparaît en particulier que les valeurs (D/H)<sub>i</sub> reflètent la nature des mécanismes de photosynthèse C3 ou C4 qui font une utilisation différente de l'eau du milieu. Des expériences de

fermentation réalisées dans des eaux et sur des glucoses de taux isotopiques légèrement différents permettent de suivre sélectivement les répercussions sur les sites méthyle et méthylène (26). On montre ainsi que des variations dans la teneur en deutérium des sites énolisables des sucres se répercutent directement sur le rapport isotopique du méthyle et on peut préciser quantitativement la sensibilité des deux sites du fragment éthyle vis-à-vis de l'eau de fermentation ainsi que l'influence de la nature des levures. De telles

expériences permettent d'acquérir des informations sur le devenir des isotopes d'hydrogène qui se révèle plus complexe que celui des isotopes de carbone, en raison notamment de l'existence de plusieurs étapes susceptibles de donner lieu à des échanges.

En ce qui concerne les **amino-acides**, un exemple particulièrement démonstratif est celui de la proline, qui peut être obtenue par dégradation enzymatique du glucose, mettant en jeu des intermédiaires, pyruvate, citrate,  $\alpha$ -cétoglutarate et glutamate. Les spectres  $^2\text{H}$  typiques d'échantillons de prolines D et L sont représentés sur la figure 8. La teneur en deutérium des sites prochiraux  $\beta$  et  $\delta$  varie considérablement d'un composé à l'autre et, de plus, la distribution relative des différents isotopomères dépend fortement des facteurs naturels (origine des mélasses...) ou techniques (processus de fermentation...) des bio-conversions. Le tableau 5 qui rassemble les valeurs de paramètres R (déterminés par rapport au site  $\alpha$ ) d'échantillons de proline d'origines différentes illustre l'importance de ces fluctuations.

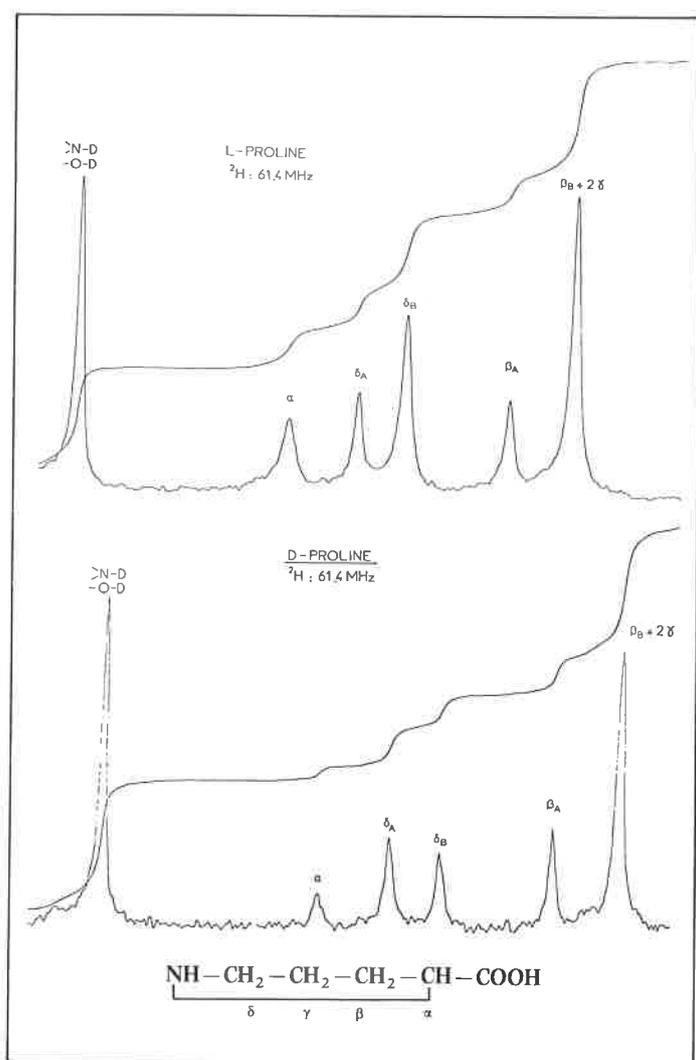


Figure 8. Spectres  $^2\text{H}$  d'échantillons de proline - L et - D en solution aqueuse.

## Bibliographie

- (1) H. Craig : *Science*, 1961, **133**, 1833.
- (2) R. Hagemann, G. Nief et E. Roth : *Tellus*, 1970, **22**, 712.
- (3) R. Gonfiantini : *Nature*, 1978, **271**, 534.
- (4) H. L. Schmidt, H. Förstel et K. Heinzinger : *Analytical Chemistry*, Symposia series, vol. 11 Elsevier 1982 et références citées.

Dans la mesure où il est tenu compte de l'ensemble des isotopes, des composés tels que l'éthanol ou la glycine, considérés comme achiraux du point de vue des structures protonées, sont en fait susceptibles de présenter un *enrichissement énantiomérique*. La méthode proposée ouvre alors la possibilité de détecter la pureté énantiomérique de telles substances à l'état naturel, puisqu'un écart éventuel dans les proportions des énantiomères monodéutériés sur le site méthylénique peut, en principe, être décelé. Soulignons que si l'existence d'un tel écart est prouvée, la méthode présente l'intérêt de fournir un *test absolu de l'origine naturelle* de l'échantillon (27).

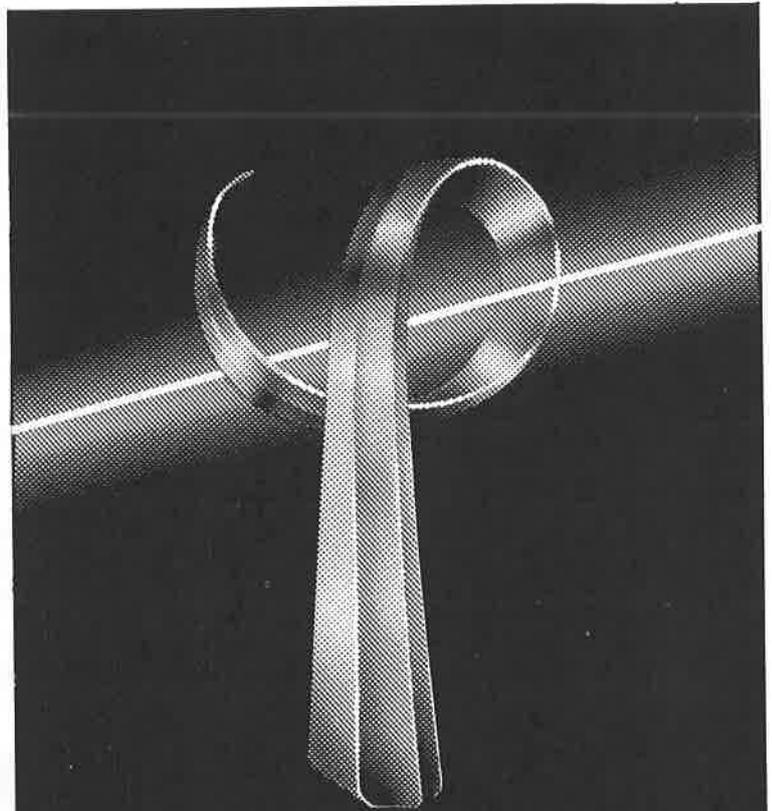
Si l'on considère, à titre d'exemple, le cas de l'acide aspartique, les sites méthyléniques deutériés  $\beta$  et  $\beta'$  sont diastéréotopiques et on peut définir les rapports isotopiques  $R_\beta = S_\beta/S_\alpha$  et  $R_{\beta'} = S_{\beta'}/S_\alpha$ . Pour un échantillon D ou L optiquement pur, les rapports  $R_\beta$  et  $R_{\beta'}$  reflètent la pureté énantiomérique au niveau du site méthylénique. Nous avons vérifié que  $R_\beta/R_{\beta'} = 1$  pour des échantillons racémiques DL. De même, aucune différence dans les populations énantiomériques n'est détectée pour des échantillons D obtenus par synthèse chimique. En revanche, le site  $\beta'$  est enrichi de façon significative ( $R_{\beta'}/R_\beta = 1,15-1,20$ ) dans des échantillons-L ce qui est en faveur d'une origine biochimique du composé.

Dans le cas de l'éthanol la détection par la méthode RMN-FINS d'une chiralité éventuelle d'échantillons issus de la fermentation de sucres exige la création d'une diastéréotopie des deutériums méthyléniques. Celle-ci peut être introduite par réaction de l'alcool avec du chlorure de camphanyle (—). Dans l'ester camphanique obtenu, les protons méthyléniques prochiraux du fragment éthyle sont différenciés et la diastéréotopie est accrue par addition de réactif de déplacement,  $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ . Il devient alors possible de déterminer le taux de deutérium dans les sites pro-R et pro-S. En prenant pour référence le site méthyle auquel est attribué un poids statistique de 3 des rapports spécifiques  $R_R$  et  $R_S$  sont définis (27). Il est vérifié que ces rapports sont identiques,  $R_R = R_S = 1,2$ , dans des éthanols de synthèse existant normalement sous forme racémique. Cependant, à la précision expérimentale des mesures ( $\pm 5\%$  dans le cas présent) aucun enrichissement énantiomérique n'a été détecté pour des échantillons d'éthanols naturels issus de sucre de betterave ( $R_R \approx R_S \approx 1,3$ ) ou d'amidon de maïs ( $R_R \approx R_S \approx 1,1$ ). Ces résultats fournissent la preuve directe d'une situation racémique (ou presque) créée au niveau du méthylène par la biosynthèse dans les conditions naturelles. Bien que les hydrogènes pro-R et pro-S soient introduits au cours de 2 étapes réactionnelles distinctes les effets isotopiques éventuels ne se traduisent pas par un écart détectable (dans les conditions présentes) des populations énantiomériques. Cependant, si à la fin de la fermentation on laisse incuber en ajoutant de l'eau possédant un taux de deutérium plus élevé que celui de l'eau de départ, le site pro-R peut être spécifiquement enrichi.

\*

Les recherches sur le Fractionnement Isotopique Naturel Spécifique bénéficient, ou ont bénéficié, de l'active collaboration de Mmes M. L. Filleux, F. Lantier, F. Mabon, I. Saulnier et de MM. M. Benbernou, J. M. Franconi, C. Guillou, P. Janvier, N. Nault, D. Odier, X. Y. Sun, M. Trierweiller et B. L. Zhang au sein de l'Unité Associée au CNRS n° 472. Nous remercions aussi nos partenaires extérieurs de leur efficace collaboration, en particulier pour les thèmes évoqués ici : M. J. Bricout (Institut de Recherches sur les Boissons), Mme C. Mercier, MM. P. Colonna et L. Saulnier (INRA, Nantes), Mme S. Brun (Université de Montpellier), M. P. Sudraud (Université de Bordeaux), Mme L. Simon (Université de Nantes), MM. Asselin et Morlat (INRA, Angers).

- (8) A. Nissebaum, A. Lifshitz et Y. Stepek : *Lebensm. Wiss Technol.*, 1974, 7, 152.
- (9) D. Halliday et A. G. Miller : *Biomed. Mass. Spectrom.*, 1977, 4, 82.
- (10) J. Bricout : *Rev. Cytol. Biol. Beget.*, 1978, 1, 133.
- (11) J. Bricout, J. C. Fontes et L. Merlivat : *Ind. Alim. Agric.*, 1975, 92, 375.
- (12) P. Rauschenbach, H. Simon, W. Stichler et H. Moser : *Z. Naturforsch.*, 1979, 34 C, 1.
- (13) H. W. Yeh, S. Epstein : *Geochim. Cosmochim. Acta*, 1981, 45, 753.
- (14) C. J. Yapp et S. Epstein : *Nature*, 1982, 297, 636.
- (15) J. Dunbar et A. T. Wilson : *Anal. Chem.*, 1982, 54, 590.
- (16) G. J. Martin et M. L. Martin : *Tetrahedron Letters*, 1981, 22, 3525.
- (17) G. J. Martin et M. L. Martin : *C.R. Acad. Sci.*, 1981, 293, 31.
- (18) G. J. Martin, M. L. Martin, F. Mabon et J. Bricout : *J. Amer. Chem. Soc.*, 1982, 104, 2658.
- (19) G. J. Martin et M. L. Martin : *J. Chim. Phys.*, 1983, 80, 293.
- (20) G. J. Martin, M. L. Martin, F. Mabon et M. J. Michon : *Anal. Chem.*, 1982, 54, 2380.
- (21) G. J. Martin, M. L. Martin, F. Mabon et M. J. Michon : *J. Agric. Food. Chem.*, 1983, 31, 311.
- (22) J. Bricout, J. C. Fontes et L. Merlivat : *J. Ass. Off. Anal. Chem.*, 1974, 57, 713.
- (23) G. J. Martin, M. L. Martin, F. Mabon et J. Bricout : *Science Technol. Alim.*, 1983, 3, 147.
- (24) B. Toulemonde, I. Horman, H. Hegli et M. Derbesy : *Helv. Chim. Acta*, 1983, 66, 2342.
- (25) D. M. Grant, J. Curtis, W. R. Croasmun, D. K. Dalling, F. Wehrli et S. Wehrli : *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 4493.
- (26) G. J. Martin, B. L. Zhang, M. L. Martin et P. Dupuy : *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1983, 111, 890.
- (27) M. L. Martin, B. L. Zhang et G. J. Martin : *FEBS Letters*, 1983, 158, 131.



# PHIRAMA 84

14<sup>e</sup> Salon de la recherche  
et des technologies avancées

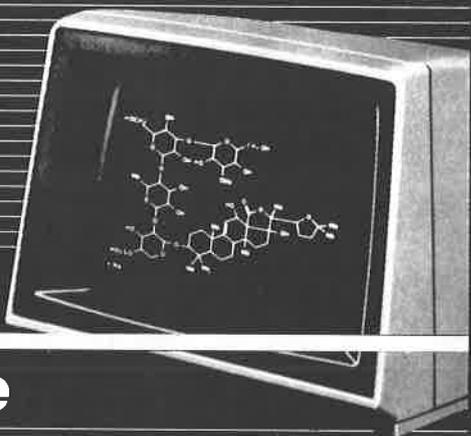
- Electronique industrielle
- Contrôle, mesure et régulation
- Equipement et matériels de laboratoire
- Energie et industrie.

24 au 27 octobre 1984  
Marseille. Parc Chanot

horaires : 10h. / 19h.

Présentation de matériels  
Colloques et conférences

Renseignements :  
Foire Internationale de Marseille-SAFIM Parc Chanot  
13266 Marseille Cedex 8-Tel.(91) 76.16.00



**CAS**

**a world resource**

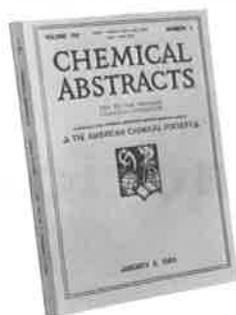
Dans le monde entier, une seule personne sur 10'000 exerce la profession de chimiste. Mais à la fin de l'année 1984, ces quelques chimistes auront toutefois découvert 350'000 nouvelles substances. En effet, ils publieront 500'000 rapports de recherche, brevets et livres importants. Or, l'on peut se demander comment un si petit nombre de chimistes peut arriver à un tel accomplissement. En l'occurrence, il faut faire preuve de beaucoup d'engagement et... il faut surtout avoir accès à la bonne information.

comme au cours des 77 dernières années –, ils peuvent compter sur les prestations de service de Chemical Abstracts.

« Depuis toujours, nous avons eu pour premier objectif de fournir aux utilisateurs les informations dont ils ont besoin sous la forme qu'ils désirent. »

Où ces chimistes trouveront-ils toutes les informations dont ils ont besoin pour leur travail de recherche? Aujourd'hui et demain –

Depuis 1907, Chemical Abstracts a permis aux scientifiques du monde entier d'avoir recours à la totalité mondiale de la littérature chimique. Les



100 volumes publiés jusqu'à ce jour par Chemical Abstracts recensent 10 millions de découvertes. Avec la banque de données CAS ONLINE<sup>®</sup>,

CAS offre l'accès à plus de 4 millions de résumés, 6,2 millions de documents et 6,4 millions de structures chimiques aux chercheurs qui travaillent avec un terminal d'ordinateur.

Afin de faciliter l'accès aux prestations de service à tous les utilisateurs, CAS bénéficie de l'appui de comités internationaux d'utilisateurs et des organisations suivantes:

Centre National de l'Information Chimique,  
Paris, France

Fachinformationszentrum Chemie GmbH,  
Berlin, Germany

Japan Association for International Chemical  
Information, Tokyo, Japan

Royal Society of Chemistry, Nottingham,  
Great Britain

Verlag Chemie, Weinheim, Germany

« Comme plus de 70% de la littérature que nous signalons provient de pays autres que les USA, nous nous engageons à fournir des prestations de service qui sont pratiques et accessibles dans le monde entier. »

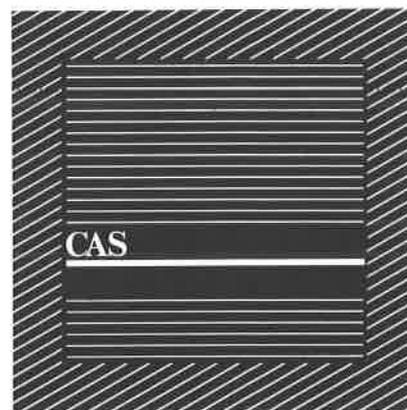
**STN**<sup>SM</sup>  
**INTERNATIONAL**  
The Scientific & Technical  
Information Network

Pour faciliter l'accès à la banque de données CAS ONLINE<sup>®</sup> sur le continent européen, CAS vient de créer

STN<sup>SM</sup> International, réseau scientifique et technique d'information. STN est un service online auquel CAS et « Fachinformationszentrum Energie, Physik und Mathematik GmbH (FIZ-Karlsruhe) coopèrent. Grâce à ce service, on peut désormais accéder directement à la banque de données CAS ONLINE<sup>®</sup> et aux « Physic Briefs » depuis le Centre STN de Karlsruhe. STN-Columbus et STN-Tokyo constituent d'autres points de contact.

« Nous nous efforçons depuis toujours d'utiliser les meilleurs moyens afin de pouvoir proposer le meilleur service d'information possible. »

Si vous désirez en savoir plus sur le service d'information CAS, demandez un exemplaire gratuit du catalogue CAS 1985 auprès de CAS Columbus ou auprès de votre représentant national CAS en précisant si vous désirez recevoir l'édition anglaise, française, allemande ou japonaise.



# CAS

**CAS, a division of the American Chemical Society ● (GB/EIRE/SF/N/S/DK/NL) The Royal Society of Chemistry (RSC), The University, Nottingham NG7 2RD, Great Britain ● (F) Centre National de l'Information Chimique, La Maison de la Chimie, 28ter, rue Saint Dominique, F-75007 Paris, France ● (D – printed services) Verlag Chemie CA Vertrieb, Postfach 1260/1280, D-6940 Weinheim,**

**Federal Republic of Germany ● (D/A/CH – CAS ONLINE only) Fachinformationszentrum Chemie GmbH, Postfach 12 60 50, Steinplatz 2, D-1000 Berlin 12, Federal Republic of Germany ● (J) Japan Association for International Chemical Information (JAICI), Gakkai Center Building, 2-4-16 Yayoi, Bunkyo-ku, J-113 Tokyo, Japan ● or to Chemical Abstracts Service, P.O. Box 3012, Columbus, OH 43210 USA ●**

Pierre Laszlo<sup>1</sup>  
Jean Lucchetti<sup>1</sup>

# Catalyse de la réaction de Diels et Alder

## Introduction

L'utilisation de réactions chimio-, régio-, et stéréosélectives est de première importance en synthèse organique. Cette exigence est nette dans les synthèses de substances naturelles. Fréquemment, celles-ci font appel à la réaction de cycloaddition (2, 4). Cette réaction élégante, que l'on doit aux chimistes allemands Otto Diels et Kurt Alder (et qui leur valut le prix Nobel en 1950) constitue actuellement une des méthodes synthétiques les plus puissantes (1). On peut mesurer l'importance par la parution annuelle de plusieurs centaines de publications, traitant à la fois de ses aspects préparatifs et mécanistiques.

La formation de cycles à six chaînons [par réaction bimoléculaire ou intramoléculaire (schéma 1)] permet également l'accumulation, en une seule étape, de fonctionnalités variées dans des structures moléculaires relativement petites; en outre, la cycloaddition de Diels et Alder est soumise à un contrôle stéréoélectronique impressionnant; enfin, la prédiction aisée de la régiosélectivité, c'est-à-dire de la connectivité des produits formés, justifie l'engouement manifesté à son égard.

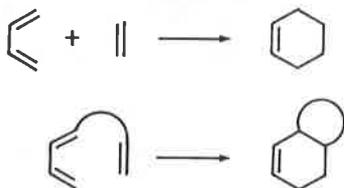


Schéma 1.

Il est relativement aisé de mettre en œuvre cette réaction au départ de partenaires réactionnels (diènes et/ou diénophiles) suffisamment activés par des substituants appropriés. Malheureusement, ce cas de figure représente une minorité de cas. Si bien que, généralement, on a recours à des conditions expérimentales extrêmes (températures et/ou pressions élevées, temps de réaction longs) préjudiciables à (voir incompatibles avec) la synthèse de structures complexes.

Face à cet état de choses, une recherche assidue de conditions opératoires plus douces s'est développée et elle a finalement abouti à la découverte de techniques telles que la catalyse de la réaction par les acides de Lewis ou les radicaux cations, ainsi qu'à l'utilisation de milieux réactionnels aqueux. Ces trois points seront

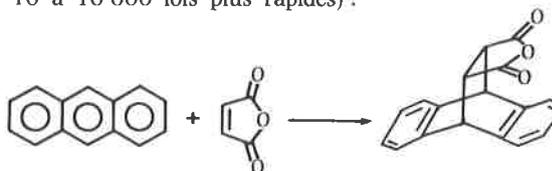
succinctement abordés et illustrés à la fois par quelques exemples marquants de la littérature récente, et par les contributions de notre laboratoire. Dans le contexte de nos travaux sur le développement de nouvelles méthodologies de synthèse à l'aide d'argiles (2) (des smectites principalement), nous avons pu tirer profit de certaines propriétés particulières de ces matériaux; ceux-ci sont caractérisés par une acidité (de type Lewis et Brønsted), importante; ils transforment certains composés aromatiques en radicaux cations correspondants; ils possèdent une structure lamellaire dans laquelle peuvent s'intercaler des quantités importantes d'eau. Sur ces bases, nous avons démontré leur aptitude à catalyser certaines réactions de Diels et Alder. (La logique de notre raisonnement est en filigrane dans les considérations qui suivent).

## I. Catalyse acide de la réaction de Diels et Alder.

Bien que la catalyse de la réaction de Diels et Alder par les acides ait été signalée dès les années 1940 (3), la généralisation et les applications pratiques sont dues aux travaux de Yates et Eaton (4) en 1960. Ces auteurs ont démontré l'accélération de cycloadditions classiques à l'aide de catalyseurs de type Friedel et Crafts.

Avec le recul que nous avons, on peut relever les caractéristiques suivantes de cette catalyse :

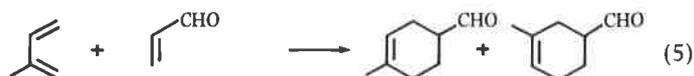
- A quelques exceptions près, la présence d'une fonction oxygénée sur le diénophile est nécessaire.
- Le catalyseur doit posséder une acidité de type Lewis (parmi les plus fréquemment utilisés, notons  $ZnCl_2$ ,  $AlCl_3$ ,  $BF_3 \cdot OEt_2$ ,  $SnCl_4$ ,  $EtAlCl_2$ ,  $TiCl_4$ ). Les acides de type Brønsted sont en pratique inefficaces (4).
- Les accélérations observées sont spectaculaires (4) (réactions de 10 à 10 000 fois plus rapides) :



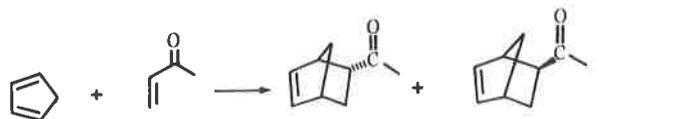
$CH_2Cl_2$ , 20 °C. . . . . 95 % en 4 800 heures  
(résultat par extrapolation)  
 $CH_2Cl_2$ , 20 °C,  $AlCl_3$ . . . . . 100 % en 1,5 minute

<sup>1</sup> Institut de Chimie Organique et de Biochimie, Université de Liège au Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.

d) Les proportions relatives des diastéréoisomères ou des stéréoisomères parmi les cycloadduits sont souvent modifiées par la présence du catalyseur :



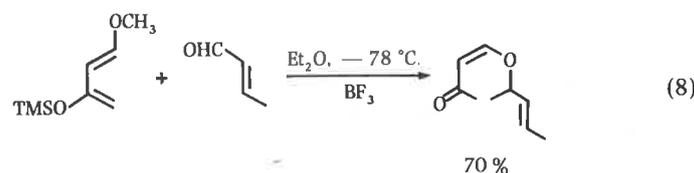
150 °C, sans solvant	59	41
< 25 °C, benzène, SnCl <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	96	4



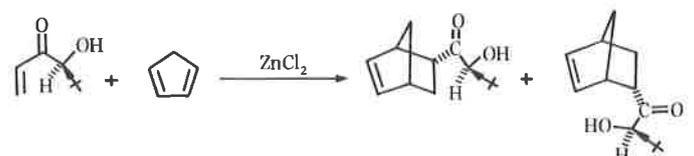
20 °C, éthanol	8,5	1	(6)
20 °C, éthanol, K-10-Fe <sup>3+</sup>	14	1	(7)

L'argile modifiée K-10-Fe<sup>3+</sup> est obtenue par échange cationique, à l'aide de chlorure ferrique, de la bentonite K-10; celle-ci est une argile de type smectite traitée industriellement, et particulièrement acide.

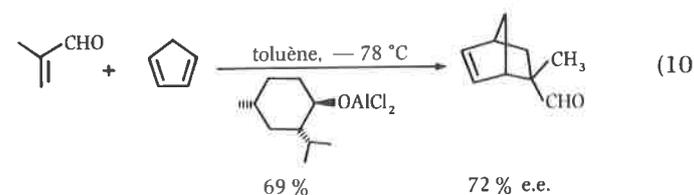
e) La régiosélectivité de la réaction peut en être parfois totalement modifiée :



f) Cette catalyse est applicable à la synthèse asymétrique partielle. Le ou les centres chiraux inducteurs se situent soit sur le diénophile soit sur le catalyseur lui-même :



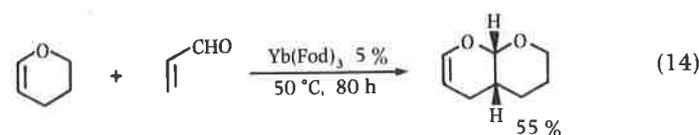
- 43 °C, toluène, < 1 heure	1	100	(9)
-----------------------------	---	-----	-----



Le mécanisme de la réaction acido-catalysée est peu différent de celui postulé pour la réaction classique. Il implique un transfert électronique du diène vers le diénophile plus polaire lors de la cyclocondensation. Il en résulte une augmentation de la réactivité. Un contrôle cinétique de la réaction rend compte des résultats précédemment mentionnés.

Pour clore ce volet, notons enfin le rôle prometteur comme catalyseurs de la réaction de Diels et Alder des complexes de métaux de transition (11-12) [CpCo(CO)<sub>2</sub>] par exemple] et de

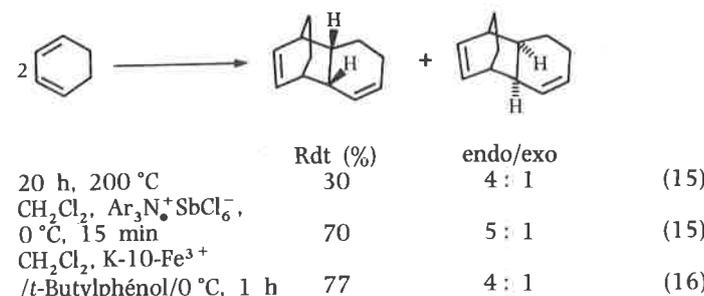
lanthanides (13-14) [Eu(Fod)<sub>3</sub>, Yb(Fod)<sub>3</sub>]. Ces derniers permettent entre autres la cycloaddition d'aldéhydes α, β-éthyléniques et d'éthers d'énol (« Diels-Alder à exigence électronique inversée »).



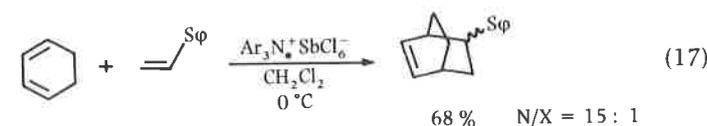
## II. Catalyse de la réaction de Diels et Alder par les radicaux cations.

À l'instar des réactions de certains diénophiles possédant une fonctionnalité oxygénée, les acides de Lewis se révèlent souvent inefficaces dans la catalyse de cycloadditions impliquant des diénophiles pratiquement neutres, voire électroniquement riches. Des résultats récents de la littérature (15-17) montrent que, même dans ces cas extrêmes, le recours à des conditions expérimentales drastiques peut parfois être évité.

Sur base des travaux de Ledwith (18), Bauld et son équipe, (15, 17) ont mis au point un système de catalyse par radical-cation de la réaction de Diels et Alder de diénophiles peu activés. Ce système met en œuvre un sel d'aminium activant le diénophile par formation du radical-cation correspondant. Notre groupe (16) a, pour sa part, démontré l'efficacité équivalente du système bentonite K-10 échangée au Fe(III)-*t*-butylphénol, nettement moins onéreux dans ce type de catalyse. Mortland et Halloran (19) avaient en effet signalé la formation de radicaux-cations de dérivés aromatiques mis en présence d'argiles contenant certains ions de métaux de transition aux sites d'échange (20).



Cette catalyse ne modifie pas qualitativement le principe d'*endo*-sélectivité caractéristique de la réaction de Diels et Alder. La stéréospécificité suprafaciale est également préservée. Notons que ce type de catalyse a déjà pu être étendu avec succès à certaines réactions de Diels et Alder à exigence électronique inversée :

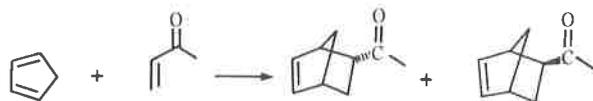


## III. Réactions de Diels et Alder en milieu aqueux.

Breslow (21) a été le pionnier dans l'utilisation de l'eau comme solvant pour les réactions de cycloadditions. Grieco et son groupe (22) ont continué à défricher ce domaine. L'utilisation d'un milieu aqueux permet une accélération et une stéréosélectivité remarquables. Bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler d'une catalyse, les résultats obtenus en pratique sont très intéressants.

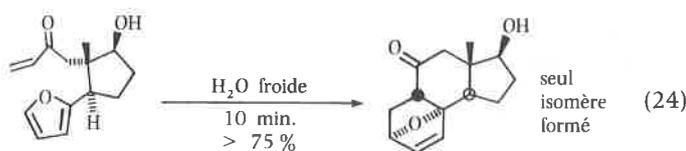
Une auto-association hydrophobe des réactants et/ou une agrégation de type micellaire ont été invoquées pour rendre compte des accélérations observées.

On peut également associer au milieu aqueux une catalyse acide. C'est ainsi que nous avons pu accumuler les facteurs favorables et obtenir une accélération beaucoup plus importante sans perte de stéréosélectivité (7) :



Conditions	Temp.	Rdt (%)	N/X	
Sans solvant, 25 °C	10 h	~ 80	4 : 1	(21)
H <sub>2</sub> O, 20 °C	3 h	~ 80	21 : 1	(6)
H <sub>2</sub> O, K-10-Fe <sup>3+</sup> , 20 °C	0,3 h	95	19 : 1	(7)

L'utilisation d'un milieu aqueux fera vraisemblablement date dans l'histoire de la réaction de Diels et Alder. Cette technique a déjà été appliquée avec succès à une étape-clé dans la synthèse totale de la (±)-adrénostérone.



(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, température ambiante, 6 jours < 10 %)

## Conclusion

Dans cette note, nous avons survolé rapidement certaines procédures récentes de la littérature qui permettent de réaliser des réactions de Diels et Alder dans des conditions extrêmement douces. Celles-ci sont souvent synonymes de rapidité et de stéréosélectivité. Comme ces méthodes, catalysées par un radical cation et utilisation de l'eau comme solvant, sont d'introduction récente, on ne peut encore se prononcer sur leur généralité. Elles nous semblent promises à un bel avenir.

## Bibliographie

- (1) W. Carruthers, « Some Modern Methods of Organics Synthesis », 2nd. ed., Cambridge University Press, Cambridge, 1978; chap. 3.
- (2) M. Balogh, A. cornélis et P. Laszlo, *Tetrahedron Letters*, 1984, 25.
- (3) V. M. Andreev et L. K. Andreeva, « Organic Compounds : Reactions and methods », vol. 21, IFI/Plenum, New York, 1973.
- (4) P. Yates et P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 4436.
- (5) E. F. Lutz et G. M. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 3899.
- (6) R. Breslow, V. Maitra et D. Rideout, *Tetrahedron Letters*, 1983, 24, 1901.
- (7) P. Laszlo et J. Lucchetti, *Tetrahedron Letters*, 1984, 25, 2147.
- (8) S. Danishefsky et J. F. Kerwin, Jr., *J. Org. Chem.*, 1982, **47**, 3183.
- (9) S. Masamune, L. A. Reed, J. T. Davis et W. Choy, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 4441.
- (10) S. I. Hashimoto, N. Komeshima et K. Koga, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1979, 437.
- (11) R. L. Funk et K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 5245.
- (12) H. T. Dieck et R. Diercks, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1983, **22**, 778.
- (13) M. Bednarski et S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 3716.
- (14) S. Danishefsky et M. Bednarski, *Tetrahedron Letters*, 1984, 25, 721 (1984).
- (15) D. J. Bellville, D. D. Wirth et N. L. Bauld, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 718.
- (16) P. Laszlo et J. Lucchetti, *Tetrahedron Letters*, 1984, 25, 1567.
- (17) R. A. Pabon, D. J. Bellville et N. L. Bauld, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 5158.
- (18) A. Ledwith, *Accounts Chem. Res.*, 1972, **5**, 133.
- (19) M. M. Mortland et L. J. Halloran, *Soil Sci. Soc. Am. J.*, 1976, **40**, 367.
- (20) P. J. Isaacson et B. L. Sawhney, *Clay Minerals*, 1983, **18**, 253.
- (21) D. C. Rideout et R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 7816.
- (22) P. A. Greico, P. Garner, K. Yoshida et J. C. Huffman, *Tetrahedron Letters*, 1983, **24**, 3807, et références citées.
- (23) Y. Kubuke, T. Fueno et J. Furakawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 6548.
- (24) L. A. van Royen, R. Mijngheer et P. J. De Clercq, *Tetrahedron Letters*, 1983, **24**, 3145.

# LA MÉTHODE SIMPLEX ET SES DÉRIVÉES

C. Porte <sup>1</sup>

W. Debreuille <sup>2</sup>

A. Delacroix <sup>1</sup>

Application à l'optimisation dans le laboratoire de développement en chimie

La concurrence et les fluctuations des marchés entraînent, pour les entreprises, un souci constant d'efficacité et d'adaptation. L'optimisation permanente des moyens permet de répondre à ces préoccupations vitales.

Comme nous allons le montrer, les méthodes d'optimisation peuvent être appliquées facilement en chimie et tout particulièrement dans le domaine de la chimie fine, depuis le stade du laboratoire de développement jusqu'à l'échelle industrielle.

L'objectif de ces méthodes d'optimisation est de déterminer la valeur des variables qui rendent optimale la fonction de réponse. Celle-ci, encore appelée fonction objectif, est, en général, le rendement d'une réaction, un coût ou encore un critère de qualité. Les variables dont elle dépend peuvent être très diverses : pression, ou température du milieu réactionnel, pH, vitesse d'agitation, quantités ou coûts de réactifs etc.

Il existe de nombreuses méthodes d'optimisation décrites dans les manuels de référence (1). Elles ont été généralement conçues pour rechercher des maximums de fonctions mathématiques mais une partie d'entre elles peuvent aussi être utilisées dans le domaine de la chimie (1). Parmi celles que l'on peut retenir, nous allons décrire brièvement deux grands types de techniques : les méthodes directes et indirectes. Notons, dès à présent, que le choix entre ces méthodes doit être effectué en fonction du problème à résoudre. En effet, on est amené à se poser les trois questions suivantes :

- de quels facteurs dépend la réponse expérimentale ?
- comment varie la réponse expérimentale en fonction des facteurs ?
- quel est le niveau des facteurs rendant la réponse optimale ?

Les méthodes indirectes nécessitent une modélisation préalable qui répond aux deux premières questions avant de résoudre la troisième. Les méthodes directes traitent directement, comme leur nom l'indique, la troisième question. La méthode Simplex, à laquelle nous consacrons cet article, est à classer parmi ce dernier type.

Nous nous proposons donc ici de :

- définir les deux grands types de méthodes d'optimisation et leur domaine d'application;
- rappeler « l'historique » de la méthode Simplex;
- décrire la méthode Simplex;
- donner un exemple de son utilisation en chimie pharmaceutique.

## 1. Méthodes d'optimisation

Pour expliciter les différences entre les deux grands types de méthodes, nous allons considérer une fonction de réponse, le rendement d'une réaction par exemple, dépendant de deux variables : la température  $\theta$  et la pression  $P$  du milieu réactionnel. La surface de réponse peut être schématiquement représentée par les courbes de niveaux ou d'isoreponses de la figure 1.

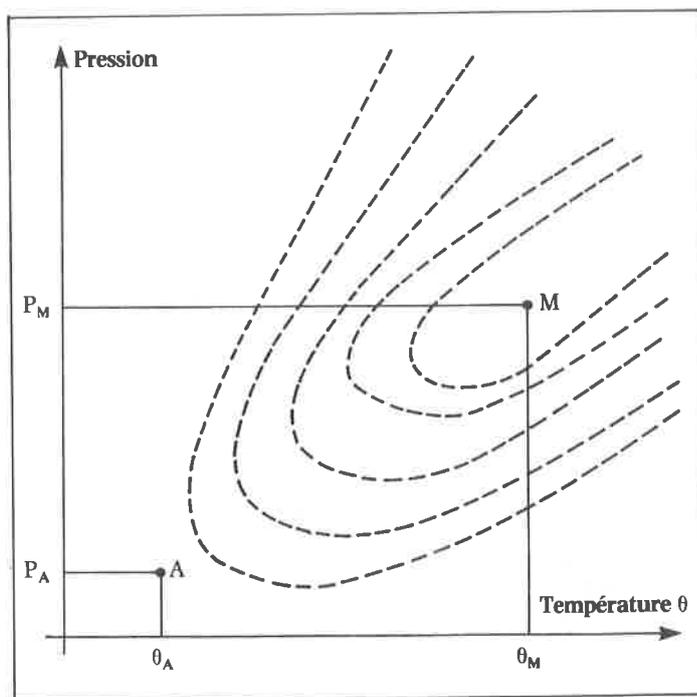


Figure 1. Courbes d'isoreponses.

Exemple : variation du rendement d'une réaction en fonction de la température et de la pression.

<sup>1</sup> Laboratoire de chimie industrielle du Conservatoire National des Arts et Métiers.

<sup>2</sup> Société Oril, stagiaire au Laboratoire de chimie industrielle du CNAM.

A partir du point de base A ( $\theta_A$  et  $P_A$ ) où l'on a obtenu la réponse  $Rdt_A$ , le problème consiste à déterminer les coordonnées et la réponse du maximum M ( $\theta_M$ ,  $P_M$  et  $Rdt_M$ ). Pour résoudre ce problème, il existe, deux types de techniques qui diffèrent par leur « philosophie ».

### 1.1. Méthodes indirectes

La démarche consiste à déterminer un modèle mathématique simple permettant de relier la réponse aux deux variables dont elle est supposée dépendre :  $Rdt = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_{12}X_1X_2$ . Ce modèle peut être obtenu à partir d'un plan d'expériences. Pour cela, on réalise quatre essais autour du point A, soit en B, C, D et E (voir figure 2). A partir de cette expression mathématique, on peut déterminer la meilleure direction (ligne de plus grande pente), on progresse ensuite en effectuant des expériences sur cette ligne jusqu'à ce que le rendement ne s'améliore plus : point H (figure 2). On peut considérer que l'optimum, sur cette ligne, est situé en G. Arrivés en ce point, deux situations sont possibles : a) l'optimum peut sembler satisfaisant et, dans ce cas, les essais sont arrêtés en ce point, b) on désire encore améliorer le résultat; il est alors possible d'effectuer un nouveau plan autour du point G, puis de rechercher une nouvelle ligne de plus grande pente sur laquelle on pourra de nouveau progresser. Dans le cas où l'optimum est proche, on peut effectuer un plan du second degré qui fournira la valeur du maximum par calcul.

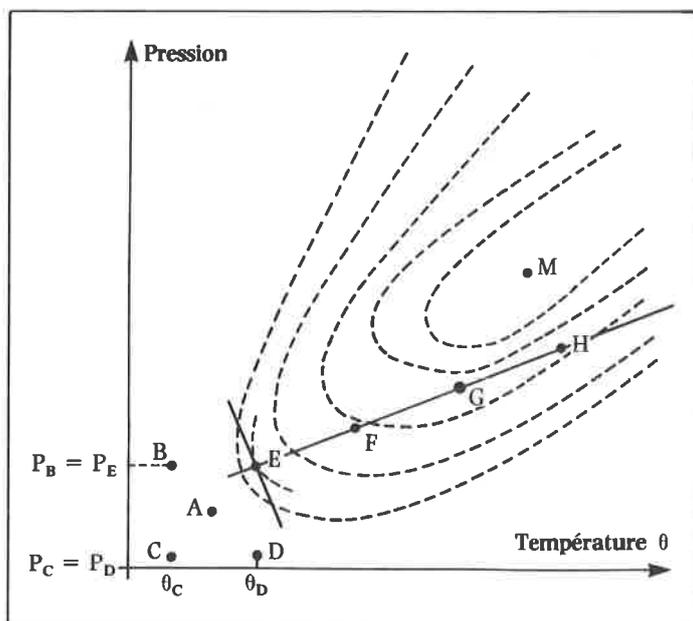


Figure 2. Méthode indirecte; plan d'expériences et ligne de plus grande pente.

Cette façon de procéder doit impérativement être utilisée quand on optimise un système multi-réponses, dans le cas où le rendement n'est pas le seul objectif et où interviennent encore le coût, la qualité du produit ou encore une propriété quelconque de ce produit. Dans ce cas, un seul plan d'expériences est effectué pour plusieurs réponses. Plusieurs modèles mathématiques sont alors obtenus, qui relient les différentes réponses aux deux variables.

Il faut noter, toutefois, que cet avantage n'est plus réel quand on utilise la méthode de la plus grande pente car il faut alors déterminer une ligne par critère de réponse.

Cette façon de procéder est aussi commode lorsque la durée de la mesure de la réponse est longue par rapport à celle de la manipulation elle-même ou bien, aussi, dans le cas où il est plus fiable et économique de faire les mesures sur une série d'essais plutôt que de les réaliser une par une.

### 1.2. Méthodes directes

Aucune connaissance de la manière dont la réponse est reliée mathématiquement aux variables n'est nécessaire. Le but est de trouver le moyen le plus rapide pour se diriger vers l'optimum M.

Une des méthodes les plus anciennes est celle de Friedman et Savage. Elle consiste à faire varier un facteur à la fois, de le fixer à sa valeur optimale puis de faire progresser les autres etc. (2).

Le cheminement est précisé sur la figure 3. On part de l'essai A, en effectuant des expériences en maintenant la pression à la valeur  $p_A$  en faisant varier la température et ceci jusqu'à l'obtention du maximum sur cette ligne C. On fixe la température à la valeur  $T_C$  et on fait alors varier la pression jusqu'à l'obtention du point E. On continue ensuite l'évolution selon un processus en marches d'escalier jusqu'à ce que le point obtenu nous satisfasse.

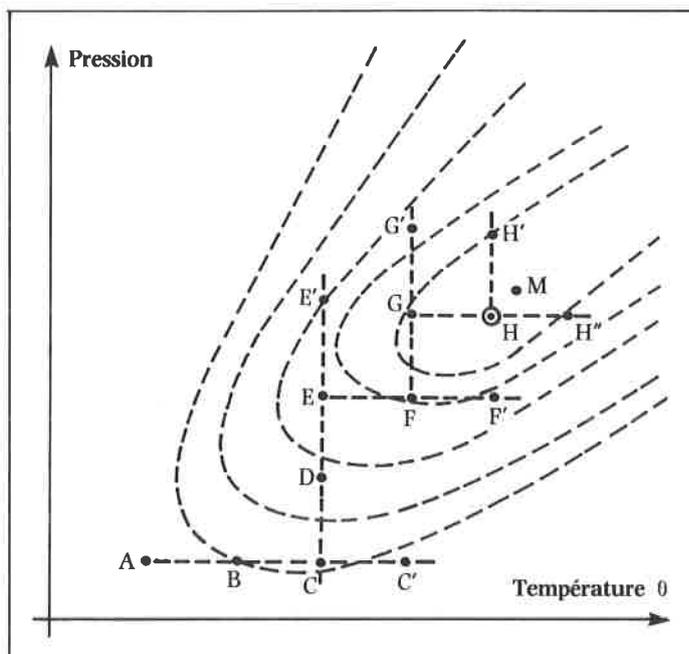


Figure 3. Méthode directe de Friedmann et Savage.

L'inconvénient majeur de cette méthode est de réclamer un très grand nombre d'essais car avant de déterminer le point C, par exemple, il faut exécuter un certain nombre d'essais entre A et C et au moins un au-delà de C pour s'assurer que le rendement ne croît plus. Mais cet inconvénient est uniquement lié à la méthode de Friedman et non au type de méthode.

Ces méthodes directes sont particulièrement adaptées à un problème à fonction de réponse unique lorsque la relation entre réponse et variables n'est pas un des objectifs, ce qui est le cas pour une optimisation stricte (de toute façon, rien n'empêche de faire ensuite un plan d'expériences autour de l'optimum, obtenu par la méthode directe, pour déterminer la relation entre la fonction objectif et les variables de l'optimisation). Son intérêt réside principalement dans le fait que l'on converge obligatoirement vers l'optimum même si, à certains moments, la fonction de réponse est entachée d'erreurs car la suite de la progression permet de redresser la démarche vers l'optimum. Ceci n'est pas du tout le cas avec un plan d'expériences où la relation mathématique entre la réponse et les variables est considérablement modifiée en cas d'erreurs et perd ainsi toute signification.

Rappelons aussi que ces méthodes directes permettent de trouver l'optimum de la fonction mathématique reliant les variables à la réponse, ceci lorsque le degré de la fonction empêche de trouver directement l'optimum, ou encore lorsque le point obtenu ne

correspond ni à un optimum ni à un minimum, soit un col. On dit que les surfaces de réponse correspondantes sont en forme de « selle de cheval ».

## 2. « Historique » de la méthode Simplex

Une des méthodes les plus anciennes a été mise en œuvre, comme on vient de le voir, par Friedmann et Savage mais, comme nous l'avons dit, cette méthode nécessite de nombreuses expériences parce qu'elle fait intervenir un seul facteur à la fois. Plusieurs techniques basées sur cette méthode ont été ensuite développées (3, 4, 5) mais, d'une manière générale, elles nécessitent un nombre d'expériences qui croît beaucoup avec le nombre de paramètres étudiés et leur intérêt est d'autant plus limité.

La méthode EVOP, décrite par Box en 1951, est la première méthode destinée à l'optimisation de procédés industriels et elle intègre simultanément tous les facteurs agissant sur la réponse. Box préconise de faire subir de petites variations aux variables indépendantes (ceci afin d'éviter de mettre en péril le procédé) et d'analyser statistiquement les résultats après un cycle d'opérations préalablement défini. Cette technique présente l'inconvénient d'exiger un grand nombre de mesures avant de pouvoir déterminer de nouvelles conditions opératoires plus performantes (6).

Dans un article intitulé « Sequential Application of Simplex Designs in Optimization and Evolutionary Operation » Spendley, Hext et Himsworth ont proposé, en 1962, la méthode séquentielle du Simplex. Dans celle-ci, un ensemble de points sont déterminés de façon à former une figure géométrique régulière appelée « simplex ». Dans la figure 4, le simplex est le triangle équilatéral ABC. On effectue en chacun de ses sommets une expérience. Pour faire évoluer le simplex vers la zone optimale, la règle principale est d'éliminer le plus mauvais point, ici A, et de le remplacer par son symétrique, ici D, par rapport à l'hyperface, ici le côté BC, qui lui est opposée. La même règle est alors appliquée au nouveau simplex BCD : on élimine le point B et obtient le point E, et ce jusqu'à l'obtention d'un optimum satisfaisant (7).

A partir de cette méthode, de nombreuses méthodes dérivées ont été et continuent d'être proposées. Nous allons citer les plus

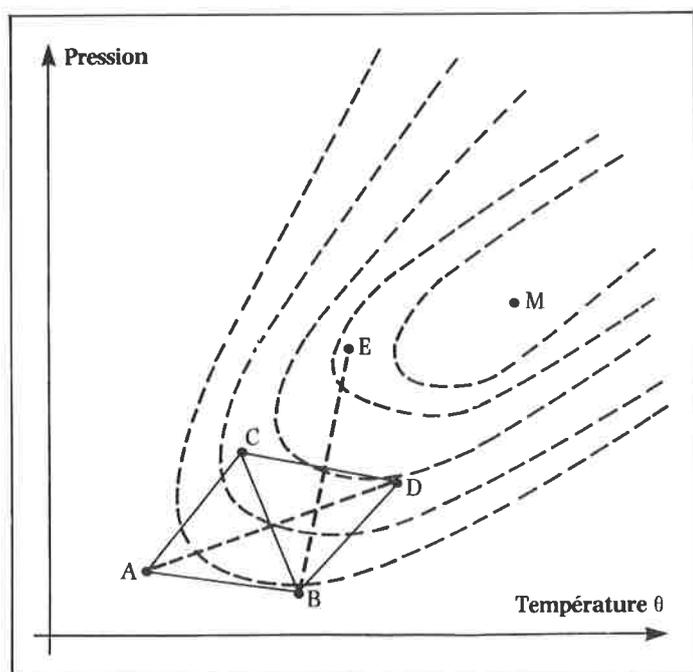


Figure 4. Méthode directe du Simplex.

importantes qui seront plus largement explicitées dans un prochain article; dans un grand nombre de cas, un exemple dans le domaine de la chimie sera exposé.

En 1965, Nelder et Mead ont décrit dans « A Simplex Method for function Optimization » une méthode à pas variables qui, au lieu d'utiliser le symétrique du plus mauvais point, opère une dilatation ou une contraction dans cette direction selon la valeur mesurée de la plus mauvaise réponse (8).

En 1974, King et Deming ont publié la méthode Uniplex qui est une application de la méthode de Nelder et Mead au cas des fonctions à une variable (9).

Routh, Swartz et Denton, en 1977, ont exposé la S.M.S. dans « Performance of the Super Modified Simplex » (10). Dans cette technique, après avoir recherché la réponse du symétrique du plus mauvais point, on détermine l'optimum de la fonction du second degré passant par le plus mauvais point, son symétrique et le centre de l'hyperface opposée. C'est ce point qui constitue le sommet du nouveau simplex.

En 1979, dans un article intitulé « Simplex Optimization of Yields in the Bucherer-Bergs Reaction », les auteurs ont décrit l'application de la Multi-Move Simplex Method mise au point par Hendrix mais non publiée. Par cette technique plusieurs points peuvent être éliminés simultanément (11).

Ryan, Barr et Todd ont proposé, en 1980, la Weighted Centroid Method (W.C.M.) dans l'article « Simplex Techniques for non Linear Optimization ». Dans ce cas, au lieu de prendre le symétrique par rapport au centre de gravité des points non éliminés, on le calcule par rapport au centre de gravité pondéré, c'est-à-dire que l'on tient compte de la valeur des réponses aux points non éliminés et le nouveau simplex s'infléchira vers le meilleur point (12).

Van Der Wiel a suggéré, en 1980, trois améliorations pour augmenter les performances de la S.M.S. dans « Improvement of the Super Modified Simplex Optimization » (13).

En 1982, Aberg et Gutavsson, dans l'article « Design and Evaluation of Modified Simplex Method » (14), comparent numériquement les diverses méthodes.

Enfin notons que tout récemment, en 1983, Deming et Morgan, qui ont déjà décrit de nombreuses applications de la méthode Simplex, ont publié une bibliographie importante de 189 références concernant son utilisation (15).

## 3. Méthode séquentielle du Simplex

Comme nous l'avons vu, un simplex est un ensemble de points qui forment une matrice d'expériences. Chaque ligne de la matrice correspond à un point, chaque colonne représente une des coordonnées du point considéré c'est-à-dire un des paramètres étudiés.

Les points du simplex ne sont pas quelconques mais sont équidistants d'un point central et répartis uniformément sur un cercle si le nombre de variables  $k$  est égal à 2, une sphère si  $k$  est égal à 3 et une hypersphère pour  $k$  supérieur à 3. Le simplex est constitué de  $k + 1$  point.

Dans un espace à deux dimensions, un simplex est un triangle équilatéral, à trois dimensions c'est un tétraèdre et à  $k$  dimensions on a un hypertétraèdre.

Comme dans tout plan d'expériences, la matrice du simplex est construite en dehors de tout système concret. La matrice représente les coordonnées de points d'un système sans dimension dans lequel chaque variable, appelée variable centrée réduite, est associée à une variable réelle. Le point de départ de l'optimisation est placé à

l'origine des axes, et l'unité de variation en coordonnées réduites représente le pas de variation, c'est-à-dire une variation déterminée du paramètre correspondant.

Les pas doivent être choisis de telle manière que si l'on change le niveau d'un paramètre d'une valeur égal au pas, on observe une modification de la réponse du même ordre de grandeur pour tous les paramètres.

La notion de régularité du simplex prend alors un sens, car toutes les variables réduites sont comparables entre elles par leur action sur la réponse et ainsi aucune direction n'est privilégiée.

Les coordonnées réelles d'un point peuvent être facilement déterminées à partir de leurs valeurs réduites par la relation :

$$x_{i,j} = x_{0,j} + X_{i,j} \cdot \Delta x_j$$

(i varie de 1 à k + 1 et j varie de 1 à k) ou :

- $x_{i,j}$  représente la coordonnée réelle  $x_j$  du point i,
- $x_{0,j}$  représente la coordonnée réelle  $x_j$  du point de départ,
- $X_{i,j}$  représente la valeur réduite  $X_j$  du point i,
- $\Delta x_j$  représente le pas de variation choisi pour la coordonnée j.

Les expériences sont effectuées dans les conditions expérimentales définies par les coordonnées des sommets du simplex et on mesure la valeur de la fonction réponse en chacun de ces points.

Le principe de la méthode, comme on l'a vu succinctement, consiste à éliminer le point donnant la plus mauvaise réponse et à le remplacer par un autre, de façon à obtenir un nouveau simplex avec les points restants. La valeur de la fonction objectif est mesurée en ce nouveau point et le processus est répété jusqu'à ce que l'on atteigne le résultat souhaité et lorsque aucune amélioration n'est plus possible.

Nous donnons ici les règles énoncées par Spendley et ses collaborateurs régissant l'évolution du simplex jusqu'à l'optimum.

### 3.1. Construction du Simplex de départ

Au départ, le simplex est orienté de façon telle que l'origine des axes soit confondue avec le point de départ et que le centre du simplex soit situé sur la première bissectrice du polyèdre (figures 5 et 6).

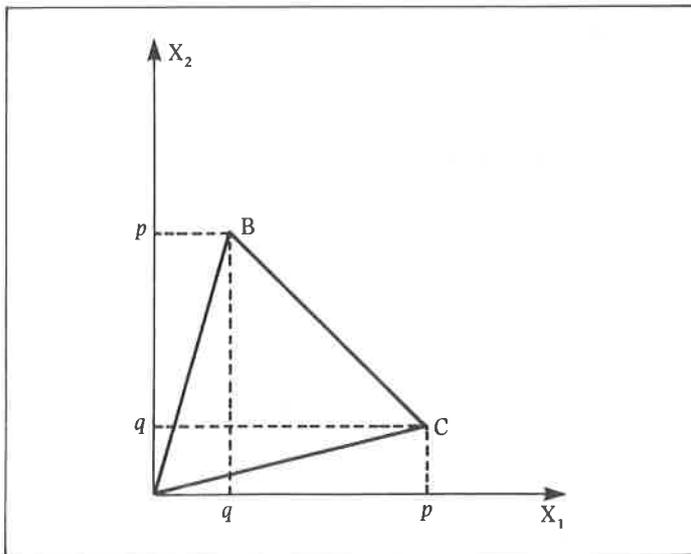


Figure 5. Simplex à 2 dimensions.

Les coordonnées réduites des points d'un simplex à k dimensions peuvent être représentées par la matrice suivante :

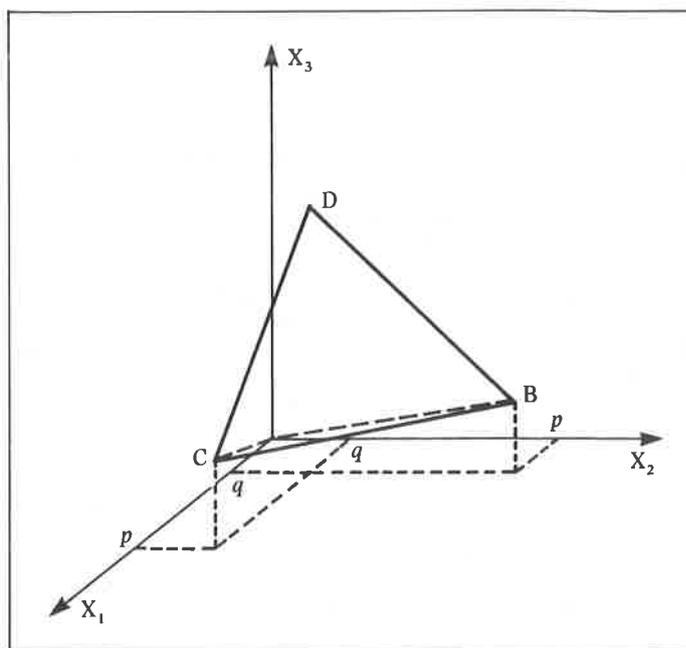


Figure 6. Simplex à 3 dimensions.

Variable :	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$\dots X_h$	$\dots X_j$
Points :	A	0	0	0	0
B	$p$	$q$	$q$	$q$	$q$
C	$q$	$p$	$q$	$q$	$q$
D	$q$	$q$	$p$	$q$	$q$
I	$q$	$q$	$q$	$p$	$q$
K	$q$	$q$	$q$	$q$	$p$

où les valeurs de p et de q sont données par les relations suivantes :

$$p = \frac{1}{k\sqrt{2}} (\sqrt{k+1} + k - 1), \quad q = \frac{1}{k\sqrt{2}} (\sqrt{k+1} - 1)$$

#### 3.1.1. Exemple de construction d'un Simplex initial

Soit une réaction chimique dont le rendement dépend de deux facteurs : la durée du chauffage et le rapport entre les quantités de réactifs.

	Durée du chauffage	Rapport réactif 1/réactif 2
Niveau de base $x_{A,i}$	3 h	0,2
Pas de variation $\Delta x_i$	2 h	0,2

Dans ce cas la matrice des coordonnées réduites est la suivante :

Points	$X_1$	$X_2$
A	0	0
B	$p$	$q$
C	$q$	$p$

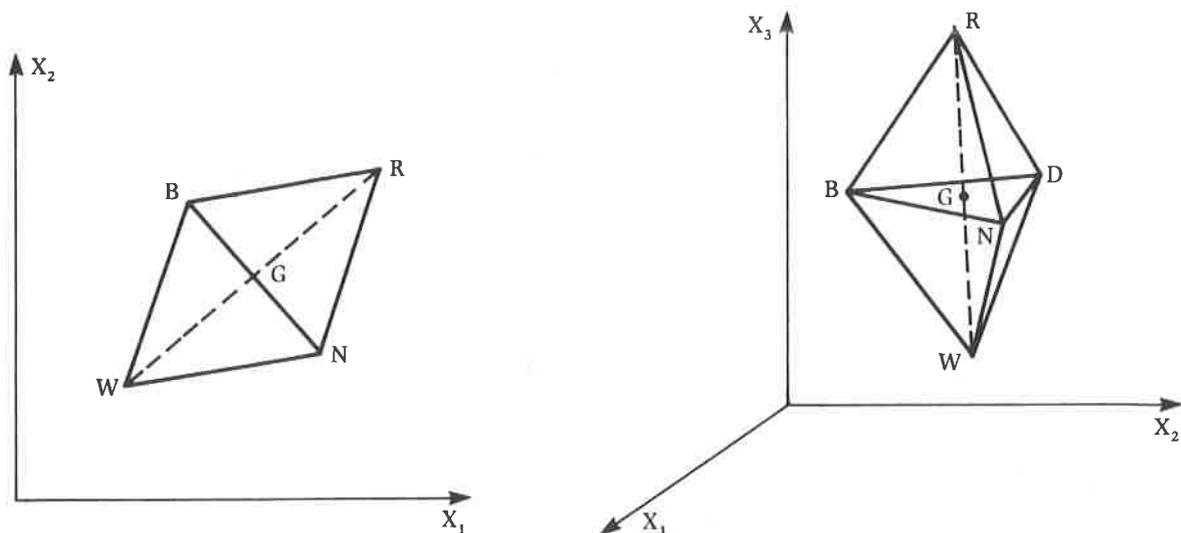


Figure 7. Réflexion du plus mauvais point

On adoptera la nomenclature suivante :

- W : point donnant la plus mauvaise réponse
- N : second plus mauvais point
- B : point donnant la meilleure réponse du simplexe
- G : centre de gravité de l'hyperface restante
- R : symétrique du point W par rapport à G

Le nouveau point, R, est le symétrique du point éliminé, W, par rapport au centre de gravité G de l'hyperface.

Les coordonnées du point G sont obtenues en calculant la moyenne des coordonnées des points de l'hyperface sur chaque axe.

Le point G est défini par la relation :

$$X_{G,j} = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^{k+1} X_{i,j} \quad \text{avec } i \neq W; j = 1 \text{ à } k$$

Le nouveau point R se déduit facilement des points W et G puisque G est situé au milieu du segment WR :

$$X_{R,j} = X_{G,j} + (X_{G,j} - X_{W,j}) = 2X_{G,j} - X_{W,j}$$

ou encore :

$$X_{R,j} = \left( \frac{2}{k} \sum_{i=1}^{k+1} X_{i,j} \right) - X_{W,j}$$

$i \neq W; j = 1 \text{ à } k$

$$\text{où : } p = \frac{1}{2\sqrt{2}} (\sqrt{2+1} + 2 - 1) = 0,9659$$

$$q = \frac{1}{2\sqrt{2}} (\sqrt{2+1} - 1) = 0,2588$$

La formule de transformation :

$$x_{i,j} = x_{A,j} + X_{i,j} \times \Delta x_j$$

permet de déduire les coordonnées réelles des expériences :

$$\begin{aligned} x_{B,1} &= 3 + 0,9659 \times 2 = 4,93 \text{ h} \\ x_{B,2} &= 0,2 + 0,2588 \times 0,2 = 0,252 \\ x_{C,1} &= 3 + 0,2588 \times 2 = 3,52 \text{ h} \\ x_{C,2} &= 0,2 + 0,9659 \times 0,2 = 0,393 \\ \text{car } x_{A,1} &= 3 \text{ h et } x_{A,2} = 0,2 \end{aligned}$$

Il faut remarquer que le résultat ne dépend en aucune façon de la matrice initiale et qu'ainsi une mauvaise orientation ne change en rien le résultat mais augmente seulement le nombre d'expériences nécessaires pour atteindre l'optimum.

### 3.2. Règles d'évolution du Simplexe

Comme on l'a déjà vu, un nouveau simplexe doit être construit après élimination du point donnant la plus mauvaise réponse de la fonction objectif.

En règle générale, une nouvelle mesure est effectuée après chaque point rejeté. La règle suivante s'applique au calcul des coordonnées du nouveau point.

#### 3.2.1. Règle 1

Le nouveau point (réflexion) est l'image du point éliminé par rapport à l'hyperface constituée par les points restants du simplexe (figure 7).

#### 3.2.2. Exemple d'application de la règle 1

Dans le tableau ci-dessous, on a les coordonnées des points du premier simplexe de l'exemple précédemment cité :

Exp.	Durée de chauffage		Rapport réactif 1/réactif 2		Rdt %	Code
	X <sub>1</sub>	x <sub>1</sub> (h)	X <sub>2</sub>	x <sub>2</sub>		
A	0	3	0	0,200	86,2	W
B	0,96593	4,93	0,25882	0,252	93,4	
C	0,25882	3,52	0,96593	0,393	93,7	B
	0,61238		0,61238			G
D	1,22476	5,45	1,22476	0,445		R

Calculs :

• point central

$$X_{G,1} = \frac{1}{2} (X_{B,1} + X_{C,1}) = \frac{0,96593 + 0,25882}{2} = 0,61238$$

$$X_{G,2} = \frac{1}{2} (X_{B,2} + X_{C,2}) = \frac{0,96593 + 0,25882}{2} = 0,61238$$

• point symétrique

$$X_{R,1} = 2 X_{G,1} - X_{W,1} = 2 \times 0,61238 - 0,0 = 1,22476$$

$$X_{R,2} = 2 X_{G,2} - X_{W,2} = 2 \times 0,61238 - 0,0 = 1,22476$$

• point symétrique en coordonnées réelles

$$x_{R,1} = 3 + 1,22476 \times 2 = 5,45$$

$$x_{R,2} = 0,2 + 1,22476 \times 0,2 = 0,445$$

La règle 1 ne peut pas être toujours appliquée. En effet, il se peut que, lors d'une réflexion, on franchisse une arête de la surface de réponse comme le montre la figure 8. La réponse au point R est alors plus mauvaise que celle des  $k$  points restants du simplexe précédent et l'application de la règle 1 conduirait au point W déjà rejeté. Pour éviter cette oscillation continue, la règle suivante doit alors être utilisée.

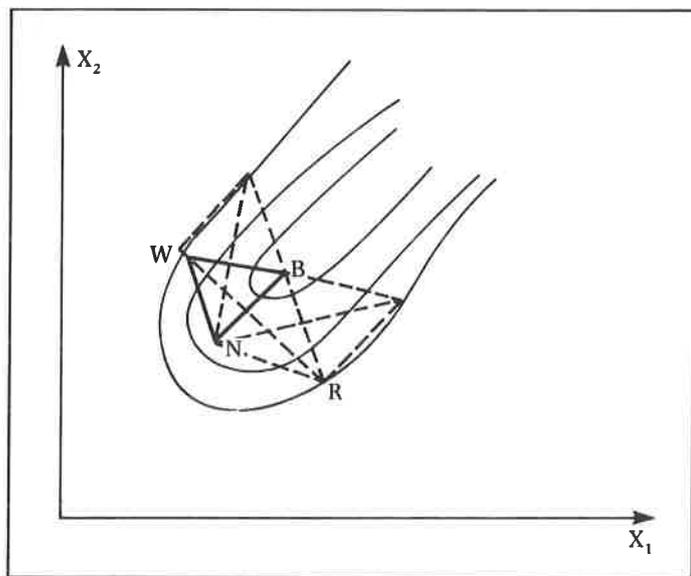


Figure 8. Franchissement d'une arête.

### 3.2.3. Règle 2

Si l'application de la règle 1 conduit à retrouver un point précédemment éliminé, cette même règle doit être appliquée au second plus mauvais point du simplexe. Ainsi, dans la figure 8, le symétrique de R redonne W, dans ce cas c'est N qui sera éliminé.

Deux nouvelles directions sont alors possibles : soit prendre le symétrique de N à travers l'hyperface WB du simplexe précédent, soit prendre le symétrique de N à travers l'hyperface BR du nouveau simplexe. Le plus judicieux est de choisir en fonction des réponses  $Y_W$  du point W et  $Y_R$  du point R et de prendre le meilleur simplexe.

Ces deux règles rendent la méthode performante même en présence d'erreurs expérimentales. En effet, si un point est éliminé à cause d'une valeur erronée de la réponse, l'image de ce point ne se situera pas sur la ligne de plus grande pente et la valeur de la fonction objectif sera plus mauvaise; on prendra donc le symétrique du

deuxième plus mauvais point ce qui reprendra l'évolution normale du simplexe, on aura seulement fait un point supplémentaire.

Sur la figure 9, le simplexe initial est le triangle ABC, le plus mauvais point est le point A; l'évolution normale consiste à prendre le symétrique de A et faire un essai au point 1.

Si, par erreur, on considère que le point B est le plus mauvais, on construit le point O qui est le symétrique de B par rapport à CA, le point O a, de loin, la plus mauvaise réponse, on prendra donc le symétrique du deuxième plus mauvais point dans le simplexe ACB soit le point A et on construit donc le point 1.

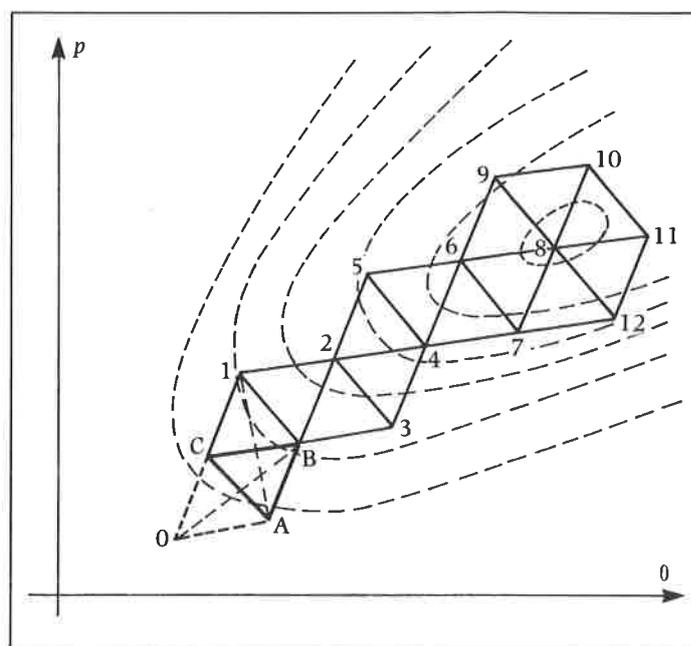


Figure 9. Exemple d'application des règles 2 et 5.

En revanche, les valeurs expérimentales anormalement bonnes se trouvent, par définition, conservées; il peut alors arriver que plusieurs simplexes successifs tournent autour d'un même point. Cela peut arriver si le pivot est proche de l'optimum. La règle 3 permet alors de trancher entre ces deux éventualités.

### 3.2.4. Règle 3

Si  $k + 1$  simplexes successifs possèdent le même meilleur point, la valeur de la réponse en ce point doit être vérifiée. Si la nouvelle valeur confirme le résultat précédent, l'optimum doit être proche et la progression est alors continuée normalement; sinon, on affecte au point la nouvelle valeur et on continue en appliquant les règles 1 ou 2 jusqu'à ce qu'un point s'avère être proche de l'optimum.

### 3.2.5. Règle 4

Une autre cause d'impossibilité d'application de la règle 1 se produit lorsqu'une des coordonnées du symétrique du plus mauvais point se trouve en dehors des limites possibles des variables. La plus mauvaise réponse qui soit est alors attribuée à ce point et la règle 1 est appliquée au second plus mauvais point ou au troisième si le second se situe aussi en dehors des limites.

Cette règle reste valable dans le cas d'une optimisation en présence d'une contrainte. En synthèse organique, en particulier, la fonction objectif est souvent associée à d'autres fonctions dont les valeurs doivent être maintenues dans un certain domaine. Par exemple, l'amélioration du rendement d'une réaction ne pourra être

envisagée sans évaluer la qualité du produit obtenu, le coût de la production ou la productivité du procédé.

Tout point qui ne satisfait pas à toutes les contraintes préalablement définies entre dans le cas d'application de la règle 4 comme le montre la figure 10.

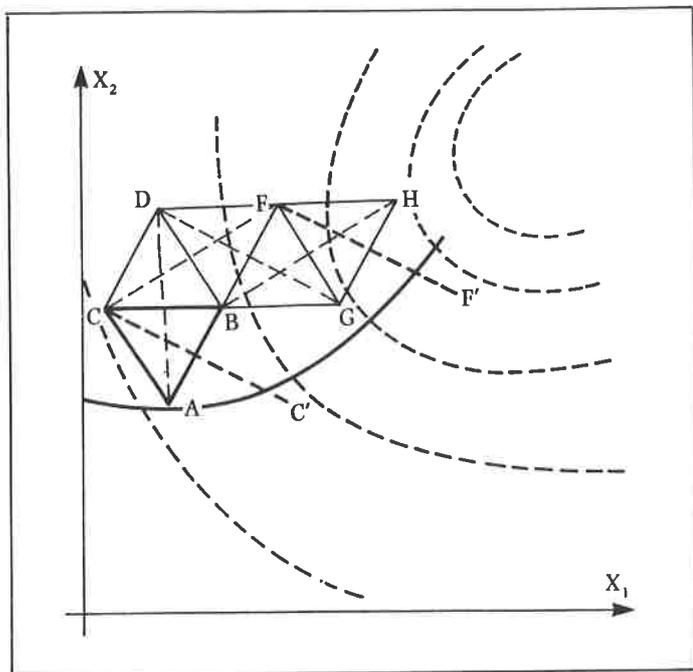


Figure 10. Optimisation en fonction d'une contrainte.

— — — fonction objectif.  
 ——— fonction de contrainte.

Le symétrique  $C'$  du point  $C$  par rapport à la face  $AB$  est éliminé car il ne satisfait pas à la contrainte. On élimine alors le second plus mauvais point,  $A$ , on obtient le point  $D$ . Dans le nouveau simplexe  $CDB$  le point  $C$  est éliminé et remplacé par son symétrique  $F$ ; le plus mauvais point du simplexe  $BDF$ , c'est-à-dire  $D$ , est remplacé par son symétrique  $G$ . Dans le simplexe  $BFG$ ,  $B$  le plus mauvais point est remplacé par son symétrique  $H$ . Dans le simplexe  $FGH$ , le symétrique du point  $F$  n'est pas pris en considération car il ne satisfait pas à la contrainte.

Toutes ces règles permettent de localiser la région optimale de la fonction de réponse. Avec deux variables, la recherche s'arrête lorsque l'on retombe sur un simplexe déjà connu comme le montre la figure 9 où l'on tourne autour du point 8 (le symétrique du point 11 est le point 7 déjà connu). A partir de trois variables, la probabilité de retrouver un point connu décroît rapidement. La règle 5 va permettre d'effectuer un test d'arrêt.

### 3.2.6. Règle 5

Lorsqu'un optimum est localisé, les règles 1 et 2 forcent le simplexe à tourner autour d'un point pivot, point 8 dans la figure 9; si la validité de ce point est confirmée par la règle 3, la procédure est poursuivie jusqu'à ce que le pivot ait été utilisé dans  $M$  simplexes successifs,  $M$  étant défini par la relation empirique :

$$M = 1,65 k + 0,05 k^2$$

$k$  représentant toujours le nombre de facteurs.

L'optimum se situe alors dans l'un de ces simplexes sauf, dans

certaines configurations de surface de réponse qui conduisent à de faux optimum, si le pivot est sur une arête.

Il est évident que la précision avec laquelle on détermine les conditions optimales dépend de la taille du simplexe initial. La démarche la plus rationnelle consiste à choisir des pas de variation suffisamment grands de façon à explorer rapidement le domaine expérimental et de préciser la position de l'optimum en diminuant la taille du simplexe à partir du point stationnaire obtenu, en prenant soin de conserver une dimension suffisante pour que les variations de la réponse ne soient pas masquées par les erreurs de mesures expérimentales.

Notons que cette méthode, comme toutes les méthodes directes ou indirectes, ne peut être efficace que dans le cas de surface de réponse à optimum unique. Dans le cas de surfaces à plusieurs optimums ou présentant des cols, il est nécessaire de prendre des points de départ bien différents pour voir si l'on converge vers les mêmes zones de la surface de réponse.

### 3.3. Remarques

Nous avons donné l'exemple le plus classique de construction du simplexe initial, mais les orientations peuvent différer; en particulier, une des bases du triangle équilatéral peut être confondue avec un des axes. Le choix de cette orientation dépend de la connaissance de la réponse acquise au cours d'expériences préliminaires (figure 11) (16).

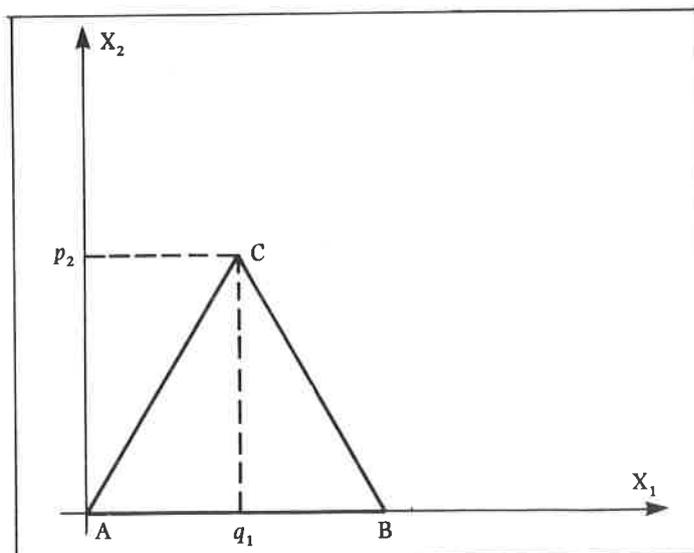
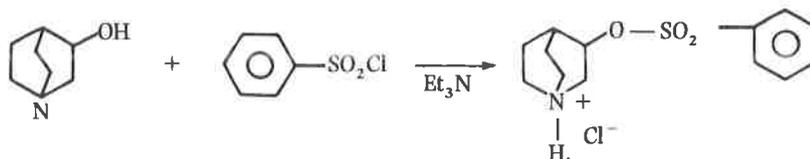


Figure 11. Autre orientation du Simplex initial.

Dans d'autres applications (17), les auteurs ont pris, comme simplexe initial, un triangle approximativement équilatéral. L'évolution du simplexe est ensuite poursuivie normalement. En revanche, dans le cas de l'application de la méthode Simplex à une optimisation avec des variables discontinues, le point physiquement réalisable ne coïncide pas obligatoirement avec le point calculé. Les auteurs (18) font, dans ce cas, une mesure expérimentale, à l'endroit le plus proche du point calculé aussi la figure est-elle plus ou moins déformée.

## 4. Application de la méthode Simplex à l'optimisation de la synthèse de la phénylesulfonyloxy-3 quinuclidine (19)

La phénylesulfonyl-3 quinuclidine est un intermédiaire industriel dont il est intéressant de rendre le rendement optimal en raison du coût élevé du réactif principal: l'hydroxy-3 quinuclidine. La synthèse est effectuée en une étape par action du chlorure de benzène sulfonyle sur l'hydroxy-3 quinuclidine en présence de triéthylamine :



Le mode opératoire type est le suivant :

- charge du réacteur avec la quantité nécessaire d'hydroxy-3 quinuclidine,  $M_1$ , de solvant (dichloroéthane) et de triéthylamine,  $M_2$ ,
- introduction ensuite du chlorure de benzène sulfonyle,  $M_3$ , tout en maintenant la température à une valeur fixée  $\theta_1$ ,
- changement de température :  $\theta_2$ ; on laisse réagir pendant un temps  $t$ ,
- extraction du chlorhydrate de phénylsulfonyloxyquinuclidine. Afin d'assurer une bonne reproductibilité entre les essais, ce mode opératoire a été entièrement automatisé grâce au système Logilap (20).

Après avoir défini et automatisé le mode opératoire, quelques essais ont permis de déterminer les variables influentes :

- $x_1$  : rapport molaire benzènesulfochlorure/quinuclidinol
- $x_2$  : rapport molaire triéthylamine/quinuclidinol
- $x_3$  : température pendant l'introduction de quinuclidinol
- $x_4$  : durée de la réaction
- $x_5$  : température de la réaction

La réponse est le rendement en phénylsulfonyloxy-3 quinuclidine. Le niveau de base des variables est ensuite fixé (c'est en général celui des manipulations préliminaires) et les pas de variation. Ces données sont rassemblées dans le tableau 2.

Tableau 2.

Variables	Niveaux de base	Pas
$x_1$	1	0,2
$x_2$	1	0,2
$x_3$	15 °C	8 °C
$x_4$	1,5 h	0,5 h
$x_5$	20 °C	8 °C

Pour établir la matrice d'accroissement des variables et ainsi connaître les points du premier simplex, il faut calculer les valeurs

de  $p$  et  $q$  selon les relations déjà citées :

$$p = \frac{1}{k\sqrt{2}} (\sqrt{k+1} + k - 1) = \frac{1}{5\sqrt{2}} (\sqrt{6} + 5 - 1) = 0,912$$

$$q = \frac{1}{k\sqrt{2}} (\sqrt{k+1} - 1) = \frac{1}{5\sqrt{2}} (\sqrt{6} - 1) = 0,205$$

Pour passer des valeurs réduites aux valeurs réelles des variables on a la relation :

$$x_{i,j} = x_{0,j} + X_{i,j} \Delta x_j$$

- pour  $X = 0,205$  :

$$\begin{aligned} x_{i,1} &= 1 + 0,205 \cdot 0,2 = 1,041 & i \neq 1 \\ x_{i,2} &= 1 + 0,205 \cdot 0,2 = 1,041 & i \neq 2 \\ x_{i,3} &= 15 + 0,205 \cdot 8 = 16,64 & i \neq 3 \\ x_{i,4} &= 1,5 + 0,205 \cdot 0,5 = 1,6025 & i \neq 4 \\ x_{i,5} &= 20 + 0,205 \cdot 8 = 21,64 & i \neq 5 \end{aligned}$$

- pour  $X = 0,912$  :

$$\begin{aligned} x_{i,1} &= 1 + 0,912 \cdot 0,2 = 1,1824 \\ x_{i,2} &= 1 + 0,912 \cdot 0,2 = 1,1824 \\ x_{i,3} &= 15 + 0,912 \cdot 8 = 22,296 \\ x_{i,4} &= 1,5 + 0,912 \cdot 0,5 = 1,956 \\ x_{i,5} &= 20 + 0,912 \cdot 8 = 27,296 \end{aligned}$$

Les tableaux 3 et 4 décrivent l'évolution du simplex initial. Ainsi, dans le premier simplex, constitué des expériences 1, 2, 3, 4, 5 et 6, on constate que l'on a la plus mauvaise réponse pour le point 2. Il est donc remplacé par le point 7, symétrique de 2 par rapport à l'hyperface opposée, ses coordonnées réduites sont calculées par la formule donnée en partie théorique :

$$X_{R,j} = 2 X_{G,j} - X_{W,j} \quad \text{ici } R = 7; W = 2$$

$$X_{G,j} = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^{k+1} X_{i,j} \quad \text{avec } i \neq 7 \text{ et } k = 5$$

Pour calculer les coordonnées réduites du point 7 on a :

$$\begin{aligned} X_{G,1} &= 0,2 (0,205 + 0,205 + 0,205 + 0,205 + 0) = 0,164 \\ X_{7,1} &= 2 \cdot 0,164 - 0,912 = -0,584 \end{aligned}$$

Tableau 3. Évolution du Simplex.

Exp	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$X_4$	$X_5$	Rdt	$x_1$	$x_2$	$x_3$ (°C)	$x_4$ (h)	$x_5$ (°C)
1	0	0	0	0	0	57,1	1	1	15,0	1,5	20,0
2	0,912	0,205	0,205	0,205	0,205	56,8	1,1824	1,0410	16,6	1,6	21,6
3	0,205	0,912	0,205	0,205	0,205	59,9	1,041	1,1824	16,6	1,6	21,6
4	0,205	0,205	0,912	0,205	0,205	59,2	1,041	1,041	22,3	1,6	21,6
5	0,205	0,205	0,205	0,912	0,205	62,4	1,041	1,041	16,6	2,0	21,6
6	0,205	0,205	0,205	0,205	0,912	57,2	1,041	1,041	16,6	1,6	27,3
7	-0,584	0,406	0,406	0,406	0,406	58,8	0,8832	1,0812	18,2	1,7	23,2
8	0,0944	0,773	0,773	0,773	0,773	67,9	1,0189	1,1546	21,2	1,9	26,2
9	-0,155	0,795	0,795	0,795	-0,194	64,2	0,969	1,159	21,4	1,9	18,4
10	0,805	0,750	0,750	0,750	0,072	68,0	1,161	1,15	21,0	1,9	20,6
11	0,256	1,169	1,179	1,169	0,219	73,4	1,0512	1,2338	16,4	2,1	21,7
12	0,277	0,565	0,876	1,555	0,225	71,5	1,0554	1,113	22,0	2,3	21,8
13	0,306	1,4158	1,144	1,105	0,233	74,3	1,0612	1,283	24,2	2,1	21,9
14	0,851	1,074	0,694	1,346	0,803	66,8	1,1702	1,2148	20,6	2,2	26,4

**Tableau 4. Constitution des différents Simplex et rendements.**  
(Les meilleurs points et rendements pour chaque simplex sont écrits en italique).

Simplex	N° expériences						Rendements					
1	1	2	3	4	5	6	57,1	56,8	59,9	59,2	62,4	57,2
2	1	7	3	4	5	6		58,8			62,4	
3	8	7	3	4	5	6	67,9					
4	8	7	3	4	5	9	67,9					64,2
5	8	10	3	4	5	9		68,0				
6	8	10	3	11	5	9				73,4		
7	8	10	12	11	5	9			71,5	73,4		
8	8	10	12	11	13	9					74,3	
9	8	10	12	11	13	14					74,3	66,8

Comme  $X_{2,2} = X_{2,3} = X_{2,4} = X_{2,5} = 0,205$ , on aura :

$$X_{G,2} = X_{G,3} = X_{G,4} = X_{G,5}$$

Et donc pour tout  $j$  différent de 1 :

$$X_{G,j} = 0,2 (0,912 + 0,205 + 0,205 + 0,205 + 0) = 0,3054$$

$$X_{7,j} = 2 \cdot 0,3054 - 0,205 = 0,406$$

La progression se poursuit normalement en suivant toujours la règle 1. Les rendements successifs sont donnés dans le tableau 4. On note une bonne évolution : elle est schématisée dans la figure 12 par la représentation des accroissements de rendements.

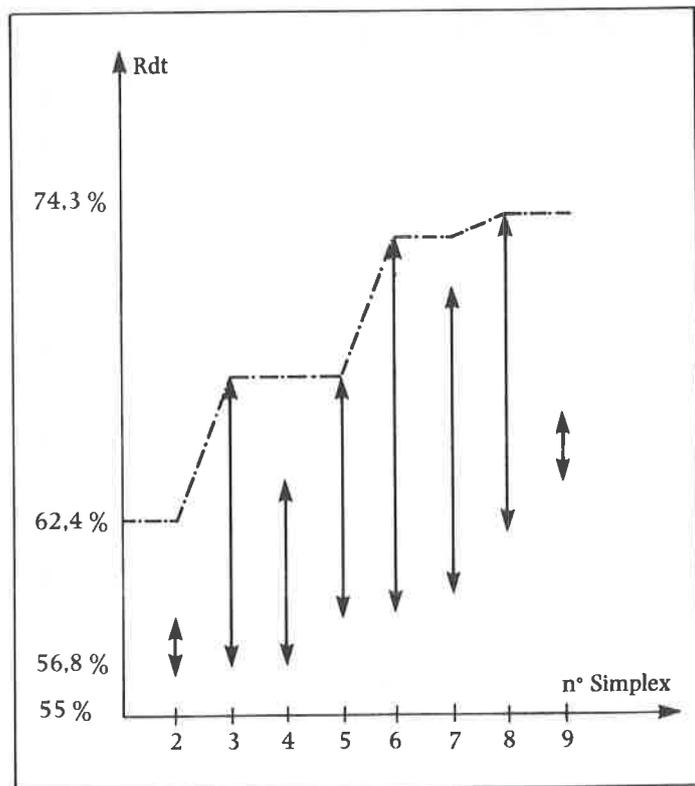
Au huitième simplex, le rendement du meilleur point, essai 13, est de 74,3 %. L'élimination du plus mauvais point (essai 9, rendement 66,8 %) conduit à réaliser l'essai 14 qui donne un rendement de 66,8 %. On constate alors, d'une part que la variation de

rendement entre ces deux essais est faible, de l'ordre de 3 % et, d'autre part, que le rendement de ce nouvel essai reste le plus mauvais dans le simplex 9. On devait alors appliquer la règle 2 au nouveau simplex 9, c'est-à-dire prendre le symétrique du deuxième plus mauvais point du simplex 9 soit de l'essai 8. Nous n'avons pas réalisé de nouvelles expériences car, comme on le constate dans la figure 12, la variation des meilleurs rendements est assez faible. En effet, depuis le simplex 6, le rendement maximal est passé de 73,4 à 74,3 % : On est en droit de penser que l'on est sur un plateau et qu'ainsi, pour un gain faible en rendement, on sera contraint à exécuter un nombre important d'essais. Comme en six simplex, soit après avoir effectué 11 expériences, on a fait passer le rendement de 57 % à 73 % et que les trois simplex suivants n'ont pas apporté d'amélioration notable, nous avons considéré que nous nous satisfissions de ce maximum, soit le point 13 de coordonnées :

- $X_1 = 0,306$ , ce qui correspond à un rapport phénylsulfochlorure/quinuclidinol de 1,0612. Pour 5,40 g de quinuclidinol, on aura 7,96 g de phénylsulfochlorure.
- $X_2 = 1,4158$ , ce qui correspond à un rapport triéthylamine/quinuclidinol de 1,283. Pour 5,40 g de quinuclidinol, on aura 5,51 g de triéthylamine.
- $X_3 = 1,144$  et la température pendant l'introduction de quinuclidinol est fixée à 24,2 °C.
- $X_4 = 1,105$  et la durée de la réaction est donc fixée à 2,1 h.
- $X_5 = 0,233$  et la température de la réaction est fixée à 21,9 °C. Le rendement obtenu est alors de 74,3 %.

## Bibliographie

- (1a) • D. J. Wilde et C. S. Beightler, « Foundations of Optimization » Prentice-Hall, Inc. Englewood Cliffs, N.J. 1967.  
 • R. Fletcher, « Practical Methods of Optimization », Vol. 1 « Unconstrained optimization », John Wiley & Sons Ltd. 1980.  
 • W. H. Ray et J. Szekeley, « Process Optimization », John Wiley & Sons, Inc. 1973.  
 • D. F. Rudd et C. C. Watson, « Strategy of process engineering », John Wiley & Sons, Inc. 1968.  
 • M. J. Box, D. Davies et W. H. Swann, Techniques d'optimisation non linéaire, Entreprise Moderne d'Édition, Paris, Monographie ICI n° 5.  
 • J. L. Kuester et J. H. Mize, Optimization techniques with FORTRAN, McGraw Hill, 1973.  
 • D. A. Wismer, Optimization methods for large scale systems... with applications, McGraw Hill, 1971.  
 • M. M. Denn, Optimization by variational methods, McGraw Hill, 1969.  
 (1b) D. L. Massart, A. Dijkstra et L. Kaufman, Evaluation and optimization of laboratory methods and analytical procedures, Elsevier SPC; Amsterdam, 1978.  
 (2) M. Friedman et L. J. Savage, « Techniques of statistical Analysis », C. Eisnhart, M. W. Hastay et W. A. Wallis, Edit. McGraw-Hill, New-York, 1947.



**Figure 12. Rendement en fonction du n° du Simplex.**

— : meilleur rendement dans le Simplex considéré.  
 ↑ ↓ : accroissement du rendement du nouveau point par rapport à son symétrique (le plus mauvais point).

- (3) H. H. Rosenbrock, *The Computer Journal*, 1960, 3, p. 175.  
 (4) R. Hooke et T. A. Jeeves, *J. Assoc. Comp. Mach.*, 1961, 8, p. 212.  
 (5) M. E. Finley, *A. I. Ch. E. Journal*, 1974, 20, p. 1154.  
 (6) G. E. P. Box., *Appl. Statist.*, 1957, 6, p. 81.  
 (7) W. Spendley, G. R. Hext et F. R. Himsworth, *Technometrics*, 1962, 4, p. 441.  
 (8) J. A. Nelder et R. Mead, *The Computer Journal*, 1965, 7, p. 308.  
 (9) P. G. King et S. N. Deming, *Analyt. Chem.*, 1974, 46, p. 1476.  
 (10) M. W. Routh, P. A. Swartz et M. B. Denton, *Analyt. Chem.*, 1977, 49, p. 1422.  
 (11) F. L. Chubb, J. T. Edward et S. C. Wong, *J. Org. Chem.*, 1980, 45, p. 2315.  
 (12) P. B. Ryan, R. L. Barr et H. T. Todd, *Analyt. Chem.*, 1980, 52, p. 1460.  
 (13) P. F. A. Van der Wiel, *Analyt. Chim. Acta*, 1980, 52, p. 460.  
 (14) E. R. Åberg et A. G. T. Gustavsson, *Analyt. Chim. Acta*, 1982, 144, p. 39.  
 (15) S. N. Deming et S. L. Morgan, *Analyt. Chim. Acta*, 1983, 150, p. 183.  
 (16) D. Mathieu et R. Phan Tan Luu, « Méthodes statistiques appliquées », Aix-en-Provence, 1975, tome II.  
 (17) J. C. Berridge, *Journal of Chromatography*, 1982, 244, p. 1.  
 (18) F. Darvas, *J. Méd. Chem.* 1974, 17 (8), p. 799.  
 (19) M. Malenda, Thèse Docteur 3<sup>e</sup> Cycle, Paris, mars 1982.  
 (20) G. Boutet et A. Delacroix, *Bull. Soc. Chim.*, 1981, II, 365.

## Pompes péristaltiques minipuls 2



Des milliers de minipuls 2 sont utilisées quotidiennement en France.

LE BON SENS GILSON   
 • simplicité  
 • robustesse  
 • performances

- module de contrôle de vitesse avec têtes interchangeable à 1-2-4 ou 8 canaux.
- débits réglables de 0,5 à 1 300 ml/H ou de 0,2 à 6 l/H (autres gammes sur demande).
- canaux totalement indépendants permettant le remplacement d'un tube débitmétrique sans arrêter la pompe.
- conception des têtes permettant un écoulement pratiquement exempt de pulsations.

**GILSON** S.A. un constructeur français à votre service  
 72, rue Gambetta 95400 VILLIERS LE BEL Tél. : (3) 990.54.41

# Le micro-ordinateur dans l'enseignement de la chimie : deux réalisations en EAO et TP informatisés

K. Chhor<sup>1</sup>  
C. Pommier<sup>1</sup>

Le développement de la micro-informatique, le coût actuel des ordinateurs individuels travaillant avec un langage (BASIC) aisément accessible aux non spécialistes, facilitent l'introduction de cette nouvelle technologie dans les unités (et laboratoires) d'enseignement. Le travail de sensibilisation et d'information réalisé, ces dernières années, par les responsables du réseau RECODIC a été très important. Plusieurs articles parus récemment dans *L'actualité chimique* ont souligné les intérêts de l'utilisation de l'ordinateur comme outil d'enseignement ainsi que les problèmes qui en découlent (1-3).

La plupart des réalisations actuellement recensées (4) concernent l'enseignement assisté par ordinateur (EAO) envisagé sous l'angle de complément au cours magistral et aux travaux dirigés, de support de tests d'autocontrôle, de moyen de simulation de phénomènes physiques avec des modèles mathématiques plus ou moins complexes. On trouve peu de mention de l'utilisation du micro-ordinateur en travaux pratiques bien que, à notre connaissance, un travail important dans ce domaine ait déjà été réalisé, en particulier dans les IUT.

L'introduction d'un micro-ordinateur au laboratoire de travaux pratiques permet en effet de redonner une nouvelle jeunesse et un attrait supplémentaire à des T.P. montés depuis quelques années, mais surtout de mettre les étudiants devant une « chaîne de mesures automatisée » (phénomène physique — prise de données — traitement des données) dans des conditions très favorables pédagogiquement et financièrement acceptables. De nombreux appareils d'analyse physico-chimique modernes (chromatographes, spectromètres,...), que l'étudiant trouvera dans l'entreprise, sont équipés de microprocesseurs ayant une finalité précise (automatisation de processus, intégrations de pics,...). Outre que le prix de ces matériels ne les met généralement pas à la portée des laboratoires de T.P. ayant à investir dans plusieurs domaines, ils présentent peu d'intérêts pédagogiques supplémentaires par rapport à l'appareil manuel.

Il semble donc plus intéressant, à tout point de vue, de choisir des ensembles polyvalents multimètre programmable - micro-ordinateur complétés d'une unité de disquettes et d'une table traçante et pouvant être adaptés sur différents appareils de physico-chimie.

Nous souhaitons présenter ici deux réalisations développées dans le cadre de l'enseignement d'un département « Mesures physiques » d'IUT. Il s'agit, d'une part, de la création d'un module d'EAO sur la théorie de l'hybridation des orbitales atomiques (OA) appliquée à la détermination des structures de molécules et d'ions simples, d'autre part, de l'informatisation d'un poste de T.P. sur la détermination de réseaux cristallins (cubiques) par diffraction des rayons X.

## 1. Hybridation des O.A. et géométrie des molécules et ions simples

### Objectif

L'enseignement de la liaison chimique et des structures moléculaires, au niveau de la première année de premier cycle (et en particulier en IUT), doit permettre aux étudiants d'acquérir une représentation qualitative de la géométrie spatiale d'une espèce chimique à partir des notions d'orbitales atomiques et d'orbitales moléculaires. La théorie de l'hybridation appliquée aux molécules et ions simples permet cela, sans nécessiter le niveau mathématique indispensable à la compréhension des descriptions plus quantitatives (méthode LCAO par exemple) souvent présentées au cours du second cycle. Nous entendons ici, par molécules et ions simples, des espèces chimiques formées d'un atome central lié à plusieurs atomes périphériques (ex.  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{ClO}_3^-$ ...).

Pour déterminer la structure de telles espèces, l'étudiant doit :

- déterminer le nombre de liaisons  $\sigma$  et de liaisons  $\pi$  entre l'atome central et les atomes périphériques;
- décrire la structure électronique de l'atome central éventuellement excité pour permettre le nombre de liaisons ( $\sigma + \pi$ ) voulu;
- déterminer le type d'hybridation de l'atome central compatible avec le nombre de liaisons  $\sigma$ , compte tenu éventuellement de la présence de doublets libres restant sur cet atome;
- décrire qualitativement la géométrie de l'espèce proposée.

L'objectif du programme que nous présentons est de proposer aux étudiants un « autocontrôle » et une « autoformation » complémentaires à l'enseignement donné en cours et travaux dirigés.

### Matériel

Il se compose d'un micro-ordinateur et d'une unité de disquette. Le micro-ordinateur Commodore CBM 4032 (32 K de mémoire) est équipé de la carte « EDEX » donnant des possibilités supplémentaires de programmation et, en particulier, celle de remplacer un programme en mémoire centrale par un programme stocké sur disquette.

### Logiciel

Le programme comporte deux parties distinctes, l'une de rappels de cours, l'autre d'exercices d'autocontrôle. L'étudiant peut faire appel à l'une ou l'autre de ces parties à la fin de chaque séquence de travail.

<sup>1</sup> Université Paris XIII, IUT de Saint-Denis, place du 8 Mai 1945, 93206 Saint-Denis Cedex 01.

La partie « rappels de cours » comprend :

- des rappels sur la théorie de l'hybridation des O.A. et la géométrie des molécules et ions simples;
- une présentation des étapes successives à franchir pour déterminer la géométrie d'une espèce chimique;
- l'application à deux exemples, l'un au cas d'une molécule, l'autre au cas d'un ion pour lequel on fait intervenir la « délocalisation » des liaisons pi et des charges électriques. Pour chacun de ces exemples, l'ordinateur pose des questions auxquelles doit réfléchir l'étudiant avant de faire apparaître la réponse; c'est donc déjà une mise en situation de contrôle de la compréhension des notions exposées au préalable.

Le programme de la partie « test » contient une bibliothèque comprenant actuellement 44 espèces chimiques simples et leurs caractéristiques du point de vue liaisons, structure électronique et hybridation de l'atome central (10 types différents), géométrie moléculaire. Cette bibliothèque pourra être enrichie par la suite mais, dans un premier temps, nous avons surtout cherché des exemples représentant le maximum de situations différentes.

Le déroulement du programme se fait selon un mode conversationnel. L'ordinateur génère un nombre entier aléatoire entre 1 et 44 et propose le composé correspondant. L'étudiant peut le refuser (par exemple s'il l'a déjà étudié) ou l'accepter. Des questions successives sont alors posées à l'étudiant. En cas d'une première réponse fautive, un commentaire indique quels points du raisonnement doivent être vérifiés et la même question est posée. En cas d'une seconde réponse fautive, la solution est donnée avec un commentaire et l'ordinateur passe à la question suivante. En particulier, les structures électroniques de l'atome central dans ses états fondamental et excité sont schématisées sous la forme de cases quantiques pour les O.A. des derniers niveaux occupés. Après la dernière question, un commentaire rassemble les résultats sur l'espèce étudiée.

## 2. Détermination du réseau d'un cristal cubique par diffraction des rayons X sur un échantillon de poudre

### Objectif

Le but d'un travail expérimental de ce type est, avant tout, d'illustrer le phénomène de diffraction des rayons X par un échantillon polycristallin et de donner aux étudiants une méthodologie de l'application de la loi Bragg à la détermination du réseau d'un système simple. Le second objectif est de sensibiliser les étudiants aux processus d'acquisition automatique des données expérimentales, à la grande rapidité et reproductibilité des résultats obtenus mais aussi aux problèmes rencontrés pour réaliser l'exploitation de ces données (compréhension de l'organigramme du traitement).

### Matériel

L'ensemble du poste de T.P. comprend :

- un diffractomètre à poudre Rigaku (modèle Miniflex) équipé d'une anticathode en cuivre;
- un micro-ordinateur CBM 4032 avec une unité de disquettes CBM 4040;
- un multimètre programmable (Keithley, modèle 195) muni d'une interface IEEE et capable de réaliser des mesures très rapides (vitesse maximale : 36 mesures par seconde).

### Rappels théoriques

Les conditions de diffraction par une famille de plans réticulaires (hkl) sont données par l'équation de Bragg :

$$2 d(hkl) \cdot \sin \theta = n \lambda$$

Un diagramme de poudre contient théoriquement toutes les informations nécessaires à la détermination de la symétrie de la maille du réseau cristallin. Dans le cas général, le problème à résoudre est de faire correspondre à chaque raie de diffraction, donc à chaque valeur de distance réticulaire, les indices hkl de la famille de plans qui l'a produite.

Dans un réseau cubique, les distances réticulaires  $d(hkl)$  sont exprimées en fonction du paramètre cristallin  $a$  par la relation :

$$d(hkl) = \frac{a}{\sqrt{h^2 + k^2 + l^2}}$$

et dans les 3 modes P, I et F, cette attribution est simple et sans ambiguïté.

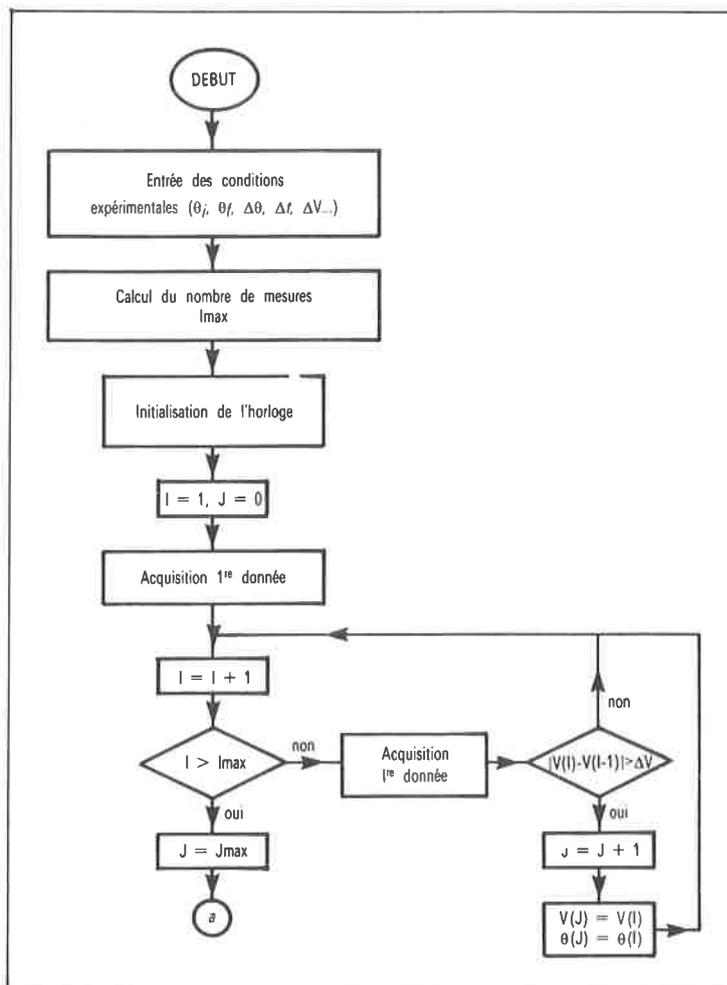
Elle est basée sur le calcul des rapports :

$$R_i = \frac{d(\text{ième raie})}{d(\text{1ère raie})} = \frac{(\sqrt{h^2 + k^2 + l^2})_i}{(\sqrt{h^2 + k^2 + l^2})_1}$$

A cause des extinctions propres à chaque mode, les valeurs successives de ce rapport sont différents d'un réseau à l'autre et la comparaison des valeurs expérimentales à celles calculées dans chaque cas permet de déterminer la symétrie de la maille du composé étudié.

### Logiciel

Le programme comprend 2 parties distinctes : l'une concerne l'acquisition des données (mesure d'une tension électrique), l'autre assure leur traitement pour la détermination de la symétrie et du paramètre du réseau cristallin (cf. l'organigramme, fig. 1).



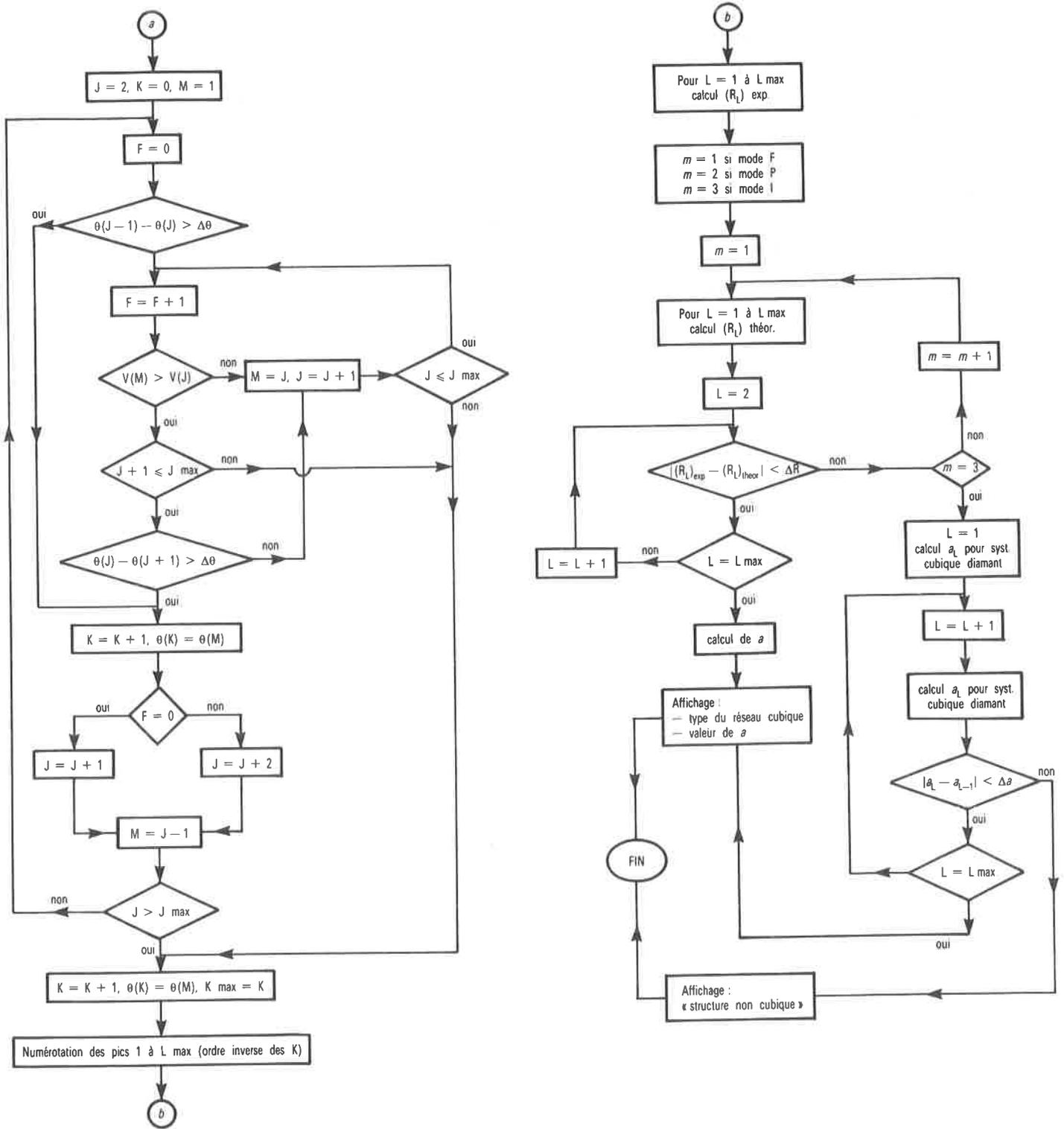


Figure 1. Organigramme du programme « Diffraction ».

1) Partie acquisition des données; 2) Partie traitement : a) détermination des pics de Bragg, b) détermination de la symétrie du réseau cristallin.

### a) Acquisition des données

Le programme utilise l'horloge du microprocesseur de l'ordinateur. Avant de lancer l'expérience, l'étudiant doit donner les valeurs initiales et finales des angles  $\theta_i$  et  $\theta_f$  ( $\theta_i > \theta_f$ ), l'intervalle de temps entre deux mesures successives  $\Delta t$  (selon la largeur des raies, cette durée peut varier entre 1 et 30 secondes), la vitesse de rotation du goniomètre et la tolérance du bruit de fond  $\Delta V$  (cette valeur dépendra de la stabilité de la ligne de base et des intensités des pics de diffraction).

L'exécution du programme commence par l'initialisation de l'horloge interne puis, à chaque intervalle  $\Delta t$ , une mesure est effectuée. Lorsque la différence d'intensité des signaux de deux mesures successives  $I$  et  $I + 1$  est supérieure à  $\Delta V$ , la dernière mesure est mémorisée sous un numéro  $J$  et l'ordinateur calcule l'angle  $\theta(I + 1) = \theta(J)$ . Sur un pic de Bragg donné, le nombre de mesures mémorisées dépend des valeurs de  $\Delta t$  et  $\Delta V$  fixées initialement. Toutes les données  $\theta(J)$ ,  $V(J)$  sont stockées sur une disquette pour l'exploitation ultérieure.

### b) Exploitation des données

L'exploitation consiste, en premier lieu, à retrouver parmi les mesures mémorisées les valeurs des angles correspondant aux différents pics de Bragg.

Il faut donc discriminer :

- les mesures mémorisées correspondant à un même pic de Bragg de celles appartenant à 2 pics successifs;
- les pics correspondant à la diffraction par une même famille de plans et provoqués par les rayonnements  $K\alpha 1$  et  $K\alpha 2$  de la source (effectivement séparés aux angles  $\theta > 45^\circ$ ).

Ce « tri » est réalisé en comparant les valeurs  $\theta(J)$  et  $\theta(J + 1)$  : si la différence est inférieure à une valeur  $\Delta\theta$  fixée initialement, les mesures correspondantes sont attribuées à la diffraction par une même famille de plan. La valeur de l'angle de Bragg (pour le rayonnement  $K\alpha 1$  le plus intense) est associée à celle pour laquelle l'intensité du signal mesuré est maximale.

En second lieu, il faut attribuer les valeurs des indices de Miller  $h$ ,  $k$ ,  $l$ , à chaque pic de Bragg détecté. Les enregistrements se faisant selon les valeurs décroissantes de  $\theta$  (et donc également de  $h^2 + k^2 + l^2$ ), le premier pic de Bragg sera enregistré le dernier. Afin de calculer la suite des rapports

$$R_i = \frac{(\sin \theta)_i}{(\sin \theta)_1}$$

il est commode d'inverser d'abord la numérotation des pics ( $K \rightarrow L$ ). Il suffit alors de comparer les rapports expérimentaux aux

valeurs théoriques calculées successivement pour chaque mode (F, P, I) du réseau cubique. Lorsqu'un test est positif, le paramètre  $a$  est calculé. Si aucun de ces 3 modes n'est compatible avec les données expérimentales, l'ordinateur calcule, pour chaque pic de Bragg, le paramètre  $a$  correspondant à un réseau type diamant. Si les différences entre les valeurs de  $a$  ainsi calculées n'excèdent pas une certaine tolérance  $\Delta a$ , la proposition de ce type de structure est retenue. Sinon, on conclut que l'échantillon étudié n'a pas une maille de symétrie cubique.

### Déroulement de la séance de T.P.

Les séances ont une durée de 4 heures. Pendant la première heure, l'étudiant prépare l'échantillon, apprend à utiliser l'ensemble du système (diffractomètre, micro-ordinateur) et étudie l'organigramme du programme. Il procède ensuite à la prise des données à la fois de façon automatique via le voltmètre digital et par l'enregistreur potentiométrique incorporé au diffractomètre. Cette opération dure en moyenne 1 heure. L'enregistrement sur papier est alors exploité manuellement : l'étudiant détermine la symétrie du réseau et le paramètre de la maille. Le traitement des données précédemment stockées sur la disquette est alors effectué et l'étudiant compare ses résultats à ceux fournis par l'ordinateur.

Le programme a été utilisé pour déterminer la maille cristalline des cristaux de molybdène, silicium, oxyde de nickel, etc.

### Conclusion

Nous souhaitons que la présentation de ce travail effectué par des chimistes sans connaissances poussées en informatique incite des collègues à réaliser d'autres logiciels dans d'autres domaines de l'enseignement de la chimie. Il est pour nous évident que ce travail doit pouvoir servir à la communauté enseignante si elle le juge digne d'intérêt et sans qu'un profit financier quelconque y soit attaché. Nous serons donc heureux de faire parvenir à ceux qui en feraient la demande (et à prix coûtant) les documents correspondants.

**Remerciements :** Les auteurs tiennent à remercier Mme A. Cornillot-Clément et M. J. P. Dubois pour leur assistance technique dans la réalisation des logiciels.

- (1) D. Cabrol, A. Perche, *L'actualité chimique*, avril 1983, p. 56.
- (2) C. Kubach, R. Frémont-Lamourane, *L'actualité chimique*, mars 1983, p. 41.
- (3) D. Cabrol, C. Cachet, *L'actualité chimique*, novembre 1982, p. 35.
- (4) Informatique-Enseignement de la chimie, Inventaire RECODIC 1981-1982.

### Erratum

Nous signalons que dans l'article intitulé « Questionnaires à choix multiple pour la RMN » de A. Tchaplà, A. Nahon et G. Emptoz (*L'actualité chimique*, septembre 1984, p. 49), les figures 2 et 3 (pages 51 et 52) ont été inversées. Celles-ci ne correspondent donc plus à leur légende qui, elles, sont à leur place.

D. Davous <sup>1</sup>  
M. Gomel <sup>2</sup>  
J. Thibault <sup>1</sup>  
A. Vasseur <sup>2</sup>

# CHIMIE ET ÉTUDES MÉDICALES

La 1<sup>re</sup> année de Premier Cycle des études médicales (PCEM-1)

## Objectif général, motivations et domaines d'investigation

Ce travail est issu d'une réflexion menée au sein d'une équipe interuniversitaire de recherche en didactique et de l'expérience de 9 années d'enseignement de la chimie au Centre Hospitalier (CHU) Broussais-Hôtel-Dieu.

Une vaste réforme des études médicales est en cours; il est fortement question d'une réduction des enseignements des sciences fondamentales (et notamment de la chimie) (1), et à ce dernier sujet, divers responsables d'Institutions ont déjà fait part de leurs préoccupations et propositions\*. Il nous semble alors urgent d'analyser l'état actuel du système de formation d'un futur médecin, avec l'espoir d'offrir ainsi des bases plus objectives à tout projet de réforme, quel qu'il soit. Et, puisque la chimie n'est enseignée qu'en première année, notre domaine d'investigation se limite à cette première année du premier cycle des études médicales.

A cet égard, cette étude est en partie réalisée à l'intention de tous les organismes officiels concernés par la réforme évoquée.

Puisque la fin de la première année est sanctionnée par un concours, nous appuyons cette étude sur une analyse du système de sélection. Ce dernier travail que nous avons réalisé en collaboration avec d'autres chercheurs de l'Université P. et M. Curie, enseignant également la chimie au CHU déjà cité, a donné lieu à publications (2, 3).

Nous nous limitons donc, pour le moment, à une analyse du système d'enseignement constitué par la première année du premier cycle des études médicales, dans l'ensemble des CHU des Universités françaises.

Enfin, ce travail est, en grande partie, réalisé en vue d'apporter aux nombreux chimistes qui enseignent en filière médicale, des éléments objectifs d'analyse de la place et du rôle de leur discipline par rapport aux autres, de l'organisation de leur CHU comparée à celle des autres, etc...

## Démarche

En plus des publications officielles régissant l'organisation du PCEM 1, des statistiques auxquelles nous avons pu avoir accès, des

\* On peut citer pour la chimie, notamment l'intervention de la Société Chimique de France à laquelle P. Arnaud et M. Chastrette font référence dans L'actualité chimique, novembre 1983, p. 49.

articles que nous avons collectés et analysés, nous avons lancé une enquête auprès de l'ensemble des CHU des universités françaises\*.

Les questions posées dans cette enquête portaient notamment sur :  
• les modalités d'enseignement : disciplines enseignées, horaires alloués et formes d'enseignement (cours magistraux, travaux dirigés, travaux pratiques), contenus;  
• les modalités de sélection : matières donnant lieu à une épreuve au concours, durée et date de l'épreuve, coefficient.

La situation analysée est celle de l'année universitaire 1980-1981.

On compte en France, 44 CHU (à un CHU correspond en général une unité d'enseignement et de recherche (UER) où a lieu un enseignement de premier cycle. Sur ces 44 CHU, 2 seulement n'ont pas répondu et 41 réponses s'avèrent exploitables en commun.

## Objectifs spécifiques

Nous nous proposons :

- de mettre brièvement en évidence la nature et l'importance réelle des textes officiels régissant l'organisation du PCEM 1, ainsi que des documents portant sur les contenus et objectifs d'enseignement;
- de tenter de dégager des caractéristiques communes entre CHU, ceci par une étude des disciplines enseignées, de la répartition des temps d'enseignement et des coefficients attribués aux épreuves du concours;
- de développer particulièrement l'analyse des modalités d'enseignement de la chimie et de la biochimie.

Sauf en ce qui concerne ce dernier point, des résultats plus détaillés donnent lieu à d'autres publications (4, 5). Nous n'en présentons ici que les résultats les plus importants.

### A. Présentation et analyse des publications sur le PCEM 1

Les recommandations officielles concernant l'organisation du PCEM 1 : disciplines à enseigner, temps à leur consacrer, formes d'enseignement, regroupement des disciplines entre elles, etc., sont peu nombreuses. Les seuls enseignements obligatoires sont ceux de mathématiques, physique, biophysique, chimie, biochimie et biologie, le reste est optionnel.

\* Nous remercions les responsables des services de la scolarité des différents CHU, ainsi que les enseignants qui ont accepté de répondre à notre enquête.

<sup>1</sup> Groupe de Recherche en Didactique de la Chimie (GREDEC) de l'Université P. et M. Curie, Bât. F, porte 228, 4, place Jussieu, 75230 Paris Cedex 05.

Ce Groupe et 5 autres GREDEC constituent, par des Conventions établies entre 6 Universités le LIRDIC.

<sup>2</sup> Laboratoire Interuniversitaire LIRDIC. Siège : Faculté des Sciences, Lab. chimie XIII, 40, avenue du Recteur Pineau, 86022 Poitiers Cedex.

Les contenus et objectifs d'enseignement ne sont fixés par aucune recommandation et les publications s'y rapportant sont très réduites (4). Les textes laissent une grande autonomie pédagogique aux universités et cette souplesse pourra expliquer les nombreuses disparités observables d'un CHU à l'autre.

Dans les autres publications, en se limitant au premier cycle, les thèmes suivants sont abordés (cf. bibliographie, 84 références in (3)) :

- la sélection : statistiques du concours, analyses des résultats, réflexions docimologiques, facteurs de réussite (rôle de l'enseignement secondaire, place des disciplines fondamentales);
- l'échec en PCEM 1 : les abandons et les reconversions;
- la vocation et la motivation.

### B. Disciplines enseignées. Notions « d'enseignement indépendant »

Le découpage des enseignements est très variable d'un CHU à un autre. Toutefois, parmi les disciplines enseignées, huit sont le plus souvent mentionnées : mathématiques, physique, biophysique, chimie, biochimie, anatomie, physiologie. Nous prendrons ces disciplines comme base de classification. Pour les besoins de traitement des données, nous avons éliminé les disciplines rares comme la psychologie et le français (3 CHU).

Pour chacune des huit disciplines, on trouvera dans le tableau 1, le nombre de CHU dispensant un enseignement dans cette discipline.

**Tableau 1. Matières enseignées en PCEM-1 dans les CHU des Universités françaises (pour les 41 des 44 CHU de France).**

Discipline	Nombre de CHU où elle est enseignée
Mathématiques . . . . .	29
Physique . . . . .	38
Biophysique . . . . .	37
Chimie . . . . .	41
Biochimie . . . . .	40
Anatomie . . . . .	37
Physiologie . . . . .	28
Sciences biologiques . . . . .	41

A partir de ce tableau, il est important de noter qu'un CHU, où l'on signale l'enseignement de telle discipline, ne dispense pas nécessairement un « enseignement indépendant » de cette discipline. Un « enseignement indépendant » signifie ici que cette discipline est enseignée isolément et par un spécialiste de cette discipline (par exemple, la chimie est enseignée seule et par un chimiste).

Un enseignement groupé, ou des disciplines regroupées, signifie qu'une seule personne enseigne aux mêmes étudiants, au cours d'une même année, 2 ou 3 disciplines conjointement. Un médecin biochimiste, par exemple, enseignera la chimie et la biochimie sans faire appel à d'autres spécialistes. Cela garantit évidemment la coordination entre ces 2, (ou 3) disciplines, mais ne préjuge en rien de l'importance relative de l'une ou l'autre. Toutefois, on constate que la spécialité de l'enseignant oriente et détermine les objectifs de l'enseignement.

Le tableau 2 précise pour chaque discipline, le nombre de CHU où elle fait l'objet d'un enseignement indépendant.

L'analyse des réponses à l'enquête permet de préciser dans le tableau 3 la fréquence des différents regroupements observés.

Comme on le voit en confrontant les données des tableaux 2 et 3, les regroupements sont assez fréquents dans les disciplines « fondamentales » : mathématiques, physique, biophysique, chimie et biochimie. Ils sont inexistantes, en revanche, pour les disciplines « médicales » : anatomie, et physiologie. Quand un enseignement

**Tableau 2. Matières enseignées en PCEM-1 dans les CHU des Universités françaises (pour les 41 des 44 CHU de France) : enseignements indépendants.**

Discipline	Nombre de CHU où elle est enseignée indépendamment
Mathématiques . . . . .	15
Physique . . . . .	18
Biophysique . . . . .	26
Chimie . . . . .	28
Biochimie . . . . .	27
Anatomie . . . . .	37
Physiologie . . . . .	28

**Tableau 3. Matières enseignées en PCEM-1 dans les CHU des Universités françaises (pour les 41 des 44 CHU de France) : regroupement des disciplines.**

Regroupement des disciplines	Nombre de CHU
Maths + Physique . . . . .	10
Maths + Biophysique . . . . .	1
Maths + Génétique . . . . .	1
Maths + Physique + Biophysique . . . . .	2
Physique + Biophysique . . . . .	8
Chimie + Biochimie . . . . .	13

existe dans l'une de ces matières, il n'est jamais regroupé avec un autre. Malgré des réponses précises émanant de certains CHU et concernant les modalités des enseignements en sciences biologiques, un trop grand nombre de CHU mentionne uniquement biologie. Nous sommes donc dans l'impossibilité de préciser l'indépendance ou les éventuels regroupements dans les enseignements des sciences biologiques (ils ne peuvent être pris en compte dans l'établissement des tableaux 2 et 3).

Il nous restait donc huit disciplines (cf. légende de la figure 1) et trois attributs (enseignement indépendant, enseignement groupé, absence d'enseignement), donc 24 assertions (par exemple : mathématiques absentes, enseignement groupé de biochimie, enseignement indépendant d'anatomie...). Ces assertions sont observées dans 40 CHU (10 CHU parisiens et 30 CHU de province).

L'analyse factorielle des correspondances est un moyen essentiel pour explorer de telles distributions, embrasser d'un seul coup d'œil l'ensemble des données, dire la part de singularité qu'elles comportent et montrer les régularités qui s'y dissimulent. Cette méthode a été proposée, en France, par le Professeur J. P. Benzecri, vers 1965, dans le cas de deux groupes de variables; elle a été généralisée depuis. Essayons de présenter succinctement la méthode :

- Chaque variable est à une certaine « distance » d'une autre variable et se distribue d'une certaine manière sur les observations.
- Ce système de distances mutuelles confère à l'ensemble des variables les propriétés d'un système solide : la recherche des agrégats de variables, et la recherche du point de vue qui montre le mieux l'ordonnement des variables au sein d'un agrégat, se ramènent à des manipulations de solides (recherche des directions d'inertie maximale) qui constitue l'analyse factorielle.
- Le problème est alors celui de la visualisation du nuage des points et donc de l'ensemble des similitudes (correspondances); on cherche à obtenir un graphique plan (axes 1 et 2 de la figure 1), image du nuage des points de l'espace à  $n$  dimensions.
- L'interprétation des résultats, bien qu'elle soit facilitée par divers calculs annexes, exige la confrontation avec les données initiales qui valide la signification prêtée aux structures découvertes.

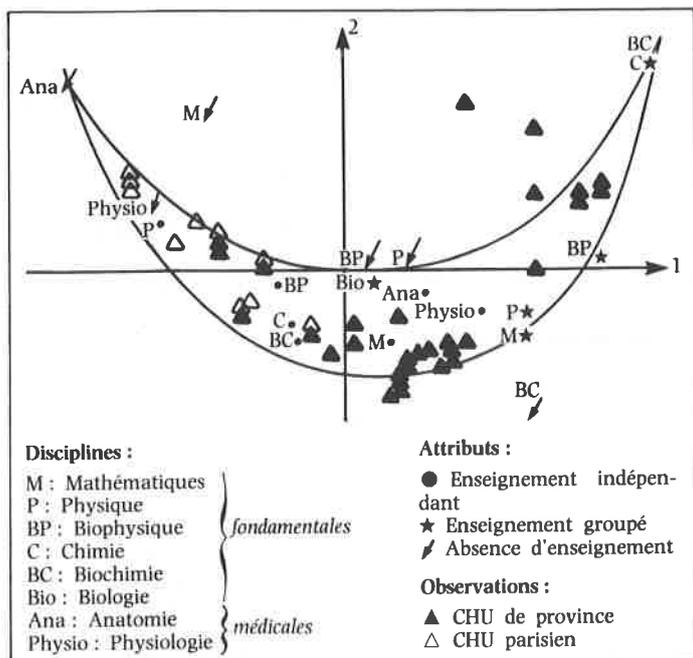


Figure 1. Disciplines enseignées.

Dans le cas des données de cette étude, l'analyse de la distribution des assertions fait apparaître une structure majeure qui ordonne les variables (cf. figure 1) : on observe de gauche à droite l'absence d'anatomie, l'absence de physiologie, l'indépendance de la physique, de la biophysique, de la chimie, de la biochimie... Le défaut d'alignement des mathématiques auquel répond symétriquement le défaut d'alignement de 2 CHU signale le caractère légèrement ambigu de l'absence des mathématiques qui frappe 10 CHU de la « corne » gauche de la figure, mais aussi les 2 CHU mentionnés qui s'inscrivent à droite (ceci n'est pas déduit de la lecture de la figure, mais en confrontant aux données initiales). L'interprétation montre d'abord un segment central sur lequel se placent des enseignements indépendants de mathématiques, d'anatomie, et de physiologie correspondant à un grand nombre de CHU de province. Les enseignements se contractent dès qu'on quitte ce segment, soit vers la gauche, c'est-à-dire vers Paris, où l'indépendance des disciplines fondamentales s'accompagne de la disparition progressive des disciplines médicales, soit vers la droite de la figure où l'on assiste au regroupement des disciplines fondamentales.

Cette figure et l'ensemble de l'analyse permettent d'aboutir à quelques conclusions principales :

- Là où les disciplines médicales sont présentes et ont un poids important (rappelons qu'elles sont toujours enseignées de façon indépendante), les disciplines fondamentales sont très généralement regroupées. C'est la situation qu'on observe dans la majorité des CHU de province.

- En revanche, quand les disciplines fondamentales font l'objet d'enseignements indépendants, les disciplines médicales ont un poids faible, l'anatomie et la physiologie étant même le plus souvent absentes. La plupart des CHU de Paris et de la région parisienne sont dans ce cas.

- Enfin, une analyse particulière concerne les mathématiques. Là où les disciplines médicales ont un poids important, il existe très souvent un enseignement indépendant de mathématiques. Il est difficile d'avoir accès au contenu détaillé de ces enseignements. Toutefois, lorsque les programmes en sont accessibles, l'analyse de leur contenu révèle que l'enseignement de mathématiques apporte une formation en statistiques, très focalisée sur les besoins des disciplines médicales, plutôt qu'il ne vise une formation relativement générale.

### C. Répartition du temps d'enseignement :

L'histogramme présenté par la figure 2 montre que le nombre d'heures d'enseignement varie de 341 à... 658 heures annuelles ! La moyenne est à 500 heures, soit environ 19 heures par semaine et par étudiant.

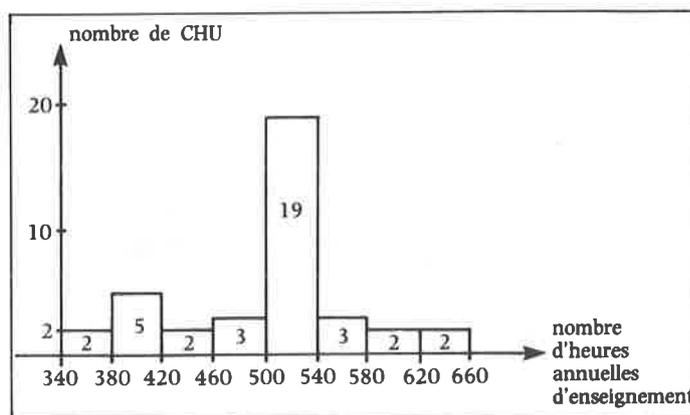


Figure 2. Histogramme de répartition en fonction du nombre de CHU, du nombre d'heures annuelles d'enseignement.

Le tableau 4 indique comment s'effectue en pourcentage, l'allocation par discipline, en PCEM 1.

Le tableau 5 précise, quant à lui, la répartition par forme d'enseignement : cours magistral, travaux dirigés (TD) et travaux pratiques (TP).

Ces tableaux révèlent une grande diversité de situations, interdisant toute interprétation des seules valeurs moyennes.

Nous avons ici appliqué l'analyse factorielle des correspondances aux variables obtenues en croisant 3 attributs (temps attribué aux

Tableau 4. Pourcentages du temps d'enseignement par discipline, par rapport au temps global d'enseignement.

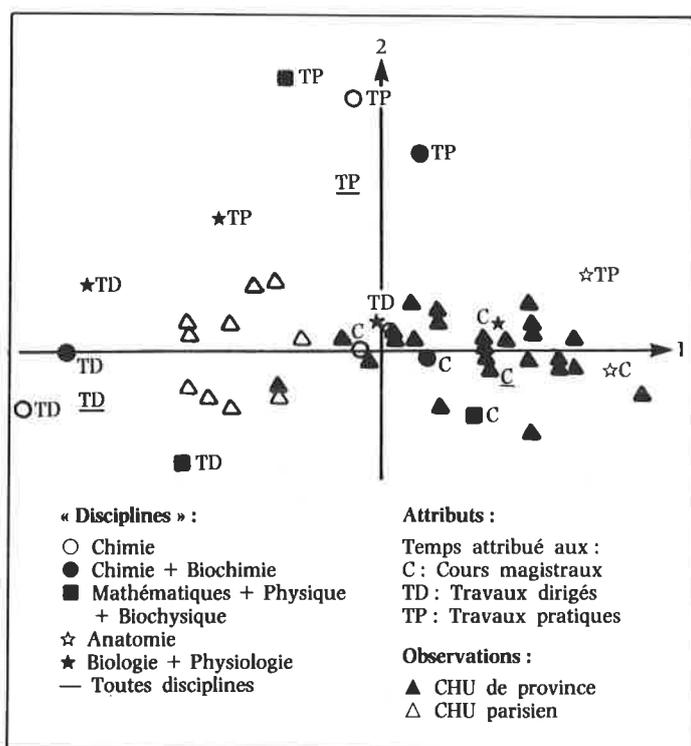
Disciplines		Pourcentages extrêmes	Moyenne
Disciplines fondamentales	Maths + Physique + Biophysique	14 à 43	26
	Chimie + Biochimie	14 à 38	25
	Total	38 à 70	51
Disciplines médicales	Anatomie	0 à 26	14
	Sciences biologiques + Physiologie	19 à 52	32
	Total	27 à 60	46

**Tableau 5. Formes d'enseignement par rapport au temps global d'enseignement (en pourcentages).**

Forme d'enseignement	Pourcentages extrêmes	Moyenne
Cours .....	47 à 100	70
TD + TP .....	0 à 53	30
TP .....	0 à 21	9

cours obtenues aux travaux dirigés, aux travaux pratiques) avec 6 « disciplines » (ou groupe de disciplines, ou ensemble de toutes les disciplines, cf. légende de la figure 3).

L'organisation qui émerge de la figure 3 est une distribution selon deux axes : l'axe 1 allant des travaux dirigés aux cours et l'axe 2 allant de l'absence des travaux pratiques à leur présence.



**Figure 3. Formes d'enseignement.**

Le premier axe manifeste deux tendances :

- Une tendance selon laquelle les cours magistraux ont un poids important de façon générale et dans les disciplines médicales en particulier (anatomie spécialement). Cette tendance caractérise la province.

L'examen des données (et non de la figure) montre à cet égard que le cas d'Aix-Marseille, où l'enseignement est exclusivement magistral, est évidemment à retenir, mais aussi ceux de Bordeaux, Limoges, Amiens ou Saint-Étienne... où le cours magistral occupe plus de 80 % du temps d'enseignement (de 80 à 88 %).

- Une tendance selon laquelle l'accent est mis sur les TD, TD de chimie surtout, de biochimie à un moindre degré. Cette tendance est très répandue en région parisienne (Paris 5 et 6 notamment). Elle correspond à un enseignement plus développé dans les sciences fondamentales lorsque ces enseignements sont indépendants.

L'axe 2 oppose une situation de TP très réduits (cas général) à un développement des TP porté par les sciences fondamentales.

## D. Coefficients des épreuves au concours

L'analyse factorielle des correspondances, appliquées aux coefficients des disciplines au concours, permet de retrouver une nette séparation entre les CHU parisiens et ceux de province : les plus forts coefficients en mathématiques, physique et biophysique, chimie et biochimie, à un moindre degré, correspondent aux CHU où ces enseignements sont indépendants, c'est-à-dire, aux CHU de la région parisienne. Là où ces enseignements sont regroupés, c'est-à-dire dans la plupart des autres régions, on observe les plus forts coefficients en sciences biologiques et en physiologie.

## E. Enseignements de chimie et de biochimie :

Pour ces enseignements, nous pouvons étendre les données des tableaux 1, 2 et 3 aux 44 CHU. Ainsi, 31 CHU ont un enseignement indépendant de chimie, 30 en biochimie et 13 ont un enseignement conjoint de chimie et de biochimie.

### 1. Enseignement indépendant de biochimie

Dans 30 CHU l'enseignement de biochimie est indépendant; il est dispensé par un biochimiste médecin et donne lieu à une épreuve spécifique au concours; un seul CHU (celui d'Aix-Marseille) n'a pas de biochimie en PCEM 1.

Le nombre total d'heures consacré à cet enseignement varie considérablement d'un CHU à un autre : de 27 à 104 heures annuelles (moyenne 65 h). Le poids relatif de la biochimie au concours oscille entre 8 et 19 % du total des coefficients.

### 2. Enseignement conjoint de biochimie et de chimie

Dans 13 CHU, les enseignements de chimie et de biochimie sont regroupés. Ils sont assurés par un (ou plusieurs) biochimistes médecins et donnent lieu à une épreuve commune au concours. Toutefois, 6 d'entre eux précisent, dans l'horaire total, le nombre d'heures attribué à la chimie; dans 5 CHU des travaux pratiques de chimie sont organisés. L'horaire total alloué à ces enseignements regroupés varie de 80 à 115 heures par an (soit une moyenne de 100 heures). Il est donc plus élevé que l'horaire consacré à la seule biochimie dans les CHU précédents (où il existe donc aussi un enseignement de chimie); il ne représente pas, pour autant, un horaire correspondant à la somme des moyennes en chimie et en biochimie (qui serait de l'ordre de 130 heures).

L'analyse des contenus montre que ce regroupement se fait essentiellement aux dépens de la chimie. En effet, les notions de chimie abordées sont moins complètes que dans les CHU où il existe un enseignement indépendant de chimie. Ces notions servent de support à la biochimie.

Le poids relatif de cette épreuve commune est toujours proche de 20 %.

### 3. Enseignement indépendant de chimie

Dans 27 CHU, parmi les 31 ayant un enseignement indépendant de chimie, l'enseignement est assuré par un chimiste (non médecin) et l'épreuve du concours est spécifique.

Quatre d'entre eux ont des situations particulières :

- A Besançon, le cours de chimie est assuré par un chimiste et par un pharmacien. L'épreuve est commune au concours avec la physique.

- A Grenoble, seule la chimie organique est enseignée par un chimiste et donne lieu à une épreuve particulière au concours. La chimie générale est regroupée avec la biochimie et enseignée par un biochimiste médecin.

- A Strasbourg, l'enseignement de chimie est fait par un biochimiste et par un biophysicien, non médecins. Il y a une épreuve de chimie au concours. Les travaux pratiques de chimie donnent lieu également à une épreuve au concours (dans d'autres matières aussi).

- A Bobigny, le cours de chimie en PCEM 1 est commun avec celui du DEUG SNV. Seuls les étudiants ayant choisi cette filière voient leur note de chimie intervenir (au titre d'une note d'option) dans la

## Pour la diffusion des didacticiels \*

par D. Cabrol, Centre Documentaire Coopératif Informatique-Enseignement Chimie  
Université de Nice, Parc Valrose, 06034 Nice Cedex

Ceux d'entre nous qui ont amené un didacticiel à maturité peuvent témoigner du temps considérable qu'il faut investir pour arriver à un document réellement utile et utilisable dans une situation normale d'enseignement. Aussi, semblerait-il aberrant de ne pas songer à diffuser les didacticiels, une fois qu'ils ont été réalisés.

C'est dans cette optique que s'est placé le Centre en publiant deux inventaires, fin 1981 et fin 1982, ainsi qu'une bibliographie commentée, fin 1983, sur les équipes créatrices et leurs réalisations. Ces documents ont été largement diffusés et ont joué leur rôle en faisant connaître les équipes actives et les produits et en suscitant de nombreux contacts et échanges de documents sur des bases diverses.

Cependant, les limites de tels inventaires, établis sous la seule responsabilité des auteurs, sont patentées. Parmi les didacticiels mentionnés, certains présentent toutes les qualités nécessaires pour les rendre diffusables. Ils comportent, en particulier, des documents d'accompagnement qui rendent possible leur utilisation par d'autres que les seuls auteurs, ils ont été expérimentés avec de nombreux étudiants, etc.

D'autres, en revanche, n'en sont qu'au stade de prototypes. S'ils présentent fréquemment des aspects très intéressants et constituent souvent un nouveau mode d'approche d'un problème, ils ne sont pas toujours exempts d'erreurs provoquant des blocages; leur « finition », leur présentation, leur documentation, etc. sont souvent déficientes. En un mot, ils ne sont pas encore dans un état permettant leur diffusion sans précautions.

C'est pourquoi, sensibles à ces problèmes et fortement encouragés par un certain nombre de collègues, nous avons cru utile de mettre en place une procédure de certification de logiciels d'enseignement.

Les objectifs d'une telle certification sont au nombre de trois :  
1. Attester que le didacticiel est décrit avec suffisamment de précision, qu'il fonctionne correctement et qu'il fait bien ce qui

*\* Nous désignerons ici par ce néologisme tout document informatisé utilisé à des fins d'enseignement.*

est décrit. Vérifier qu'il est accompagné des documents nécessaires à sa mise en œuvre par d'autres que ses concepteurs; en un mot, permettre à une personne intéressée de savoir exactement en quoi le didacticiel peut lui être utile et quels sont les résultats à attendre.

La liste des programmes certifiés, accompagnée du répertoire des équipes, se substituera aux inventaires et sera publiée périodiquement.

2. Créer un lieu de dépôt des didacticiels certifiés, en substitution au système de dépôt légal, non envisagé pour l'instant par les Pouvoirs publics, en ce qui concerne les logiciels. Un tel dépôt pourra être utile pour garantir les droits moraux et matériels des auteurs, car il constituera, d'une part, un « certificat de paternité » du document informatique et de ses annexes et il attestera, d'autre part, la réalité et l'importance du travail accompli. Considéré sous ces aspects, on comprend toute la signification que peut prendre un tel dépôt, ainsi que l'intérêt d'une description fine du didacticiel et de ses modes d'utilisation. A travers ce dépôt et cette description, un grand pas pourrait être fait vers la reconnaissance des didacticiels en tant que créations scientifiques assimilables à des publications.

Par ailleurs, un dépôt auprès du Centre de Documentation ne s'oppose en rien au mode de diffusion (commercial ou non) voulu par les auteurs, au contraire. En tout état de cause, il ne sera réalisé que s'ils le désirent.

3. Aider à constituer, avec l'accord des auteurs exclusivement, une didacthèque de programmes certifiés, c'est-à-dire possédant des qualités techniques suffisantes pour être utilisables au cours de démonstrations. Celles-ci peuvent s'envisager dans le cadre de conférences internationales, de colloques spécialisés, etc. et servir à affirmer la présence française dans le domaine de l'E.A.O.

Des accords de coopération ont déjà pu être établis avec les responsables du « Project Seraphim » (American Chemical Society) et avec ceux de la Société Portugaise de Chimie. Par ailleurs, les programmes certifiés pourront être déposés à la didacthèque du CESTA (Centre d'Étude des Sciences et Techniques Avancées) créé récemment par le Ministère de l'Industrie et de la Recherche. Là encore, rien ne sera entrepris sans l'accord des auteurs.

note du concours. Pour les candidats des trois autres filières ayant réussi le concours de médecine, un enseignement obligatoire de chimie est assuré la seconde année.

Dans l'ensemble des CHU, l'horaire total annuel varie de 26 à 94 heures (moyenne 67 heures). Le poids relatif de la chimie au concours oscille entre 7 et 25 %.

L'enseignement magistral traite de chimie physique (ou chimie générale) et de chimie organique, avec, le plus souvent, un seul professeur d'une université scientifique dispensant ces deux parties de l'enseignement. Mais, on observe quelquefois, dans les CHU parisiens en particulier, la présence de deux professeurs spécialistes, l'un donnant le cours de chimie générale, l'autre celui de chimie organique.

De plus, une connaissance plus complète des situations propres à chaque CHU nous autorise à dire que les efforts de

« médicalisation » au sens d'une adaptation du contenu des enseignements aux réalités biologiques et aux besoins de la formation médicale, nous semblent le mieux réalisés dans les CHU où les enseignements sont distincts, sous réserve que les enseignants aient une volonté de coordination de leurs enseignements, c'est-à-dire établissent des contacts personnels avec les enseignants de biochimie. En ce sens, la présence de deux enseignants en chimie nous semble souvent préjudiciable, la coordination entre les différents chapitres de la chimie n'étant pas assurée, le plus souvent, de façon satisfaisante.

### 4. Les travaux pratiques en général, et ceux de chimie en particulier

Pour l'ensemble des CHU, l'enseignement de TP occupe en moyenne moins de 9 % du temps d'enseignement : de 0 % (4 CHU n'organisent aucun TP) à 21 %. Ainsi, peu de CHU ont fait le choix de privilégier les TP.

On peut trouver à cela, plusieurs raisons :

- Si les travaux pratiques sont plus développés à Paris qu'en province, c'est parce que les maîtres-assistants et assistants sont relativement plus nombreux à Paris qu'en Province. Mentionnons aussi un problème financier : les TP coûtent chers et les budgets du PCEM des universités ne suffisent généralement pas.

- De plus, il est difficile de donner une épreuve au concours permettant de sélectionner sur les travaux pratiques (Strasbourg est le seul CHU donnant une épreuve de TP au concours).

- Enfin, si les TP sont généralement aussi peu à l'honneur dans les formations extérieures aux filières techniques, en particulier au PCEM 1, cela n'est sans doute pas étranger à un mépris inavoué du travail manuel et de l'expérimentation. Et pourtant, la manipulation joue un rôle fondamental pour l'acquisition des

concepts et modes de raisonnement propres aux sciences expérimentales.

En ce qui concerne les travaux pratiques de chimie, ils ont lieu dans 17 CHU (12 parmi les 31 ayant un enseignement indépendant de chimie, 5 parmi les 13 où les enseignements de chimie et biochimie sont groupés). Les étudiants consacrent de 5 à 21 heures en tout aux TP de chimie par année.

Au vu des thèmes de manipulations (6), on peut constater que l'accent est mis fortement sur les dosages (volumétriques et potentiométriques), essentiellement acide-base et oxydo-réduction (21 thèmes sur 45). Les modèles moléculaires apparaissent 5 fois. Les manipulations en chimie organique proprement dites sont peu développées. L'adaptation aux réalités biologiques est faible.

## Conclusion

- Cette étude des disciplines enseignées, de la répartition des temps d'enseignement et des coefficients des épreuves au concours fait ressortir une opposition dans les choix (ou les réalités) d'enseignement entre la capitale (région parisienne) et les autres régions.

- Hors région parisienne, les enseignements de sciences fondamentales : mathématiques, physique, biophysique, chimie et biochimie ont tendance à être regroupés. Les disciplines médicales : anatomie et physiologie occupent une place importante. L'accent est mis sur l'enseignement magistral aux dépens des TD et TP.

- A Paris et en région parisienne, en revanche, les enseignements de sciences fondamentales sont rarement groupés et ont un poids important. En dehors des sciences biologiques, on y enseigne peu ou pas d'anatomie et de physiologie. Les travaux dirigés tiennent une place importante dans l'enseignement.

- Il en résulte que la formation donnée aux étudiants n'est pas unique, mais correspond à l'une ou l'autre des deux grandes tendances, sans pour autant que cette diversité entraîne une

différence des critères de sélection. Et cette relative diversité ne nous semble pas résulter d'un choix pédagogique et encore moins de la définition d'objectifs pédagogiques différenciés, mais plutôt de l'éventail des héritages institutionnels différenciant la région parisienne des autres régions.

- Nous ne voyons apparaître aucun facteur objectif qui justifierait la réduction des enseignements de sciences fondamentales. Et, en ce qui concerne la chimie, il nous semble hasardeux de contester en cette fin du XX<sup>e</sup> siècle l'importance en médecine, alors que la biologie elle-même est devenue essentiellement moléculaire.

- Enfin, nous avons observé que la présence d'un enseignement de chimie, séparé, mais coordonné avec celui de biochimie, semble offrir le plus de garanties en matière de formation. Le regroupement des matières, chimie et biochimie, s'avère en effet un « laminoir » de la première, alors qu'elle devrait viser précisément à assurer des bases solides à la seconde. Cependant, nous avons signalé au passage les efforts évidents qui restent à faire, en matière d'adaptation des contenus de ces enseignements de chimie, pour les faire focaliser spécifiquement vers les besoins de la biochimie, et plus généralement de la biologie.

\*  
\* \*

## Les résultats de cette étude et la réforme en cours des études médicales

Quelques commentaires et perspectives concernant particulièrement la chimie.

Au terme de cette phase de notre étude du « système d'enseignement actuel » adopté pour la formation initiale des futurs médecins, l'ensemble de nos conclusions, assez critiques à l'égard de ce système, sur la base d'observations objectives, nous semblent apporter des éléments permettant de dépasser certains préjugés fortement ancrés.

« On entend dire que l'enseignement de physique et de chimie est actuellement prédominant au PCEM et que les épreuves correspondantes sont décisives pour l'admission en 2<sup>e</sup> année. Nous avons montré (2) que cet argument est inexact : en supprimant fictivement ces épreuves, on ne changerait pas sensiblement le classement du concours... ».

On dit que le concours actuel « favorise les étudiants issus des sections C et D et interdit la médecine à ceux qui, quelques années plus tôt, ont choisi une formation plus littéraire » (1). Il est exact qu'actuellement la majorité des étudiants de deuxième année sont issus de classes C et D. Informés de cette situation, beaucoup de lycéens avec leur entourage, en déduisent qu'il faut être fort en mathématiques, pour réussir le concours (7). Or, nous avons montré que, non seulement les mathématiques du PCEM sont

utilisées le plus souvent comme une aide focalisée sur les besoins des disciplines médicales, mais que « la physique et la chimie du PCEM » n'exigent pas un niveau de connaissances mathématiques élevé : le contenu des programmes de mathématiques des classes terminales D est déjà sur beaucoup de points largement superflu.

Si les élèves de C réussissent effectivement mieux que les autres, ce n'est certainement pas grâce à leurs connaissances en mathématiques, mais en raison de toutes sortes de qualités (mémoire, concentration intellectuelle, esprit logique, rapidité, endurance physique, organisation dans le travail...) qui sont précisément celles pour lesquelles on les a sélectionnés, à tort ou à raison, dès la troisième (7).

De plus, nous pensons que le projet actuel qui vise à remplacer une part des enseignements de sciences fondamentales par des sciences humaines et l'étude des systèmes de santé ne modifiera pas le profil des étudiants recrutés. Nous ne sommes pas hostiles aux sciences humaines en tant que telles, mais nous serions opposés à les introduire comme un remède aux sciences fondamentales.

Soucieux d'intervenir de façon constructive dans le projet de réforme des études médicales et dépassant le strict cadre de cette étude, nous souhaitons rappeler certaines de nos convictions :

- Il nous semble qu'il faut laisser assez d'autonomie aux CHU pour

qu'ils puissent choisir l'orientation de leur concours, jouer la carte des sciences humaines, en fonction des compétences locales, s'ils le souhaitent.

● A notre avis, il ne faut pas réduire l'enseignement des sciences fondamentales en médecine. Ce que nous attendons des sciences physiques dans l'enseignement, c'est bien sûr l'acquisition de connaissances de base, mais surtout l'apprentissage d'une méthode : exercice de raisonnement logique et critique devant une situation expérimentale, élaboration d'un modèle, confrontation modeste entre la théorie et les résultats expérimentaux.

● Enfin, il nous paraît que la spécificité du PCEM pourrait s'exprimer dans le choix de programmes adaptés à une finalité médicale et bien dosés.

Et c'est pourquoi, en nous limitant à notre propre spécialité scientifique, nous tentons actuellement de mieux cerner les besoins en chimie des médecins et contribuer ainsi à mieux définir des objectifs, des programmes et des méthodes d'enseignement. Nous avons donc prolongé l'étude qui est présentée ici, par une nouvelle enquête, lancée auprès d'un échantillonnage de médecins, d'étudiants en médecine et de l'ensemble des chimistes et biochimistes de CHU.

## Bibliographie

- (1) Rapport de la Commission animée par M. le Pr. Seligmann au Ministère de l'Éducation Nationale, décembre 1981.
- (2) J. Eberle, D. Davous, Z. Wolkowski, M. Che : « *La nouvelle presse médicale* », 2 juin 1979, 8, n° 24, p. 2027. « Un exemple de sélection en médecine : analyse des résultats du concours PCEM 1-1977, CHU Broussais-Hôtel Dieu ».
- (3) J. Eberle, D. Davous, M. Che : *Revue Française de Pédagogie*, n° 54, janv.-fév.-mars 1981, p. 39 », Évolution des conditions de réussite ou d'échec au concours d'entrée en médecine ».
- (4) D. Davous, J. Thibault : « La 1<sup>re</sup> année du premier cycle des études médicales (PCEM) dans les CHU des universités françaises : Analyse d'un « système d'enseignement », préalable à sa réforme ». Première partie : Étudiants et Enseignants, rédaction achevée, publication prévue.
- (5) D. Davous, A. Vasseur, J. Thibault : « La première année de premier cycle des études médicales (PCEM) dans les CHU des universités françaises : Analyse d'un « système d'enseignement » préalable à sa réforme. Deuxième partie : Les Enseignements; Rédaction en cours, publication prévue.
- (6) D. Davous : « Inventaire analytique des thèmes de TP de chimie en PCEM-1 », document non publié, disponible auprès de l'auteur.
- (7) Y. Simon, J. Brenasin, D. Davous : Des « Sciences Physiques à la Science Fiction », *Le Monde*, 7 septembre 1983.
- (8) D. Davous, M. Gomel, J. Thibault, A. Vasseur : Recherche en cours.

## Recommandations de la 7<sup>e</sup> Conférence internationale sur l'enseignement de la chimie dans le domaine de l'enseignement par ordinateur

1. Diffuser plus largement les informations sur les ressources documentaires structurées couramment accessibles dans le domaine de l'enseignement par ordinateur. Ces ressources englobent :

- des informations d'ordre bibliographique;
- des listes d'enseignants intéressés par l'E.A.O. et leur niveau de qualification dans ce domaine;
- des catalogues de logiciels d'enseignements;
- des descriptions et analyse de matériels.

2. Organiser un séminaire d'experts pour la mise au point d'une méthode d'évaluation approfondie des logiciels d'enseignement.

3. Lancer, au cours d'un séminaire d'experts, les bases d'un système de distribution des logiciels d'enseignement convenablement évalués.

4. Réaliser une action concertée pour réduire les obstacles qui freinent l'utilisation des ordinateurs dans l'enseignement. Ces obstacles sont notamment d'ordre technologique, institutionnel, culturel, individuel et humain.

5. Développer la formation des enseignants à l'utilisation des techniques d'enseignement par ordinateur, afin de faciliter la création de logiciels d'enseignement et l'adaptation de ceux qui existent déjà. Cette formation devra prendre en compte la nécessité d'une décharge de service pendant un temps suffisant pour renforcer la qualification des enseignants, tant dans le domaine des aspects technologiques (matériel, science de la programmation), que dans celui des situations pédagogiques de types nouveaux qu'il est possible de créer grâce aux ordinateurs. Seule une durée d'action suffisante permettra aux enseignants de prendre pleinement conscience de la manière dont la mise en jeu de logiciels d'enseignement affecte l'environnement éducatif.

Ces « Recommandations » s'adressent à chaque enseignant, mais aussi aux Établissements d'enseignement et aux Administrations dont ils dépendent, en un mot aux Institutions éducatives à tous les niveaux (régional, national, supranational), aux Agences et Organisations nationales et surnationales ayant en charge la diffusion du savoir et de la culture, ainsi qu'aux Sociétés savantes concernées de tous les pays.

## Nouveaux produits

● I.C.I. lance les grades CR de « Propathene », polypropylène à rhéologie contrôlée. Les grades CR ont une distribution des masses moléculaires plus étroites que les polypropylènes ordinaires, ce qui permet de minimiser les problèmes de retrait différentiel, entraînant ainsi une réduction considérable de la déformation. Ils présentent d'excellentes propriétés d'écoulement permettant d'utiliser des températures de moulages plus basses.

Renseignements : I.C.I. France, service plastiques technologiques, 8, avenue Réaumur, 92142 Clamart. Tél. : (1) 630.23.30.

● Bayer AG a mis au point un nouveau Levapren en poudre. Ce nouveau modificateur peut être incorporé directement au PVC non plastifié au moment de la préparation à sec du mélange pulvérulent.

Renseignements : Bayer France, 49-51, quai De Dion Bouton, 92815 Puteaux.

● La branche Emballage de la Compagnie Boussac Saint-Frères commercialise une gamme complète d'emballages en plastique souple : le sachet de 100 grammes, comme le sac de 50 kg ou le conteneur de 2 tonnes. Les sacs confectionnés à partir de toiles tissées, extrêmement solides, sont plus orientés vers le conditionnement de produits dangereux.

Les conteneurs souples Magsacs, pour les charges pouvant atteindre 2,5 tonnes, ont reçu l'agrément des laboratoires officiels LNE-Paris, NEL-Glasgow notamment pour leur conformité aux réglementations portuaires.

Renseignements : Boussac Saint-Frères, 4 bis, rue des Fillettes, 75881 Paris Cedex 18. Tél. : (1) 203.01.93.

## Le 3510 ICP d'ARL, une évolution dans l'analyse spectrochimique

ARL a introduit le spectromètre 3510 ICP séquentiel destiné à l'analyse dans des domaines d'applications très variés, ainsi que pour la routine. Ces principales caractéristiques ont été orientées vers une plus grande efficacité, en particulier la

vitesse de travail, tout en améliorant la fiabilité et la souplesse d'utilisation par l'analyste grâce aux terminaux graphiques couleurs.

Le 3510 ICP convient aux laboratoires de contrôle de production et d'assurance qualité : analyses quantitatives de routine, contrôle du processus de production, ainsi que des activités de recherche. Il est conçu pour une vaste gamme d'analyses d'échantillons mis en solution tels que métaux, verres, ciments, et céramiques, ainsi que d'autres champs d'applications tels que l'agro-alimentaire, la géophysique, les mines, et les produits pharmaceutiques.

Le mécanisme de positionnement du réseau utilise une « vis sans fin », ce qui le rend plus rapide que les monochromateurs conventionnels. L'accès direct à n'importe quelle longueur d'onde, dans la gamme 165-800 nm, est réalisé sans effet d'à-coups. L'instrument est entièrement logé dans un meuble compact. Avec le nouveau système graphique couleur (option), l'utilisateur peut rapidement interpréter les analyses qualitatives.

Le système d'excitation par torche à plasma à couplage inductif permet une très grande précision grâce aux excellentes limites de détection, à la grande linéarité et à l'absence virtuelle d'effets interéléments. Il est plus sensible que l'absorption atomique à flamme pour les groupes d'éléments : terres rares et réfractaires. De plus, en option, un générateur d'hydrures multiplie par un facteur de 20 à 400 les limites de détection des éléments Pb, Hg, Se, Bi, Sb, As, Sn, Ge et Te.

Renseignements : Applied Research Laboratories, En Vallaire, CH-1024 Ecublens, Suisse.

## La série 1700 des spectrophotomètres IR à transformée de Fourier de Perkin-Elmer

Basés sur un interféromètre à haute performance, les instruments de la série 1700 se distinguent par leurs capacités en traitement de données. Le spectromètre, proprement dit, utilise un interféromètre de Michelson amélioré, conçu pour autocompenser tout effet de dérèglement dynamique. Le résultat est un système étonnamment stable, résistant aux vibrations pendant un balayage. Le réglage de l'interféromètre est

réalisé à l'aide d'un servo-système à boucle fermée et est initié à partir de la console de contrôle.

Le spectromètre standard travaille dans une gamme de fréquence de 4 400 à 400  $\text{cm}^{-1}$  avec un choix de résolution jusqu'à 2  $\text{cm}^{-1}$ . La résolution peut être augmentée jusqu'à 1  $\text{cm}^{-1}$  par simple addition d'une carte mémoire supplémentaire.

Le niveau de bruit de fond est exceptionnellement bon, rendant le 1700 idéal pour les échantillons difficiles et absorbant beaucoup d'énergie. L'instrument standard possède une deuxième position échantillon qui permet d'augmenter l'énergie d'un facteur 10 pour les échantillons hautement diffusants.

La stabilité est le point clé de la conception de la série 1700. La source refroidie par air et le DTGS à réponse rapide sont activement stabilisés; le trajet optique est scellé et desséché pour donner une stabilité élevée du fond.

Le modèle 1710 utilise le spectromètre standard plus sa propre unité vidéo qui incorpore le contrôle total de l'instrument, l'affichage graphique interactif et le traitement de données.

Le modèle 1750 se compose du spectromètre standard et de l'ordinateur professionnel, modèle 7500 qui comprend deux unités de disquettes et un disque Winchester de 15 méga-octets. Un écran couleur haute résolution et le logiciel PECOS-3 en font un instrument très puissant, capable de résoudre la plupart des problèmes infrarouge.

Le système peut également recevoir le programme d'identification de spectres SEARCH-3 et le logiciel d'analyse quantitative par ajustement de courbes QUANT-3. Le 1750 peut également être intégré au LIMS/2000, système de gestion de laboratoire.

Renseignements : Perkin-Elmer S.A., Division Instruments, 1, rue Franklin, B.P. 67, 78391 Bois d'Arcy Cedex. Tél. : (3) 460.61.62.

## Deux nouveaux analyseurs de spectre : les HP 8566B et 8568B

Les nouveaux analyseurs de spectre Hewlett-Packard HP 8566B (hyperfréquence) et HP 8568B (RF) comportent des fonctions destinées à améliorer le traite-



## Inspirez votre recherche avec ces intermédiaires de Du Pont.

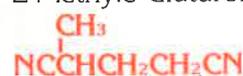
DBE Mélange d'Esters Dibasiques



Une gamme d'esters de l'acide dicarboxylique à haut point d'ébullition, utilisé principalement en formulation peinture. Rapport performance-prix très avantageux.

Utile, par exemple, pour la production de polyuréthanes, de polyesters, de résines de renforcement du papier contre l'humidité, de plastifiants, de lubrifiants synthétiques, de produits pharmaceutiques, de parfums, d'insecticides et de détergents.

2-Méthyle Glutaronitrile

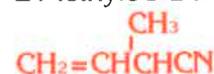


Ce produit peut trouver des applications comme intermédiaire pour la fabrication de diamines, d'esters dibasiques, de dérivés d'acides et de la pyridine, ou comme solvant pour l'extraction d'aromatiques et pour l'élimination de  $\text{H}_2\text{S}/\text{CO}_2$ .

2-Méthyle-2-Butènenitrile



2-Méthyle-3-Butènenitrile

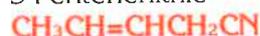


A essayer pour l'amélioration des polymères, et pour la production de nouveaux acides, esters, amines et autres dérivés. Peut aussi s'utiliser comme solvant.

2-Pentènenitrile



3-Pentènenitrile



Ces composés peuvent être avantageusement utilisés comme solvants et comme intermédiaires pour polymères, produits agrochimiques et autres dérivés.

Acrylonitrile Polymérisé

Disponible sous forme d'homopolymère et de copolymère méthyle acrylate pouvant être utilisés dans la fabrication de polymères solubles dans l'eau, d'amines et d'esters.

Acides Dodécanedioïques



Matière première attrayante pour les polyesters, les uréthanes, les durcisseurs de poudre de peinture, les lubrifiants synthétiques, les additifs de carburants, les plastifiants et les parfums.

1,5,9-Cyclododécatène



Ce cyclooléfine est un intermédiaire particulièrement économique et intéressant pour la fabrication de polymères, des inhibiteurs de flamme et de nombreux autres dérivés. Les composés cycloaliphatic dérivés Cyclododécane et Cyclododécaneol sont aussi disponibles.

Amine-BHMT



Composé aminé, à bas coût, pour les additifs d'asphalte, la séparation des minerais par flottaison, les inhibiteurs de corrosion, les durcisseurs de résines époxy.

**Nouveaux intermédiaires:**

Styrène Sulfonate de Sodium



Ce monomère de vinyle réactif a de multiples possibilités. Son groupe sulfonate fortement anionique peut améliorer la performance des polymères. Ses domaines d'utilisation potentielle comprennent la modification des propriétés de polymères solubles dans l'eau, la fixation des colorants, les agents de floculation, les résines échangeuses d'ions, le latex, la galvanoplastie et les résines de renforcement contre l'humidité.

Triphénylboron



Cet acide de Lewis, mono-fonctionnel, peut trouver de nombreuses applications notamment comme additif d'essence de moteur, produit pour l'agriculture, inhibiteur de flamme, en biochimie et polymérisation d'oléfines.

Triisopropylborate



Cet ester de l'acide borique est un liquide qui peut être utilisé comme lubrifiant, catalyseur de polymérisation, en biologie et comme additif de polymères.

Du Pont propose une vaste gamme d'intermédiaires. Certains vous offrent des avantages de coût/performance par rapport aux produits chimiques que vous utilisez actuellement.

Nous sommes prêts à répondre à vos besoins pour des évaluations, des projets-pilotes et une production à long terme.

Demandez notre catalogue à:

Du Pont de Nemours International S.A.,  
Petrochemicals Dept.,  
Case Postale, CH-1211 Genève 24.



ment du signal à mesurer et les opérations effectuées directement sur les traces. Ils possèdent aussi un ensemble de fonctions de commandes chaînées qui leur permettent de prendre des décisions comme des ordinateurs.

La version B des HP 8566 et 8568 comportent 120 fonctions nouvelles par rapport à la version A. La transformée de Fourier rapide et le calcul de la largeur de bande de la puissance des signaux à mesurer constituent deux des fonctions de traitement du signal. En ce qui concerne le traitement des traces, il est possible de retenir en mémoire la valeur minimale d'une trace et de calculer l'écart type des données de trace.

Des touches de fonction sont reconfigurables et de nouvelles fonctions chaînées permettent à l'utilisateur d'écrire des programmes de mesure complets qui seront ensuite exécutés sans ordinateur externe. La mémoire comporte 16 k octets de RAM pour le stockage des programmes utilisateur. La recopie est directe de l'écran sur imprimante.

Les HP 8566B et 8568B peuvent aussi stocker et tracer plus de huit traces complètes ayant une résolution de 1001 points ou 80 traces compressées, et bien sûr sans ordinateur externe.

Les programmes écrits pour les HP 8566A et 8568A seront aussi exécutés par les analyseurs de la nouvelle version B. Les bibliothèques de logiciels en langages HPL et BASIC, destinés à leurs prédécesseurs, sont directement compatibles.

Renseignements : Hewlett Packard, Parc d'activité du Bois Briard, avenue du Lac, 91040 Évry Cedex. Tél. : (6) 077.83.83.

### Distillateur centrifuge sous vide, à film mince

Les distillateurs CVC sont étudiés pour créer sous vide un film très mince et uniforme sur un rotor chauffant, sans utilisation de lames raclées.

Les distillateurs moléculaires centrifuges sous vide sont des systèmes purificateurs avec, virtuellement, aucune dégradation thermique due à la pression de travail réduite et à un temps de passage très court. Les capacités de production sont de quelques centaines de grammes à 1 000 kg/heure, donc l'appareil intéresse aussi bien le laboratoire de recherche que les services de production. Les avantages de ces distillateurs sont : pas de dégradations par la chaleur, une distillation de très haute pureté (élimination des couleurs, des odeurs) un bas prix de revient et des capacités de production adaptées aux besoins.

Renseignements : CVC, 24, rue de la Gare, 78370 Plaisir. Tél. : (3) 055.40.45.

### La série 500 de Philips, une nouvelle génération de microscopes électroniques à balayage hautes performances

Présentés pour la première fois à Eurem 84 (13-17 août 1984), à Budapest, les microscopes électroniques à balayage SEM 515, SEM 525 et SEM 535 conjuguent la haute résolution (à toutes les tensions d'accélération) à la capacité impressionnante de sa chambre objet (310 x 380 x 280 mm) pour l'étude de grands échantillons.

La géométrie du canon électronique étudiée pour les applications en basses tensions permet de multiplier la brillance du faisceau par 5.

Le nouveau système automatique de focalisation et correction d'astigmatisme Philips, contrôlé par microprocesseur, facilite l'emploi de ces trois microscopes à balayage. Une simple pression sur un bouton permet d'effectuer, même dans les conditions les plus difficiles, la focalisation et la correction d'astigmatisme.

Dérivé du SEM 505, la série des 500 peut recevoir le détecteur multi-fonctions pour la détection des électrons rétrodiffusés ou des photons.

Le système « data link » de communication entre les modules du microscope permet un accès facile aux différents paramètres. Une interface ordinateur autorise l'accès et le contrôle de ces paramètres pour la lecture de la position du faisceau et son pilotage ainsi que des niveaux vidéo.

Les trois équipements peuvent recevoir un détecteur EDAX standard ou type ECON fonctionnant avec un angle de collection de 35°. Les SEM 515 et 535 reçoivent également un spectromètre dispersif en longueur d'ondes qui peut opérer de façon simultanée avec le système EDAX.

Renseignements : Philips, 50, avenue Montaigne, 75380 Paris Cedex 08. Tél. : (1) 256.88.00.

### Zeiss : la nouvelle dimension en microscopie électronique

Carl Zeiss lance un microscope électronique analytique inédit avec intégration d'un spectromètre solidaire de l'optique, générateur d'images à filtrage d'énergie.

L'analyse de la perte d'énergie des électrons ayant traversé une coupe mince donne des informations sur la nature chimique de l'échantillon. Cette méthode inhérente aux besoins s'avère excellente pour la recherche des éléments légers et moyens tels que N, O, P, S, Mg, Fe et Ca tant en médecine qu'en biologie.

Étant donné que les pertes d'énergie sont spécifiques à chaque élément, l'analyse de la micrographie électronique permet de

générer des images à haute résolution caractéristique de cet élément (ESI = Electron Spectroscopic Imaging). Grâce au pilotage par microprocesseurs, cet appareil est simple d'emploi.

Renseignements : Carl Zeiss, 43, rue des Bas, B.P. 116, 92604 Asnières Cedex. Tél. : (1) 733.55.55.

### Évaporateur rotatif à microprocesseur

Grâce à son microprocesseur contrôlant toutes les fonctions, cet évaporateur rotatif permet des conditions de travail régulières et sans effort.

Son automatisme permet l'affichage de la durée de l'évaporation souhaitée entre 1 et 999 minutes avec, en fin d'opération, le relevage automatique hors du bain-marie avec mise à la pression atmosphérique par une électrovanne.



Les contrôles numériques de la vitesse avec régulation par tachymètre entre 15 et 190 t/mn, de la température du bain-marie entre + 5 °C et 99 °C avec affichage de la consigne assurent régularité et précision. La localisation de toutes les commandes sur le même panneau de contrôle, la montée et descente automatiques de la verrerie, ainsi que son inclinaison variable assurent simplicité et confort dans le travail.

Renseignements : Bioblock scientifique, B.P. 111, 67403 Illkirch Cedex. Tél. : (88) 67.14.14.

### Agitateurs multipostes sans moteur

Ces agitateurs à champ électromagnétique tournant permettent de rassembler, sur une même plaque d'agitation, jusqu'à 15 récipients. Tous les postes sont parfaitement synchrones et la vitesse de 100 à 850 tours/minute est contrôlée par un affichage digital.

# CE LABEL EST VOTRE GARANTIE

Par lui la Presse Industrielle vous garantit sa diffusion OJD



Depuis 10 ans, des mutations sans précédent se succèdent dans notre industrie.

La Presse Industrielle a su y faire face. En créant de nouveaux titres. En se dotant d'équipes d'un niveau professionnel élevé. En privilégiant l'innovation et la formation.

Aujourd'hui, le pari est gagné.

La Presse Industrielle confirme sa vocation et sa place unique dans l'ensemble de la presse française. Ses titres couvrent, à travers leur spécialisation, tous les domaines et secteurs industriels, embrassent un marché de 150 milliards, et constituent, pour 1 500 000 décideurs, l'outil indispensable de la compétitivité de nos entreprises, et la source d'information N° 1.

C'est dans le droit fil de cette mission que vient d'être créé le LABEL 100%. Par lui, désormais, tous les éditeurs membres du Syndicat de la Presse Industrielle, le SPI, vous garantissent à 100% la véracité de leurs chiffres de diffusion : ils sont contrôlés OJD. Le LABEL 100% c'est pour vous 100% d'efficacité, 100% de fiabilité, 100% de confiance. Plus que jamais, l'industrie a sa presse.

**Nous aidons à construire l'industrie de demain.**

**SPI**

SYNDICAT DE LA PRESSE INDUSTRIELLE

Je vous remercie de bien vouloir  
m'adresser votre répertoire

Nom .....

Société .....

Adresse .....

.....

.....

.....

.....

.....

## Les industriels de la mesure contre la démesure

C'est le sens du message délivré par le Président Jean-Luc Duquesne aux représentants de la presse spécialisée lors de la conférence de presse du 27 juin présentant l'Association S.I.M.

Cette Association regroupe, en effet, une grande partie des industriels, fabricants d'appareillages de mesure et de test électroniques.

L'ensemble des sociétés adhérentes au S.I.M. représente en effet plus de 60 % du chiffre d'affaires réalisé par les industriels de la mesure en France, à savoir : Hewlett Packard, MB Électronique, Philips, Enertec, Tektronix, Genrad, Adret, Rode et Schwartz, etc.

Les objectifs recherchés par ce groupement professionnel sont sans équivoque, il s'agit de promouvoir collectivement les lignes de produits inscrites au catalogue de chacune de ces firmes. Certes concurrents, mais tous œuvrant sur le même navire économique, ce qui exige un équipage unifié et compétent pour diriger la manœuvre. En effet, qui était mieux placé que les constructeurs eux-mêmes pour prendre en charge la promotion de leurs produits !

Cette réflexion étant à l'origine de la création du S.I.M. et de la manifestation Forum Mesure. Celle-ci se tiendra à l'Hôtel Holiday Inn (Porte de Versailles), du 2 au 4 octobre. Cette décision n'a pas pour but, dans l'esprit des animateurs, de concurrencer les grands salons de la profession (Mesucora, Composants Électroniques), mais au contraire d'occuper, vis-à-vis de la clientèle, un terrain qui ne peut l'être par des salons triennaux et trop diversifiés dans la liste des produits présentés.

Une profession bouge, cela est peu courant au plan national pour que nous n'encourageons pas cette initiative.

G. P.

Du fait de l'absence de moteur, ces appareils sont parfaitement silencieux, à effet thermique minimal, de faible encombrement, et extra-plats, ce qui leur confère une très grande stabilité. De plus, ils sont étanches, résistant aux renversements éventuels de liquide.

Ces agitateurs sont plus particulièrement adaptés aux analyses en série, aux agitations en chambre froide ou boîte à gants (alimentation 12 V), aux méthodes de dosage nécessitant une agitation constante, à vitesse programmée et reproductible.

Quatre modèles sont disponibles, 6 ou 15 postes d'agitation, 7 W pour des volumes inférieurs à 500 ml, et 20 W pour les grands volumes.

Renseignements complémentaires, veuillez vous adresser aux : Laboratoires Merck-Clevenot, Division Chimie, 5 à 9, rue Anquetil, 94130 Nogent-sur-Marne.

## Plans de travail en grès pour laboratoire

CEDEL porte ses efforts sur l'évolution des plans de travail grès en qualité laboratoire. Les techniques modernes de fabrication, en particulier la conduite rigoureuse de la cuisson et des refroidissements, permettent de réaliser des grès fins et résistants : en dalles de grande dimension d'une planéité

contrôlée, avec émail anti-reflet et de couleur, et avec relevé formant bac de rétention, constituant ainsi un plan de travail de sécurité.

Les premiers travaux dans ce domaine, permettent à CEDEL de proposer deux gammes complètes en carreaux et en dalles de grand format. Ce grès émaillé compact, sans joint, sans colle et stable à l'humidité comme à la chaleur, donne un plan de travail idéal.

Renseignements : CEDEL, 8, rue Général Meusnier, 37000 Tours. Tél. : (47) 57.10.59.

## Mesure du SO<sub>2</sub> à l'émission in situ

La mesure de l'anhydride sulfureux dans les cheminées industrielles est souvent entachée d'erreurs dues principalement au prélèvement et au conditionnement de l'échantillon.

Lear Siegler a mis au point un appareil qui évite cet inconvénient majeur en étant placé dans la cheminée. Il s'agit d'un spectrophotomètre travaillant dans l'ultra-violet et utilisant le principe de mesure de la dérivée seconde de l'absorption de l'énergie par les molécules de SO<sub>2</sub>.

L'appareil se compose de trois parties principales :

- la sonde, directement introduite dans la

cheminée, son extrémité étant protégée des poussières par un filtre facilement démontable;

- un monochromateur, dans le prolongement de la sonde, mais à l'extérieur de la cheminée. Il comporte : une source UV, un détecteur, un réseau-disperseur et les fentes d'entrée et de sortie des faisceaux;

- une partie électronique de traitement de l'information qui délivre un signal proportionnel à la concentration du SO<sub>2</sub> (trois échelles au choix sur chaque appareil) et qui comporte un circuit de compensation de température, celle-ci étant mesurée par un thermocouple placé en bout de sonde.

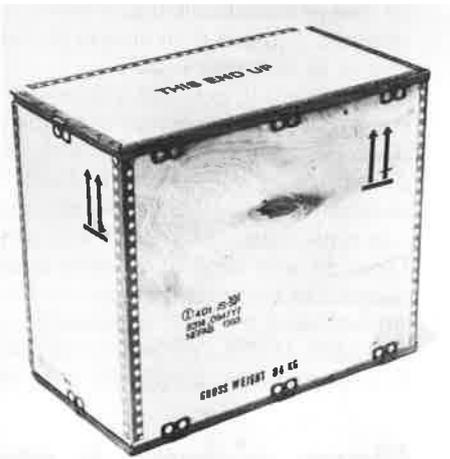
L'étalonnage de l'appareil peut être réalisé de trois façons : manuellement, automatiquement ou de façon dynamique.

L'appareil existe en version double détermination SO<sub>2</sub> et NO.

Renseignements : ARELCO, 62, rue Henri Wallon, 93100 Montreuil-sous-Bois. Tél. : (1) 857.28.50.

## Caisses pour l'expédition de produits dangereux

Depuis maintenant un an, des règlements très stricts sont appliqués de manière systématique, concernant les expéditions de produits dangereux. Les transports de produits dangereux sont réglementés par différentes normes : pour les transports routiers (ADR), ferroviaires (RID), aériens (RAR, UN, OACI, IATA) et maritimes (IMCO, IMDF). Les prescriptions pour les transports maritimes et aériens sont les plus sévères.



Les caisses Vikex sont homologuées comme emballages extérieurs. Elles sont utilisées combinées avec des emballages intérieurs appropriés. Plusieurs emballages combinés « standards » sont déjà homologués.

Renseignements : NEFAB, 23, rue du Maréchal Foch, 78110 Le Vésinet. Tél. : (3) 976.39.21.

Analyse spectrale 8  
 Biochimie, biologie 1, 2, 14  
 Biotechnologies 15  
 Caoutchoucs 11, 17  
 Catalyse 2, 4 bis  
 Charbons 3, 19  
 Chimie analytique 8  
 Chimie minérale, 4 bis

Chimie organique 1, 2, 4, 12, 20  
 Chlore 16  
 Composites 9  
 Corrosion 6  
 Énergie 3, 19  
 Environnement 5, 7, 18  
 Industrie 3, 4 bis, 5, 6, 7, 9, 10, 11,  
 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20

IUPAC (encadré dans le texte)  
 Organométalliques 12  
 Polymères, 11  
 Publications 20  
 Surfaces 10  
 Terres rares 20  
 Toxicologie 7

\* Cette rubrique rassemble des informations qui appellent, éventuellement, une participation ou une demande du lecteur : appels d'offres, colloques, congrès, formation continue, prix, salons, etc. Consulter également la rubrique F.F.C.

### 1. Conférences de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles

- **Judi 25 octobre 1984**, à 11 heures, M. le Pr Stefano Colonna (Istituto di Chimica Industriale et Cattedra di Chimica Organica del l'Università, Milan, Italie) : *Synthèse asymétrique catalysée par des polypeptides synthétiques et naturels.*
- **Mardi 30 octobre 1984**, à 11 heures, M. le Pr Giuseppe Casnati (Istituto di Chimica Organica del l'Università, Parme, Italie) : *Alkylations biologiques et biomimétiques des systèmes indoliques et phénoliques : utilisation des interactions en synthèse organique.*
- **Mardi 6 novembre 1984**, à 11 heures, M. le Pr R. Noyori (Department of Chemistry, Nagoya University, Nagoya, Japon) : *Prostaglandin Synthesis*

### 2. Séminaires de chimie organique Paris VI

Les conférences ont lieu, à 11 heures, au bâtiment F, (8 rue Cuvier), salle 434 (4<sup>e</sup> étage).

- **Lundi 29 octobre**, G. Casnati (Istituto di Chimica Organica, Parma, Italie) : *Catalyse par templates dans le domaine des systèmes phénoliques : une nouvelle approche vers les réactions de Friedel-Craft à très haute sélectivité.*
- **Lundi 5 novembre**, R. Noyori (Nagoya University, Japon) : *Rational designing of chiral catalysts.*

- **Lundi 12 novembre**, H. Kagan (Université d'Orsay) : *Récents progrès dans l'oxydation asymétrique.*
- **Lundi 19 novembre**, J. Goré (Université Claude Bernard, Lyon) : *Diènes 1-2, 1-3, 1-5 : synthèses, utilisations et transpositions.*
- **Lundi 26 novembre**, P. Duhamel (Université de Rouen) : *Schémas PAC-NEN, applications aux protonations énantiosélectives.*
- **Lundi 3 décembre**, P. Sinay (Université d'Orléans) : *Nouvelles méthodes de synthèses de C-glycosides.*
- **Lundi 10 décembre**, J. Levy (Faculté de Pharmacie de Reims) : *Synthèse et réarrangements d'alcaloïdes indoliques.*

### 3. Perspectives du charbon et de l'électricité en France

Le mercredi 7 novembre 1984 (de 15 h à 19 h), la Section « Contexte énergétique, économique et financier » de la Société Française d'Énergie Nucléaire organise une demi-journée à Paris (à l'I.F.G., 37, quai de Grenelle). La réunion se terminera par une Table ronde sur le thème : du « Développement du nucléaire et le marché du charbon en France ». S'inscrire avant le 26 octobre 1984.

Renseignements : SFEN, 48, rue de la Procession, 75724 Paris Cedex 15. Tél. : (1) 567.07.70.

### 4. Séminaire de chimie moléculaire et biotechnologies de l'E.N.S.C.P.

Les réunions ont lieu à 16 h (Amphithéâtre B, E.N.S.C.P.), 11, rue Pierre et Marie Curie à Paris.

- **Judi 8 novembre 1984**, Dr J. D'Angelo (E.S.P.C.I.) : *Sélectivité en synthèse organique.*

### 4 bis. Cycle de Séminaires de chimie minérale d'Orsay

Les Séminaires ont lieu à l'Université Paris-Sud, Centre d'Orsay, Bâtiment 410, dans la salle de conférences de l'Institut de chimie moléculaire, à 16 h 30.

- **Mercredi 7 novembre**, Dr F. Vigneron (C.E.N. Saclay) : *Étude des structures magnétiques par diffraction des neutrons ; exemple des composés intermétalliques R Be<sub>1,3</sub> (R = terre rare).*
- **Mercredi 21 novembre**, Dr F. Babonneaux (Université P. et P. Curie, Paris) : *Dynamique du transfert électronique dans les composés à valence mixte.*
- **Mercredi 5 décembre**, J.F. Lepage (Directeur coordinateur de projets, I. F. P. Rueil-Malmaison) : *Catalyse et catalyseurs industriels : le présent et le futur.*

## 5. Symposium européen sur la protection des sols

Le Bureau Européen pour l'Environnement (B.E.E.) organise un symposium européen, du 12 au 14 novembre 1984, sur la protection des sols (agriculture et pollution des sols par les déchets toxiques et dangereux).

Renseignements : B.E.E., 29, rue Vautier, 1040 Bruxelles, Belgique.

## 6. Assemblages et corrosions, prévention et remèdes

Ces Journées d'étude sont organisées à Paris, les 27 et 28 novembre 1984, par l'Association des Ingénieurs en Anticorrosion (A.I.A.C.) en liaison avec le CATED, le CETIM, le GAMI, le SNRTMS et dans le cadre du Comité Français de Liaison de l'Anticorrosion. Elles sont placées sous le haut patronage de l'Agence Française pour la Maîtrise de l'Énergie.

Renseignements : A.I.A.C. S/ct M. Alphandary, 95, rue de Passy, 75016 Paris.

## 7. Symposium international d'écotoxicologie

Le Ministère de l'Environnement, la Société d'écotoxicologie fondamentale et appliquée (SEFA), la Commission des Communautés européennes, l'Académie internationale de sécurité de l'environnement (I.A.E.S.) et la Société internationale d'écotoxicologie et de sécurité de l'environnement (SECO TOX) organisent un symposium international sur l'écotoxicologie terrestre, aux Arcs 1 800 (Savoie), du 12 au 14 décembre 1984. Ce symposium a pour objet de faire le point sur les méthodes d'évaluation des risques présentés par les produits chimiques, leurs performances et leurs interprétations, dans un domaine relativement moins exploré que celui des eaux douces et marines. Des conférences permettront la présentation de l'état de l'art dans les différents domaines du devenir dans les sols et des effets sur la microflore, la flore et la faune. Au cours de la Table ronde de clôture du symposium, la synthèse des conférences et communications présentées sera faite et les résultats discutés.

Le programme détaillé, contenant le bulletin d'inscription au symposium, est disponible auprès de : M. Selim, Ministère de l'Environnement, Direction de la prévention des Pollutions, Mission du Contrôle des Produits, 14, Bd du Général Leclerc, 92524 Neuilly sur Seine Cedex, Tél. : 758.12.12 (poste 20.71).

## Conférences IUPAC

1985

### Polymer Analysis

February 11-14. Polymer 85: Characterization and Analysis of Polymers. Melbourne, Australia.  
(Dr. J. H. O'Donnell, Polymer & Radiation Group, Department of Chemistry, University of Queensland, Brisbane 4067, Australia.)

### Analytical Chemistry

April 15-19. 2nd International Symposium on Analytical Chemistry in the Exploration, Mining and Processing of Materials. Pretoria, RSA.  
(Dr. A. Strasheim, Department of Chemistry, University of Pretoria, Pretoria 0002, Republic of South Africa.)

### Noncrystalline Order in Polymers

May 27-30. International Symposium on Noncrystalline Order in Polymers. Naples, Italy.  
(Prof. P. Corradini, Dipartimento di Napoli, Università di Napoli, Via Mezzocannone 4, I-80134 Napoli, Italy).

### Bioorganic Chemistry

June. 1st International Symposium on Bioorganic Chemistry. New York City, NY, USA.  
(Prof. R. Breslow, Department of Chemistry, Columbia University, New York, NY 10027, USA.)

### Surface and colloid Science

June 24-28. 5th International Conference on Surface and Colloid Science. Potsdam, NY, USA.  
(Prof. E. Matijević, Institute of Colloid and Surface Science, Clarkson University, Potsdam, NY 13676, USA.)

### Plasma Chemistry

July 1-5. 7th International Symposium on Plasma Chemistry. Eindhoven, Netherlands.  
(Prof. D. C. Schram, Department of Physics, Technische Hogeschool Eindhoven, P.O. Box 513, NL-5600 MB Eindhoven, Netherlands.)

### Polymer Composites

July 8-11. 28th Microsymposium on Macromolecules: Polymer Composites. Prague, Czechoslovakia.  
(Dr. P. Cefelin, Scientific Secretary, PMM Secretariat, Institute of Macromolecular Chemistry, Czechoslovak Academy of Sciences, 1888 Petriny, Prague 6, Czechoslovakia.)

### Organometallic Chemistry

July 12-15. 3rd International Symposium on Organometallic Chemistry directed toward Organic Synthesis. Kyoto, Japan.  
(Prof. H. Nozaki, Department of Industrial Chemistry, Kyoto University (Kogaku-Bu), Yoshida, Kyoto, 606 Japan.)

### Aromatic Compounds

July 15-19. 5th International Symposium on Novel Aromatic Compounds. St. Andrews, UK.  
(Dr. P. J. Garratt, Department of Chemistry, University College London, 20 Gordon Street, London WC1H 0AJ, UK.)

### Interactions in Solution

July 15-19. 7th International Symposium on Solute-Solute-Solvent Interactions. Reading, UK.  
(Dr. A. D. Pethybridge, Department of Chemistry, The University of Reading, Whiteknights, Reading, Berkshire, RG7 2AD, UK.)

### Myxotoxins and Phycotoxins

July 22-25. 6th International Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins. Pretoria, RSA.

(Dr. P. S. Steyn, National Chemical Research Laboratory, Council for Scientific and Industrial Research, POB 395, Pretoria 0001, Republic of South Africa).

### Cationic Polymerization

August 12-15. 7th International Symposium on Cationic Polymerization and related Processes. Jena, GDR.

(Prof. G. Heublein, Sektion Chemie, Friedrich-Schiller-Universität, DDR-6900 Jena, German Democratic Republic.)

### Macromolecules

August 18-23. 30th International Symposium on Macromolecules. The Hague, Netherlands.

(Dr. J. A. M. Smit, Gorlaeus Laboratories, University of Leiden, Department of Chemistry, P.O. Box 9502, NL-2300 RA Leiden, Netherlands.)

### Thermal Analysis

August 19-23. 8th International Conference on Thermal Analysis. Bratislava, Czechoslovakia.

(Dr. P. K. Gallagher, Rm 6D-311 Bell Laboratories, Murray Hill, New Jersey 07974, USA.)

### Chemical Education

August 23-28. 8th International Conference on Chemical Education: Widening the Scope of Chemistry. Tokyo, Japan.

(Prof. J. T. Shimozawa, Secretary General of 8-ICCE, c/o The Chemical Society of Japan, 1-5 Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101, Japan.)

### Mass Spectrometry

September 8-13. 10th International Symposium on Mass Spectrometry. Swansea, UK.

(Prof. J. H. Beynon, Royal Society Research Unit, University College of Swansea, Swansea SA2 8PP, UK.)

### IUPAC Congress

September 9-13. 30th International Congress of Pure and Applied Chemistry. Manchester, UK.

(The Royal Society of Chemistry, Burlington House, London, W1V 0BN, UK.)

### Chemical Resources of the Ocean

September 22-28. Chemical Resources of the Global Oceans — CHEMRAWN IV. Massachusetts, USA.

(J. R. Moore, Director, Marine Science Institute, University of Texas, Austin, TX 78712, USA.)

## 1986

### Pesticide Chemistry

August 10-17. 6th International Pesticide Chemistry Congress. Ottawa, Canada.

(Dr. H. V. Morley, London Research Station, Agriculture Canada, University Sub-Post Office, London, Ontario, Canada.)

### Natural Product

August 17-23. 15th International Symposium on the Chemistry of Natural Products. The Hague, Netherlands.

(Prof. U. K. Pandit, Laboratorium voor Organische Scheikunde, Universiteit van Amsterdam, Nieuwe Achtergracht 129, NL-1018 WS Amsterdam, Netherlands.)

### Physical organic Chemistry

August 24-29. 8th IUPAC Conference on Physical Organic Chemistry. Tokyo, Japan.

(Prof. M. Oki, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Tokyo, Tokyo 113, Japan.)

## 8. Pittsburgh Conference 1985

La 36<sup>e</sup> Conférence et exposition de chimie analytique et de spectroscopie appliquée se tiendra, du 25 février au 1<sup>er</sup> mars 1985, à la Nouvelle Orléans (USA).

Pour tous renseignements: Shady Side Academy, 423 Fox Chapel Road, Pittsburgh, PA 15238 (USA).

## 9. Journées européennes des composites

Ces Journées se tiendront les 20 et 21 mars 1985, au Palais des Congrès de Paris.

Pour tous renseignements: C.D.V.T.P.R., 65, rue de Prony. F 75854 Paris Cedex 17.

## 10. SITS 85

Le 10<sup>e</sup> Salon international « Traitements de surfaces et finition industrielle » se déroulera à Paris, du 16 au 20 avril 1985, au CNIT (Paris La Défense).

Pour tout renseignement: SEPIC/SITS, 17, rue d'Uzès, 75002 Paris. Tél.: 233.88.77.

## 11. Colloque « Avenir des plastiques et caoutchoucs dans les transports »

Ce colloque international qui se tiendra à Paris, du 17 au 19 avril 1985, sera l'occasion de faire le point sur les perspectives importantes de développement de l'utilisation des plastiques et des caoutchoucs dans un domaine qui représente l'un de leurs principaux secteurs d'emploi.

Les conférences seront complétées par une présentation permanente de communications techniques par affichage. Une exposition se tiendra pendant toute la durée du colloque.

Le programme détaillé et le bulletin d'inscription seront disponibles, dès le mois d'octobre, à la SEPIC-APCT (17, rue d'Uzès, 75002 Paris. Tél. (1) 233-88-77.

## 12. GECOM XIII

Le Groupe d'étude en chimie organométallique (GECOM XIII) aura lieu du 22 au 26 avril 1985 en Alsace, à l'Abbaye du Mont Sainte-Odile, 67530 Ottrott (Bas-Rhin).

Les GECOM sont destinés à toutes les catégories de chercheurs (y compris les plus jeunes), qui exercent leur activité de recherche dans la *chimie moléculaire organométallique* au sens large du terme. Ils leurs permettent d'échanger leurs idées, dans une atmosphère détendue, sur divers problèmes scientifiques d'actualité, de nouer des relations fécondes et de confronter leurs résultats à ceux de grands spécialistes internationaux invités pour la circonstance.

En particulier, les GECOM abordent les nouveaux aspects de la chimie organométallique, son utilisation pour la synthèse organique ou l'accès aux précurseurs organométalliques de matériaux composites, pour la catalyse et son apport dans l'industrie chimique et pharmaceutique. Pour faciliter une répartition géographique et thématique, il est demandé de joindre aux demandes de participation un bref aperçu des activités et centres d'intérêt ainsi que le thème de l'exposé oral éventuel (20 mn, discussion comprise) sur un travail non encore publié, une mise au point originale ou un problème en cours d'étude. L'exposé n'est bien évidemment pas obligatoire.

Les demandes de participation doivent être adressées dès maintenant et *avant le 31 janvier 1985*, à M. Michel Pfeffer (Secrétaire du Comité d'organisation), Laboratoire de chimie de coordination, 4, rue Blaise Pascal, 67070 Strasbourg Cedex.

### 13. ECPA 85 : emballage et conservation des produits alimentaires

L'ADRIAC (Association pour le Développement de la Recherche dans les Industries Agro-alimentaires et de Conditionnement) de Champagne-Ardenne et l'Université de Reims organisent, en collaboration avec l'Université de Dijon et la société Rhône-Poulenc Films, le 1<sup>er</sup> Symposium international sur ce thème qui se tiendra, du **20 au 23 mai 1985**, à la Faculté des sciences exactes et naturelles de l'Université de Reims, au Moulin de la Housse. L'orientation donnée à ce congrès tend à concilier une approche scientifique du problème de l'emballage, avec les problèmes quotidiens rencontrés par les industriels. Langues officielles : français et anglais, avec traduction simultanée.

Renseignements : ADRIAC/ECPA 85, BP 347, 51062 Reims.

### 14. GESA XV

La réunion du Groupe d'Etude Structure-Activité se tiendra du **mardi 21 mai au samedi 25 mai 1985**, à l'Hôtel de Bourgogne, à Beaune (Côte d'Or).

Les thèmes retenus sont :

- *Le vieillissement : pathologies dégénératives, rôle de l'oxygène, approches thérapeutiques;*
- *Le génie génétique et ses perspectives thérapeutiques.*

Des communications par affiches (une trentaine) pourront être présentées sur l'un des deux thèmes retenus et sur le thème structure-activité.

La date limite de demande d'inscription et d'envoi des résumés des communications est fixée au **15 janvier 1985**. Les demandes devront être adressées à : M. le Pr. François Le Goffic, C.N.R.S.-CERCOA, BP 28, 94320 Thiais. Tél. : (1) 687-33-55 (poste 317); télex 203855 F.

Les participants retenus par le Conseil de GESA XV recevront les renseignements complets concernant la réunion.

### 15. Bio-Expo 85

Le premier salon professionnel exclusivement consacré aux biotechnologies appliquées à la recherche, l'industrie et l'agriculture se tiendra, du **4 au 8 juin 1985**, à Paris (Parc des expositions de la Porte de Versailles).

Pour toutes informations : « Bio-Expo 85 », Société SEPEL, 8, rue de la Michodière, 75002 Paris, Tél. : (1) 742.92.56.

### 16. Symposium international sur le chlore

Ce Symposium, organisé par le Groupe « Technologie électrochimique » de la Society of Chemical Industry, en coopération avec le Chlorine Institute et le Groupe « Faraday » de la Royal Society of Chemistry, se tiendra à Londres, du **5 au 7 juin 1985**. Il a pour thème : *Impact des récents progrès.*

Renseignements : Mr K. Wall, Chlorine Works, The Associated Octel Co. Ltd., P.O. Box 17, Oil Sites Road, Ellesmere Port, South Wirral L 65 4 HF, Grande-Bretagne.

### 17. IKT 85

La conférence internationale du caoutchouc IKT 85 se tiendra, à Stuttgart, du **24 au 25 juin 1985**. Neuf symposiums sont au programme ainsi qu'une Table ronde sur la recherche et la promotion de la recherche dans l'industrie du caoutchouc.

Renseignements : Deutsche Kautschuk-Gesellschaft e.v., Postfach 90 10 60, D-6000 Frankfurt am main 90.

### 18. Chimie pour la protection de l'environnement

La 5<sup>e</sup> Conférence internationale sur ce thème, se déroulera du **10 au 13 septembre 1985**, à Louvain (Belgique).

Les résumés des communications doivent être envoyés au Comité d'organisation, avant le **31 octobre 1984**.

Pour tous renseignements, s'adresser au Secrétariat : 5th Int. Conference Chemistry for Protection of the Environment, c/o K.VIV Jan van Rijswijcklaan 58, B-2018, Anvers, Belgique.

### 19. Conférence internationale sur la science du charbon

Cette conférence internationale, organisée par les pays membres de l'Agence Internationale de l'Énergie, se tiendra à Sydney, en Australie, du **28 octobre au 1<sup>er</sup> novembre 1985**. Au programme : structure et caractérisation du charbon, réactions de base, combustion et gazéification du charbon, pyrolyse, liquéfaction, stockage et transports.

Renseignements : Secretariat, 1985 International Conference on Coal Science, P.O. Box 1441, G.P.O., Sydney, N.S.W. 2001, Australie.

### 20. Publications Rhône-Poulenc

- **Les intermédiaires organiques, en édition de poche.**

Rhône-Poulenc publie une seconde édition franco-anglaise de son catalogue « Les intermédiaires organiques ».

Ce document rassemble les intermédiaires organiques produits par Rhône-Poulenc selon une double classification, alphabétique et par familles chimiques.

Il est disponible sur demande auprès de Rhône-Poulenc Spécialités Chimiques, RP/SC/Publicité, Les Miroirs, B.P. 29, 92097 Paris La Défense.

- **Les Terres rares : deuxième volume de la collection.**

« The Rhône-Poulenc rare Earths reminder », tel est le titre d'un deuxième catalogue, également édité en format de poche. En une soixantaine de pages, ce document précise un ensemble de constantes physico-chimiques des éléments et des composés de Terres rares. Rappelons que les Terres rares sont des produits de haute pureté pour les industries de pointe (électronique, magnétisme, optique...).

Ce document est disponible sur demande auprès de M. Petrus, Rhône-Poulenc Spécialités Chimiques, RP/SC/Terres rares, Les Miroirs, B.P. 29, 92097 Paris La Défense.

## Réactions chimiques & Produits dangereux

### • Note n° 6. Isolants thermiques en laboratoire : amiante et produits de remplacement \*

Note proposée par M. H. Pezerat \* et Ph. Grenouillet \*\*

L'amiante est utilisé depuis très longtemps dans les laboratoires de physique et de chimie en raison de ses bonnes qualités d'isolant thermique. Ses usages sont multiples; citons par exemple : gant, moufle, couverture anti-feu, en vrac et en plaque isolante pour les fours, en cordon (y compris pour la garniture de pinces à ballon), monté sur toile métallique pour les trépieds des becs de chauffage, un peu partout sur la table de travail des verriers. L'amiante fait encore partie des matériaux utilisés par beaucoup de laboratoires français alors que dans nombre de laboratoires étrangers on en a proscrit l'usage.

\*  
\*\*

L'amiante généralement employé dans les laboratoires est du chrysotile. C'est un phyllosilicate de magnésium (une serpentine) dont le feuillet présente la particularité de s'enrouler sur lui-même, lors de la genèse du minéral, pour donner des fibrilles élémentaires d'environ 25 nm de diamètre, plus ou moins longues, qui sont assemblées, parallèlement les unes aux autres, formant ainsi des fibres visibles à l'oeil qui peuvent avoir des longueurs de l'ordre du centimètre. Les fibres de chrysotile, très souples, se prêtent bien au travail textile, d'où des utilisations possibles très variées, compte tenu de la résistance à la traction et de la résistance au feu de ce matériau.

### Risques liés à la manipulation de l'amiante : généralités

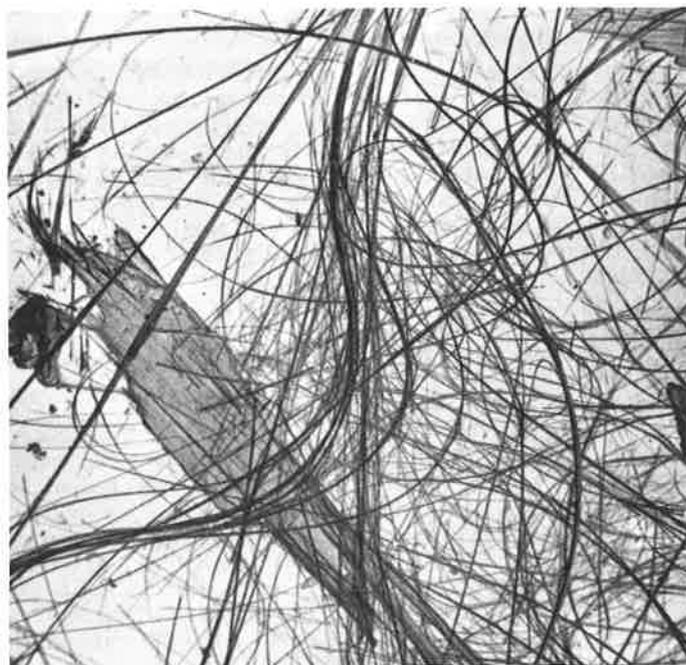
L'exposition à l'amiante, essentiellement par inhalation, peut entraîner deux types de pathologies : des fibroses et des cancers.

Les fibroses, au niveau pulmonaire (asbestose), impliquent de longues expositions à des empoussièrément élevés. On ne les rencontrera donc jamais comme résultant d'une exposition aux

\* Note n° 5 : *L'actualité chimique* de mars 1984, page 67.

\* H. Pezerat, *Laboratoire de chimie des solides, ER 133, CNRS, Université P. et M. Curie, Paris.*

\*\* P. Grenouillet, *Ingénieur de sécurité de la IV<sup>e</sup> circonscription du CNRS, Gif-sur-Yvette.*



Fibres d'amosite (variété d'amiante) vues en microscopie électronique.

200  $\mu$ m

1 micron = 1 millième de millimètre

faibles doses provenant, par exemple, de la manipulation de matériel dans un laboratoire.

Les fibroses pleurales, ou plaques pleurales, sont des indicateurs d'exposition à des doses moyennes à faibles. On les rencontre, par exemple, en grand nombre, dans des populations paysannes vivant dans des zones géographiques où les roches affleurantes et les sols contiennent une certaine proportion de serpentine donc de chrysotile.

Les cancers représentent le principal risque entraîné par des expositions à l'amiante : cancers broncho-pulmonaires, les plus nombreux, mésothéliomes ou cancers de la plèvre, du péritoine et du péricarde qui peuvent être considérés comme des cancers spécifiques aux fibres minérales, et enfin léger excès probable de cancers gastro-intestinaux et de cancers du larynx.

Les cancers broncho-pulmonaires sont très sensibles aux effets de synergie entre amiante et divers cancérigènes chimiques comme les hydrocarbures polycycliques aromatiques, les nitrosamines, ou tout simplement la fumée de cigarette.

Une enquête, réalisée aux USA, (Hammond, 1979) concernait 12 051 travailleurs exposés à l'amiante, suivis de 1967 à 1976, avec une exposition remontant au moins à 20 ans. Les taux de décès par cancer broncho-pulmonaires (pour 100 000 hommes-années, standardisés pour l'âge) étaient les suivants :

- hommes sans exposition à l'amiante et sans tabagisme : 11,3
- hommes avec exposition à l'amiante et sans tabagisme : 58,4
- hommes sans exposition à l'amiante et avec tabagisme : 122,6
- hommes avec exposition à l'amiante et avec tabagisme : 601,6

Soit un facteur de 10 si l'on s'intéresse au seul rôle du tabac sans amiante; mais des facteurs 5 introduits par l'amiante aussi bien dans le groupe des non-fumeurs que dans le groupe des fumeurs. Les effets amiante et fumée de cigarette sont donc des effets multiplicatifs. Ce type de synergie a toute chance d'être rencontré entre amiante et divers produits manipulés dans les laboratoires de chimie.

Les mésothéliomes étaient et restent des cancers extrêmement rares (avec une fréquence de l'ordre de 1 à 4 cas par million d'habitants). On estime qu'environ 80 % des cas peuvent être reliés à une exposition à l'amiante, soit en milieu professionnel, soit dans un type particulier d'environnement, par exemple dans les familles d'ouvriers de l'amiante ou dans le voisinage de mines ou d'usines d'amiante. Les temps écoulés entre la première exposition et le diagnostic sont en moyenne de 35 à 40 ans, alors que pour les cancers broncho-pulmonaires ces temps de latence sont de l'ordre de 20 ans. Les mésothéliomes sont des cancers très graves dont l'issue fatale survient dans des délais de 1 à 2 ans.

Aucun effet de synergie n'a été mis en évidence pour les mésothéliomes.

En Grande-Bretagne, où la circulation de l'information au sein du milieu médical est meilleure qu'en France, on admet actuellement qu'il y a 500 à 600 nouveaux cas de mésothéliomes par an. Le nombre de cas de cancers broncho-pulmonaires dus à l'amiante est, par ailleurs, considéré comme étant environ trois fois le nombre de mésothéliomes, d'où pour la Grande-Bretagne 2 000 à 2 400 cas de cancers annuels dus à l'amiante. Compte tenu des différences mineures de diffusion du matériau en cause dans les deux pays, on peut, sans se tromper, avancer un minimum de 1 000 cas annuels de cancers dus à l'amiante pour la France.

Actuellement on considère que le nombre de nouveaux cas annuels, en France, est compris entre 50 et 100\*. Certains concernent des personnes à exposition relativement faible comme des verriers.

## Mécanismes probables impliqués dans la cancérogénèse

Les amiantes sont des cancérigènes solides de type « épigénétique », c'est-à-dire n'agissant pas directement sur l'ADN, du noyau des cellules.

Leur mécanisme d'action est donc plus complexe que celui que l'on sait maintenant décrire pour des composés organiques, mutagènes

\* Estimation supérieure au nombre collecté dans le « registre français des mésothéliomes », celui-ci n'étant pas à même d'enregistrer tous les cas.

et « génotoxiques » dont la plupart sont doués de propriétés électrophiles.

Actuellement, diverses hypothèses sont en cours de vérification pour justifier l'intervention de ces minéraux dans des processus d'initiation, de promotion, et également dans des processus de potentialisation de l'action cancérogène de composés organiques comme les hydrocarbures polycycliques aromatiques.

Une des hypothèses repose sur les propriétés de surface de ces matériaux, propriétés de donneur d'électrons, à partir de sites actifs, réducteurs et basiques. La densité de sites est de l'ordre de celle rencontrée sur des catalyseurs classiques. On montre que ces matériaux peuvent s'intégrer en milieu biphasique, dans des chaînes de transfert d'électrons, et jouer un rôle catalytique rédox avec production intermédiaire de radicaux, y compris de radicaux oxygénés (anion-superoxyde...) qui peuvent être impliqués dans des processus d'initiation ou de promotion.

Par ailleurs de très fortes propriétés d'adsorption ont été mises en évidence vis-à-vis de toutes les molécules à caractère électrophile ou présentant un certain moment dipolaire permanent ou induit. Ces propriétés conduisent, par exemple, à la formation très aisée de couches bidimensionnelles condensées d'hydrocarbures polycycliques aromatiques en surface des amiantes, et elles interviennent sans doute dans les phénomènes de synergie et dans les phénomènes de transport, en milieu pulmonaire, de molécules organiques adsorbées.

Les dimensions des fibres jouent un rôle en cancérogénèse, tout d'abord parce que ne peuvent pénétrer, en milieu pulmonaire, que des fibres fines, ensuite parce que la réactivité du matériau solide est fonction de sa surface.

Enfin, il a été montré que la morphologie des fibres est un paramètre important. Les fibres sont d'autant plus actives en cancérogénèse qu'elles sont plus longues et que leur diamètre est plus faible, c'est-à-dire que leur activité varie comme le rapport entre la surface latérale et la surface des extrémités. On peut montrer que ce paramètre est effectivement un paramètre de réactivité de surface, la nature des sites actifs étant différente sur ces deux types de surface.

## Réglementation relative à l'utilisation de l'amiante

On trouvera en annexe (1) les références des textes réglementaires cités ici.

### Information du personnel

L'article 9 du décret du 17 août 1977 impose à l'employeur d'informer par écrit et oralement les personnels exposés.

L'instruction du 8 mars 1979 fait obligation au médecin du travail d'informer les personnels dont il assure la surveillance médicale.

### Surveillance médicale des personnels

Une surveillance médicale spéciale est prévue pour les personnels exposés aux poussières d'amiante (arrêté du 11 juillet 1977).

Le tableau 30 des maladies professionnelles est consacré aux affections provoquées par les poussières d'amiante.

### Obligations générales

On retiendra en outre des textes de portée plus générale ou technique qui doivent être pris en compte notamment dans les ateliers.

Les articles R 232-12 et R 232-14 du Code du travail font obligations de prévoir des systèmes de captation des poussières et produits toxiques et de mettre à la disposition des personnels une protection individuelle lorsque les protections collectives sont impossibles.

### Restriction d'emploi

L'article R 234-20 fait interdiction, d'occuper des travailleurs de moins de 18 ans aux travaux de cardage, filature et tissage de l'amiante.

Le décret du 17 août 1977 prévoit des restrictions en fonction des conditions techniques de travail.

## Risques en laboratoire et produits de remplacement

Les risques en laboratoire sont fonction du degré d'empoussièrément, donc non seulement de la quantité d'amiante manipulée mais de la façon dont on l'utilise.

Ces risques ne sont évidemment pas chiffrables. Dans la mesure où l'on admet qu'il n'y a pas de valeur seuil pour les cancérrogènes, il est plus prudent de les éliminer quand il existe des produits de remplacement qui présentent des risques nuls ou nettement plus faibles, ce qui est le cas pour l'amiante dans les usages de laboratoire.

Dans le choix des matériaux de remplacement, il convient d'apprécier au mieux le besoin d'isolation thermique et la nécessité, de résistance aux hautes températures. Ainsi, des matériaux courants peu coûteux et sans risque peuvent dans bien des cas remplacer l'amiante encore utilisée comme isolant thermique pour des températures relativement faibles. Il est à noter que si l'amiante possède une grande résistance aux hautes températures, elle n'est pas un bon isolant thermique.

A titre d'exemple les matériaux ci-dessous peuvent être utilisés comme isolant thermique pour les intervalles de température suivants.

Gamme de température d'utilisation	Produit de remplacement
— 40 à + 50 °C	Mousse de polystyrène
— 40 à + 110 °C	Mousse flexible de polyuréthane
— 200 à + 110 °C	Mousse rigide de polyuréthane
— 250 à + 130 °C	Liège
0 à + 100 °C	Fibre de lin
— 260 à + 430 °C	Mousse de verre
— 200 à + 400 °C	Fibre textile (polyamides aromatiques)
0 à + 750 °C	Fibre de céramique
0 à + 650 °C	Silicate de calcium
0 à + 1 260 °C	Silicate d'aluminium
— 200 à + 1 200 °C	Vermiculite
— 200 à + 1 000 °C	Perlite

Par ailleurs l'INRS vient de publier (juin 1984) une note concernant les écrans de protection contre le rayonnement thermique bilan des essais, critères de choix.

Pour les températures élevées la plupart des matériaux de remplacement, disponibles sur le marché, sont à base de fibres de verre ou de fibres de céramique, en silice, silice-alumine ou alumine. Si les expérimentations animales, dans lesquelles des fibres de verre ou d'alumine très fines ont été injectées ou introduites directement dans la plèvre ou le péritoine des animaux, ont révélé qu'il était possible d'obtenir ainsi des taux de mésothéliomes non négligeables, il n'en reste pas moins qu'aucune enquête épidémiologique n'a pu encore révéler le moindre excès de ces tumeurs dans des populations humaines exposées aux fibres de verre.

Cette différence est sans doute justifiée, d'une part, par le fait que les fibres utilisées dans ces expériences sont plus fines que celles disponibles commercialement, d'autre part, par le fait que la densité de sites donneurs d'électrons sur ces fibres est bien plus faible que celle rencontrée sur les fibres d'amiante. Enfin, compte tenu de leur taille et surtout de leur diamètre, de l'ordre de 5 µm, ces fibres de verre ou d'alumine commerciales ne peuvent être inhalées profondément et migrer rapidement vers les plèvres ou le péritoine.

Les fibres de verre ne sont pas cependant des matériaux totalement inoffensifs. Elles provoquent, dans les populations ouvrières fortement exposées, des irritations des muqueuses et des laryngites; et elles sont même suspectées de favoriser, par irritation locale, l'apparition de cancers du larynx.

Aux niveaux d'empoussièrément rencontrés dans les laboratoires, ces risques sont cependant considérablement plus faibles que ceux dus aux fibres d'amiante.

Il existe maintenant sur le marché de nombreux matériaux sous des formes variées qui permettent de remplacer l'amiante.

On trouvera en annexe une liste non exhaustive de fournisseurs de produits isolants thermiques ou de matériaux réfractaires avec la nature des matériaux et leur présentation. Il est prudent d'exiger une teneur très faible en fibres de diamètre inférieur à 5 nanomètres.

## Bibliographie

- I. J. Selikoff et D. H. K. Lee, « Asbestos and disease », Academic Press, 1978.
- J. Bignon et P. Ruffie, « Le mésothéliome malin, ses relations avec la pollution par l'amiante », *Pollution atmosphérique*, 1977, 76, 367, 371.
- J. C. Limasset, « Pouvoir cancérigène des amiantes et des matériaux fibreux »; Note INRS n° 1036-85-76.
- « Pathologie de l'amiante », Symposium Rouen 1975. *Revue française des maladies respiratoires*, 1976, 4, sup. 2.
- « Biological effects of Asbestos », IARC scient. publ. n° 8, 1973.
- « Biological effects of mineral fibres », IARC scient. publ. n° 30, 1980.
- « La pollution par l'amiante », *La Recherche*, mai 1978.

## Annexe 1

### Textes réglementaires

- Art. R 232-12 et R 232-14, Livre II, Titre III, Chapitre II. Sous section 6 du Code du Travail.
- Arrêté du 11 juillet 1977 (JO, 24 juillet 1977) fixant la liste des travaux nécessitant une surveillance médicale spéciale.
- Décret 77-949 du 17 août 1977 (JO, 20 août 1977) relatif aux mesures particulières d'hygiène applicables dans les établissements où le personnel est exposé à l'action des poussières d'amiante.
- Arrêté du 25 août 1977 (JO, 18 septembre 1977) modifié par

arrêté du 23 octobre 1978 (JO, NC, 11 novembre 1978) relatif au contrôle de l'empoussièrément dans les établissements ou le personnel est exposé à l'action des poussières d'amiante.

● Arrêté du 8 mars 1979 (JO, 21 mars 1979) donnant les instructions techniques que doivent respecter les médecins du travail assurant la surveillance médicale des salariés exposés à l'inhalation de poussières d'amiante.

● Tableau 30 des maladies professionnelles; Décret 76-34 du 5 janvier 1976 (JO, 17 avril 1976) et circulaire n° 155 du 30 janvier 1976.

## Annexe II

### Liste non exhaustive de fournisseurs de produits résistant à des températures élevées (autres que l'amiante).

- JOINS - MANVILLE DE FRANCE S.A., 9-11, rue du Colonel de Rochebrune, 92505 Rueil-Malmaison.  
Production : fibres silico-alumineuses « Cerafiber », fibres et feutres de silice, alumine et oxyde de chrome « Fiberchrome », garniture tissus, rubans, cordonnets, gaines tressées.
- LE CARBONE-LORRAINE, Boîte postale 31, 37 à 41, rue Jean-Jaurès, 92230 Gennevilliers. Tél. (1) 799-98-41.  
Production : fibres, fils, tresses, rubans, feutres et tissus de carbone et de graphite.
- CHAVANOZ S.A., 38230 Chavanoz. Tél. (7) 832-44-44.  
Production : fils de verre.
- STEVENS-GENIN, 3, avenue Condorse, 69608 Villeurbanne Cedex. Tél. (7) 893-45-61.  
Bureau de Paris : 19, rue Auber, 75009 Paris. Tél. (1) 742-74-75.  
Production : tissus de verre et de silice.
- SILISOL, 8, rue Bossuet, 42100 Saint-Étienne. Tél. (77) 57-02-27.  
Production : câble électrique et gaine isolante en tissus de verre et de quartz.
- BROCHIER : Usine : 33, avenue F. Roosevelt, 69150 Decines. Tél. (7) 849-81-61. Services commerciaux : 14, rue Belfroy, 92200 Neuilly-sur-Seine. Tél. (1) 747-83-01.  
Production : tissus de quartz, silice, carbone.
- COMASEC, 10, rue Montcalm, 75880 Paris Cedex 08. Tél. 257-13-40.  
Production : gants comacier superaramide (400 °C).
- SPI KAGER, 49, rue du Maire G. Rupp, Steinseltz, BP 83, 67160 Wissembourg. Tél. (88) 94-94-17.  
Production : fibre céramique - cordon, papier, laine, mousse adhésifs, plaques, céramique moulable.
- RUA Instruments, Parc Industriel Nord, Bât. 4, BP 14, 77201 Torcy Cedex 02. Tél. (6) 005-68-53.  
Production : gants résistant aux solvants, acides, bases et isolant jusqu'à + 250 °C (la fibre résiste à 800 °C).

## Bandelettes indicatrices

### pour la mesure du pH dans toutes les solutions aqueuses



- Bonne lisibilité par contraste entre les zones réactives
  - Teintes bien contrastées entre les différents pH
  - Bonne stabilité à la lumière
  - Possibilité de mesure du pH même dans les liquides colorés ou troubles: il suffit de rincer ensuite brièvement les bandelettes avec de l'eau
  - Colorants ne déteignant pas.
- Les bandelettes indicatrices sont proposées pour divers domaines de pH avec différentes graduations.
- Demandez notre prospectus.

**Réactifs**

**MERCK**

Laboratoires Merck-Clévenot, Dépt. Réactifs  
B. P. 8, 94130 Nogent-sur-Marne, Tél. (01) 876.11.50

## Déchets toxiques : analyse des problèmes et propositions par une Commission du Sénat

L'affaire des 41 fûts de Seveso, qui secoua la France au printemps 1983, a eu le mérite de mobiliser l'attention des Pouvoirs Publics sur la gestion et l'élimination des déchets industriels toxiques.

Au cours de sa séance du 20 décembre 1983, le Sénat décidait la création « d'une Commission de contrôle des services publics chargés d'assurer la mise en œuvre des dispositions régissant le traitement, le transport, l'importation et le stockage des déchets industriels toxiques et de veiller à l'application de celles-ci ».

Cette Commission, présidée par M. E. Dailly, a remis ses conclusions, en réaffirmant son accord avec le principe suivant : « le pollueur doit être le payeur », ce qui signifie que le coût d'élimination des déchets auxquels la production d'un bien donne naissance doit être inclus dans le coût global de production de ce bien. Aux yeux de la Commission, cela implique tout à la fois :

- une prise en compte de la gestion des déchets et de leur élimination,
- une fixation du prix de vente du bien, en fonction de toutes les composantes du coût de production,
- enfin, une pression réglementaire suffisante.

C'est ce qui a conduit la Commission de contrôle à examiner la législation existante en matière de déchets. Si la loi du 15 juillet 1975, relative à l'élimination des déchets et à la récupération des déchets et des matériaux, apparaît encore aujourd'hui adoptée aux problèmes que posent les déchets industriels toxiques ou dangereux ; en revanche, son application est beaucoup plus contestable, en particulier un ensemble de décrets ne sont toujours pas parus, relatifs à l'agrément des centres de traitement, à la mise en place de tous les éléments du réseau d'élimination et à la responsabilité-solidarité du producteur.

Les propositions de la Commission reposent sur plusieurs points :

### La définition du produit toxique

1. Une nomenclature « unique » doit être rendue obligatoire et tout déchet désigné par l'association de deux informations :

- d'une part, la catégorie à laquelle il

appartient (en fonction de son état physique, de sa famille chimique...);

- d'autre part, son origine, c'est-à-dire l'activité qui a donné naissance au déchet.

2. Les Pouvoirs Publics devraient délivrer un agrément aux laboratoires qui sont les mieux équipés pour procéder à la caractérisation des déchets.

3. Un centre de recherches doit être en mesure d'indiquer les filières d'élimination des déchets.

### Le transport de déchets toxiques

Devant l'absence d'une réglementation spécifique en matière de transport de déchets toxiques, la Commission demande instamment que soient reconsidérés le statut et la conception de l'organe administratif de coordination des services chargés du transport des matières dangereuses (à l'heure actuelle, la Commission Interministérielle du transport des matières dangereuses).

De surcroît, il lui semble nécessaire de procéder à une harmonisation des réglementations françaises et internationales du transport des matières dangereuses\*.

### L'élimination des déchets toxiques ou dangereux

Elle peut prendre la forme d'une mise en décharge contrôlée ou d'un traitement proprement dit :

#### Les possibilités de traitement

Il s'agit, soit de centres individuels, internes à l'entreprise, exploités généralement par le producteur de déchets lui-même, soit de

centres collectifs, qui assurent le traitement de déchets toxiques provenant de diverses entreprises. Les principales catégories de centres collectifs sont les suivantes :

- les unités de valorisation, spécialisées dans la récupération, la régénération ou l'utilisation énergétique des déchets toxiques,
- les centres de traitement des huiles solubles ou des mélanges eau-hydrocarbures,
- les centres de traitement par incinération,
- les centres de traitement par voie physico-chimique.

Dans leur ensemble, les centres de traitement collectifs connaissent des difficultés financières et constituent un secteur économique manifestement fragile.

#### Les différents types de décharges

La circulaire du 22 janvier 1980, relative à la mise en décharge des déchets industriels, a classé les décharges en trois catégories principales :

- Les décharges de classe I sont celles dont le site est naturellement imperméable ou artificiellement rendu tel. Elles reçoivent les déchets industriels toxiques et dangereux. Treize décharges de classe I sont actuellement en activité et reçoivent environ 500 000 tonnes de déchets spéciaux, mais ce réseau est en voie de saturation.

- Les décharges de classe II sont implantées dans un site semi-perméable. Elles ne peuvent recevoir que les déchets industriels banals, assimilables aux ordures ménagères.

- Les décharges de classe III, enfin, correspondent à un site perméable et ne peuvent recevoir que des déchets inertes. Au vu de cette situation, la Commission estime que les déchets toxiques ne doivent être traités que dans les installations pour lesquelles l'exploitant est titulaire d'un agrément de l'administration. De surcroît « il ne sera possible de procéder en France à une élimination correcte des déchets toxiques que dans la mesure où l'industrie de l'élimination s'avérera suffisamment rentable pour attirer des capitaux et des industriels ».

En ce qui concerne les décharges, de l'avis de la Commission, le réseau français de décharges de classe I, susceptibles d'accueil-

\* Le Conseil de la Communauté Européenne vient de définir, début juillet 1984, une nouvelle législation européenne en matière de transport de déchets toxiques. La directive communautaire qui sera applicable au 1<sup>er</sup> octobre 1985 prévoit que l'itinéraire devra obligatoirement être communiqué avant le départ aux autorités des pays de transit et de destination, afin d'éviter que le producteur de déchets ne puisse se dégager de sa responsabilité. L'élimination des déchets sera à la charge et sous la responsabilité du producteur.

lir actuellement des déchets toxiques, est très nettement insuffisant.

Sans doute des progrès considérables ont été accomplis dans la gestion des décharges, grâce à l'assistance de l'ANRED (Agence Nationale pour la Récupération et l'élimination des déchets), mais une crainte demeure à propos de leur devenir, qui ne peut s'apaiser que si les Pouvoirs Publics acceptent de prendre la maîtrise du sol de la décharge.

Enfin, la Commission a observé que notre pays ne disposait actuellement d'aucune décharge où il serait possible d'entreposer des déchets hautement toxiques et que ceux-ci continuent à être expédiés dans les mines de sel d'Allemagne Fédérale.

#### Note

La Commission se doit de reconnaître qu'elle a bénéficié, de la part des services administratifs et notamment du secrétariat

d'Etat à l'environnement, de toute l'ouverture et de toute la collaboration qu'elle pouvait souhaiter. Ses travaux ont en outre été facilités par la publication du rapport du groupe de travail sur l'élimination des déchets industriels, créé à la demande de Mme H. Bouchardeau, Secrétaire d'Etat à l'Environnement et à la Qualité de la Vie, et présidé par M. l'ingénieur général Servant.

M. D.

## De nouvelles substances édulcorantes

Deux chercheurs de la Faculté de Médecine Alexis Carel de Lyon, le Professeur C. Nofre et son assistant J. M. Tinti, viennent de mettre au point de nouvelles substances édulcorantes. Il s'agit de dérivés dipeptidiques N-phénylcarbamoylés et dont le pouvoir sucrant varie entre 10 000 et 55 000 fois celui du sucre (saccharose).

Il convient de rappeler que les édulcorants de synthèse sont des substituts non caloriques du sucre, susceptibles notamment d'être utilisés pour les régimes hypoglycémiques des diabétiques ou hypocaloriques des obèses. Contrairement aux Etats-Unis, la France n'autorise pas encore l'utilisation des édulcorants de synthèse dans les boissons et aliments diététiques. A l'heure actuelle, trois composés se partagent le marché mondial des édulcorants.

- La saccharine : d'arrière-goût amer, elle se présente sous la forme de poudre ou de comprimé. Son pouvoir sucrant est environ 300 fois celui du saccharose.

- Les cyclamates (qui sont des sels de l'acide cyclohexyl sulfamique) : ils sont interdits aux U.S.A. depuis 1969 pour les usages alimentaires. Leur pouvoir sucrant est environ 50 fois celui du saccharose.

- L'aspartame, le plus récent des trois, a un pouvoir sucrant 200 fois supérieur à celui du saccharose. Après dix années de recherches et d'études toxicologiques, la Food and Drug Administration a enfin autorisé son lancement il y a 3 ans. Le produit est commercialisé par la firme Searle et il est vendu en France sous le nom de Canderel. Son inconvénient : c'est un composé cher et peu stable en solution aqueuse, où il s'hydrolyse lentement avec formation d'alcool méthylique et de L-aspartyl-L-phénylalanine qui se cyclise spontanément en un dérivé dicétopipérazinique.

Les nouveaux composés édulcorants ont fait l'objet de négociations avec plusieurs firmes françaises et étrangères, aux premiers rangs desquelles se trouvait la société américaine Searle. Il semble que ce

soit cette dernière qui ait finalement établi un contrat de licence avec les chercheurs français. Les études toxicologiques sont en cours. Le produit devrait être lancé d'ici 5 à 6 ans.

## Rhône-Poulenc : résultats semestriels

Le chiffre d'affaires réalisé par le Groupe Rhône-Poulenc au premier semestre 1984 s'élève à 26 166 millions de F, contre 20 629 millions de F pendant la même période de 1983.

L'autofinancement brut s'élève à 2 041 millions de F, contre 678 millions de F au 30 juin 1983.

Le résultat, après provision pour impôts, montre un bénéfice de 786 millions de F, contre une perte de 79 millions de F en 1983.

Le résultat net atteignait 1,3 GF à fin août ce qui permet d'espérer, si la conjoncture favorable se maintient, que le bénéfice consolidé du Groupe pourrait être voisin de 1,5 GF en 1984, pour un chiffre d'affaires proche de 50 GF dont, il faut le souligner, 70 % seront réalisés hors de France (exportations et productions locales comprises).

## La vente par Du Pont d'une partie des actifs chimiques de Conoco Chemical est effective

C'est le groupe Vista Chemical Investment qui rachète ces actifs pour 500 millions de dollars. Les sites américains concernés sont ceux de Lake Charles (230 000 t/an d'éthylène, paraffines, chlorure de méthyle, alcool, alumine, éthoxylates, CVM et détergents alkylates), Baltimore et Hammond (détergents alkylates), ainsi qu'Aberdeen et Oklahoma City (PVC et compounds).

Vista Chemical reprend des participations de Du Pont à l'étranger (50 % dans Nissan-Nalken, 25 % dans Petroquímica Argentina et 25 % dans Nippon Aluminium Alkyls). Du Pont conserve quelques anciens actifs de Conoco, notamment les 725 000 t/an d'oléfines et d'aromatiques de Chocolate Bayou et le PEhd de Matagorda.

## Thermoplastiques : la rationalisation des productions se poursuit au niveau mondial

### Polyéthylène

Occidental Petroleum vend son unité de production de PEbd de Lake Charles (U.S.A.) à un groupe de Taiwan; cette unité de 150 000 t/an faisait partie des actifs de Cities Service rachetés, en 1982, par OXY. Elle était au repos depuis 2 ans, en raison de la surcapacité sur le marché américain. Elle sera démontée et envoyée à Taiwan où elle fonctionnera pour le compte de Asia Polymer, une filiale de China Gulf Plastics. En Europe, après ICI, Hoechst se désengage du PEbd. La firme allemande exploite 2 unités de 60 000 t/an de PEbd et une unité de 25 000 t/an de copolymères au travers de sa filiale à 100 % Ruhrchemie. Elle a décidé de se retirer du marché et de louer ses unités à Enichem, sur la base d'un contrat à long terme. Enichem, qui possède une capacité de plus de 500 000 t/an de PEbd en Italie, conforte ainsi sa position sur le marché européen. La firme italienne pourra même se développer dans le PEbd linéaire en utilisant le procédé de conversion mis au point par Ruhrchemie. Hoechst continuera cependant à développer son PE haute densité pour lequel la société a une position de leader européen.

### Polypropylène

Gulf se retire du marché du polypropylène. La société est parvenue à un accord avec AMOCO Chemicals pour la vente de son unité de 180 000 t/an située à Cedar

Bayou. Une opération qui devrait recevoir l'approbation des Autorités fédérales. AMOCO possède déjà deux autres usines de polypropylène aux États-Unis et, une fois la transaction effectuée, la firme américaine aura une capacité de production nationale de 450 000 t/an.

Par ailleurs, ARCO a cédé son activité polypropylène à Cosden. L'unité de 213 000 t/an, située à la Porte, est incluse dans la transaction. Cosden Oil and Chemical, filiale d'American Petrofina, devient ainsi l'un des grands du polypropylène aux États-Unis.

### Du Pont met en route une unité d'Hypalon en Irlande du Nord

Une nouvelle unité de fabrication de l'Hypalon, ou polyéthylène chlorosulfoné, vient d'être mise en service en Irlande du Nord sur le site de Maydown Works, près de Londonderry. La nouvelle installation représente un investissement d'environ 480 millions de francs, sa capacité est de 20 000 t/an.

Grâce à sa résistance à la chaleur, à l'ozone, aux radiations, à l'abrasion et aux intempéries, ainsi qu'à la stabilité exceptionnelle de sa couleur, l'« Hypalon » trouve un très grand nombre de débouchés : matériaux de gainage (câbles d'allumage des voitures, de plateformes de forage en mer et de centrale nucléaires), tuyauteries pour acides sous haute pression, garnitures d'étanchéité, diaphragmes, revêtements de protection, etc.

### General Electric envisage de se lancer dans la production des résines PET

Le marché du polymère téréphtalate d'éthylène glycol (PET) est actuellement dominé par Du Pont. General Electric produit, depuis longtemps, des résines PBT (polymère de butylène glycol) pour polyesters thermoplastiques et a commencé à commercialiser, il y a quelques années, les thermoplastiques Valox, mélanges de PBT et de PET. La firme envisagerait maintenant de se lancer dans la production de résines PET pour moulage par injection.

### La part de la production de matériaux pour contact alimentaire va croître dans l'ensemble de la production des thermoplastiques

L'harmonisation de la législation pour les matériaux en contact avec les aliments aura, dans quelques années, un impact de

plus en plus important sur les productions en Europe. Ce seront alors 10-30 % du marché des PA, PVC, SAN et ABS, environ 50 % de celui des PP et PS et plus de 80 % de celui des PE qui seront concernés. Cette augmentation de production de la part des matériaux qualité alimentaire proviendra d'une exigence plus grande des consommateurs pour des emplois autres que ceux impliquant un contact direct avec les aliments, tels que pour les conduites d'eau potable et leurs garnitures d'étanchéité, les appareils ménagers, les articles de table, les jouets, les emballages pour cosmétiques et produits pharmaceutiques.

### Phillips Petroleum acquiert des usines de carbon black

Phillips Petroleum International Investment Company, filiale de Phillips Petroleum Company prend le contrôle de deux sociétés productrices de carbon black en Europe :

- la première, Continental-Columbian Carbon Nederland, a une capacité de production annuelle d'environ 54 000 t,
- la seconde est la Compagnie Française du Carbon Black (Cofrablack) dont Phillips Petroleum détient déjà la moitié du capital. Sa capacité de production annuelle est d'environ 66 000 t à Ambès. Cette acquisition sera effective après approbation des Pouvoirs Publics.

Le carbon black européen est dominé par les Américains. Le seul grand producteur non américain en Europe demeure Degussa. Phillips Petroleum possède déjà, à part entière ou conjointement, quatre unités de production en Europe : Allemagne Fédérale, Italie, Royaume-Uni et Suède.

### Contrat d'engrais phosphates au Maroc

L'Office Chérifien des Phosphates, premier exportateur mondial de phosphates, a décidé de confier à Technip, associé à PEC-Engineering (filiale ingénierie du Groupe Entreprise Minière et Chimique), la réalisation clé en main du lot engrais du complexe Maroc-Phosphore III et IV, en cours de construction à Jorf Lasfar.

Les quatre lignes de production comprises dans ce lot constitueront à elles seules la plus grande usine au monde de fabrication d'engrais phosphatés, avec des capacités d'environ un millions de t/an de phosphate diammonique, 200 000 t/an de phosphate sulfoammonique et 400 000 t/an de superphosphate triple. La mise en route de ces installations s'échelonne entre la fin de l'année 1986 et le début de 1987. Le procédé présenté par Technip et PEC-Engineering et retenu par l'Office Chérifien des Phosphates est le procédé à double réacteur tubulaire développé par CdF-Chimie AZF.

### Roche met en service une usine de vitamine C

La plus grande unité de production du Groupe suisse Roche a été récemment inaugurée, à Darly, en Écosse. Le coût de sa construction, qui a demandé cinq ans, s'est élevé à 210 millions de dollars. En pleine activité, elle produira 40 tonnes par jour. 90 % de la production seront exportés sur tous les marchés internationaux, une partie importante étant destinée aux États-Unis. Cette usine est à même de satisfaire un tiers de la demande mondiale en vitamine C, demande qui est actuellement de 35 000 t/an et augmente de 15 % chaque année. 55 % sont utilisés dans l'industrie pharmaceutique, 38 % dans l'industrie alimentaire et le reste dans l'alimentation du bétail. Le domaine possédant la plus forte croissance est celui de la consommation humaine. Une étude récente montre que la vitamine C joue un rôle bien plus important au niveau de la santé qu'on ne le supposait jusqu'alors. Les fumeurs et les gros buveurs sont des groupes particulièrement vulnérables et sujets à des carences en vitamine C.

### Fourniture de documents primaires : le projet Transdoc

Transdoc est un projet pilote pour la fourniture de documents primaires par des moyens électroniques. Soutenu et financé en partie par la CEE, et appuyé par la MIDIST, il est réalisé par un groupe comprenant actuellement le CNRS (CDST), EdF/GdF, INPI, Télé systèmes, APPMF\*, DARIS, BPI\*\*, Faculté de Médecine de Louvain. La durée du projet est de 3 ans. L'expérimentation vient de commencer.

La première partie du projet consiste à stocker les documents primaires provenant, depuis janvier 1984, de 100 périodiques (210 000 pages/an), de la totalité des brevets français (17 000 brevets, 290 000 pages/an) et de rapports techniques (3 000 notes, 96 000 pages/an).

Deux méthodes de stockage seront testées et comparées : d'une part, les documents seront intégralement analysés par un scanner, puis stockés sur disque optique numérique qui permet un stockage compact. D'autre part, les mêmes documents seront stockés sous formes de microfiches et ne seront numérisés pour transmission que lors de la demande.

Pour la distribution, dans un premier temps, les documents seront imprimés avec une imprimante à laser et envoyés par voie postale. Un procédé de transmission

\* APPMF : Association pour la Promotion de la Presse Médicale Française.

\*\* BPI : Bureau de la Propriété Industrielle.

électronique de fac-similé sera testé localement. Des procédés utilisant des réseaux de transmission à haut débit seront essayés ultérieurement.

Le projet permettra de mettre en œuvre des liaisons automatiques entre les bases de données bibliographiques et les documents emmagasinés. Actuellement, Transdoc prévoit la liaison avec les bases Pascal, INPI 1 et 2 et EdF/Doc sur Questel. Il est prévu également une liaison avec le serveur EURIS de la C.E.E.

La question du paiement des droits de reproduction sera étudiée dans le projet, en liaison avec une association d'éditeurs.

Enfin un groupe de 2 000 utilisateurs européens participera à l'expérimentation de Transdoc.

Le résultat espéré de Transdoc est de démontrer que n'importe quelle base bibliographique existante peut être reliée à un système automatisé de fourniture de textes intégraux. Ceci lèverait un obstacle majeur à un élargissement de l'utilisation des fichiers bibliographiques automatisés.

Pour tout renseignement complémentaire, contacter les services Promotion et commercialisation, Division valorisation, CNRS-CDST, 26, rue Boyer, 75971 Paris Cedex 20. Tél. (1) 358.35.59 poste 369.

### Création d'un Institut des Technologies Chimiques en Région Rhône-Alpes

Deuxième région chimique de France avec 14 % du potentiel national, la région Rhône-Alpes présente deux caractéristiques importantes, une forte prédominance de la chimie organique fine et un taux de 25 % du potentiel public et privé de formation et recherche.

Dans une période de haute compétition internationale, le développement industriel et l'automatisation des procédés, l'expéri-

mentation technologique prennent une grande importance et en particulier les problèmes de formation.

C'est ce qui a conduit les industriels, la Région, les Ministères de l'Industrie et de la Recherche et le Fonds interministériel pour l'aménagement du territoire à cofinancer l'Institut des Technologies Chimiques, sur le site de Saint-Fons, présenté récemment par M. François Juillet, Délégué régional à la Recherche et à la Technologie. L'Institut aura une activité essentiellement axée dans le domaine de la chimie fine, de l'automatisation et optimisation des procédés discontinus et assurera trois grandes fonctions : la formation (initiale et continue), le développement et l'expérimentation technologique (matériels et procédés) et la recherche.

Ce nouvel Institut va être construit sur le terrain de l'Institut Inter-professionnel de Formation Rhône-Alpes (Interfora), établissement à vocation d'enseignement professionnel, très orienté vers la chimie et la parachimie régionales.

## Règles de nomenclature pour la chimie organique (Sections A, B et C)

Adaptation française des règles élaborées par la Commission de nomenclature en chimie organique de l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée.

Section A : Hydrocarbures.

Section B : Systèmes hétérocycliques.

Section C : Groupes caractéristiques contenant des atomes de carbone, d'hydrogène, d'oxygène, d'azote, d'halogènes, de soufre, de sélénium et de tellure.

Un livre de 320 pages édité par la Société Chimique de France.

Membres de la S.F.C. : 70 F.

Non membres de la S.F.C. : 140 F.

Une commande, pour être agréée, devra être accompagnée du règlement correspondant, sous forme de chèque bancaire ou de chèque postal (7078-60 U Paris), à l'ordre de la Société Française de Chimie.

Pour faciliter la tâche de la Trésorerie, éviter, si possible, la demande d'une facture.

## BIOLOGIE, CHIMIE ET INFORMATIQUE

Le Groupe de travail « Biologie, chimie et informatique » a été mis en place par les Départements Biologie et Chimie du C.N.R.S., le 8 février 1984.

Cette initiative faisait suite à diverses réunions et études préliminaires effectuées au C.N.R.S. et à la Mission Scientifique et Technique du Ministère de l'Industrie et de la Recherche.

Un rapport a été élaboré à l'issue de nombreuses rencontres avec des chercheurs de l'Université, du C.N.R.S., de l'INSERM et de l'Industrie. Il conduit aux conclusions suivantes.

Si l'on cherche à caractériser la situation actuelle de l'informatique en chimie et en biologie, il apparaît essentiellement deux faits.

Le premier est tout à fait général et connu de tous. C'est la banalisation de l'outil informatique qui résulte des développements instrumentaux : micro-ordinateurs mais aussi télé-informatique qui permet l'accès, depuis des postes de travail dispersés, à de gros outils de documentation ou de calcul.

Le second est peut-être plus caractéristique des sciences auxquelles nous nous sommes intéressés et qui font de plus en plus appel à une *informatique des connaissances* par opposition à une informatique plus classique qui traite des *données*. On range sous ce vocable des réalisations comme les langages abstraits, les systèmes experts et plus généralement l'intelligence artificielle. Cette informatique présente la particularité d'être dans la majorité des cas le résultat de demandes des expérimentateurs aux théoriciens de l'informatique. En retour, ces méthodes, qui sont fondées sur des règles logiques beaucoup plus élaborées et plus spécifiques que celles de la logique élémentaires et de l'arithmétique, sont d'une utilisation moins immédiate que celles de l'informatique usuelle et nécessitent généralement, pour leurs applications, une équipe où se côtoient utilisateur potentiel et concepteur informaticien.

La chimie et la biologie sont une fois encore un terrain d'élection pour les applications de cette nouvelle informatique. Le chemin qui mène des premiers principes de la physique aux propriétés d'une molécule ou a fortiori d'une enzyme, est long et subtil et le raisonnement du chimiste ou du biologiste fait appel à une multitude de résultats intermédiaires qu'il est nécessaire d'utiliser à bon escient. Ce n'est donc pas par hasard que le premier système expert (DENDRAL) est né de la collaboration d'un informaticien, d'un généticien et d'un chimiste et a été appliqué à l'établissement des formules chimiques de composés.

Ainsi, les chimistes et les biologistes se voient déjà proposer des outils et des méthodes de travail entièrement nouveaux et ce n'est évidemment qu'un début. Or, mis à part les cas, heureusement nombreux, cités dans ce rapport, on est obligé de constater la grande passivité de la majorité des biologistes et chimistes français face à l'informatique, même sous sa forme la plus classique.

Les causes de cet état de fait sont sans doute nombreuses et leur analyse sort du cadre de ce rapport. Elles ne sauraient en tous cas se réduire, ni à un problème de crédits, ni aux difficultés, réelles, que rencontrent les laboratoires du secteur public pour s'équiper en matériel informatique autonome puisque la situation existe aussi dans plusieurs laboratoires privés.

Une évolution des mentalités est cependant tout à fait sensible autour des équipes qui se sont lancées depuis plusieurs années dans l'aventure de l'informatique et dont les réalisations sont maintenant reconnues. Mais, commencés parfois dans une semi-clandestinité, leurs travaux traduisent très souvent une absence presque totale de concertation et une assez grande dispersion des thèmes de recherche ainsi que des méthodes adoptées. Il en résulte sans aucun doute une perte d'efficacité qui pourrait en grande partie être corrigée grâce à une politique de collaboration un peu plus incitative.

Il ne fait pas de doute, par exemple, que l'exploitation plus exhaustive des nombreuses possibilités du système DARC aurait pu être effectuée plus rapidement et, de ce fait, accroître encore l'audience de cette réalisation, si cette œuvre avait été envisagée sous une forme plus coopérative. De petites équipes s'attachant à des projets précis d'utilisation (synthèse assistée, élucidation de structures, relations quantitatives structure-activité, etc.) auraient probablement permis à ces applications du système de passer plus rapidement au stade de plus grande diffusion.

Une dynamique nouvelle pourrait être facilement communiquée à l'ensemble des équipes qui ont inscrit les applications de l'informatique à la chimie et à la biologie dans leurs missions par le moyen habituel des actions incitatives sur des thèmes choisis. Ceux-ci pourraient aller d'une informatique relativement classique (modèles moléculaires élaborées) aux applications les plus récentes réalisations de l'intelligence artificielle à des problèmes très divers (synthèse chimique, relations structure-activité, analyse de séquence,....) en passant par la création de banques de données spécifiques. Ce sont des domaines où la recherche française n'a apparemment aucun retard à rattraper, et il semble judicieux de choisir d'assurer cet avantage.

Dans le même temps, une information des utilisateurs concernés, et des actions de formation adaptées, devraient faciliter la diffusion vers les utilisateurs des méthodes mises au point.

Enfin, il semble important de sensibiliser les chercheurs à l'évolution des techniques de documentation et de les convaincre à coopérer à la mise en place de nouveaux modes de publications des résultats des recherches. Cette coopération est un facteur essentiel de réussite des innovations tentées en France et qui visent à donner à notre pays une place à part entière dans le réseau planétaire de diffusion de l'information scientifique en plein développement.

Il ne faut cependant pas sous-estimer certains handicaps affectant les laboratoires de chimie et de biologie du secteur public qui ont fait de l'informatique leur principal instrument de travail. Ceux-ci souffrent cruellement de la rareté des collaborateurs techniques qui oblige les chercheurs à se transformer en véritables factotums. Par ailleurs, le sous-équipement des laboratoires publics français en mini-informatique limite considérablement certains développements. Il affecte tout particulièrement les équipes qui consacrent une grande partie de leur temps à développer des logiciels nouveaux ou qui utilisent de gros logiciels en mode interactif; celles-ci sont obligées de travailler sur un gros ordinateur installé dans un centre de calcul.

Si l'on veut voir les chimistes et les biologistes français contribuer

au développement des nouvelles méthodes informatiques spécifiques de leurs problèmes, il est donc indispensable que les équipes qui ont acquis les compétences pour le faire puissent disposer très rapidement de mini-ordinateurs adaptés à leur besoin. Dans le cas contraire, les scientifiques français seront réduits à exploiter, sur les gros ordinateurs des centres de calcul, des logiciels mis au point plusieurs années auparavant à l'étranger, ou à acheter à des prix parfois exorbitants des machines spécifiques qui, sans concurrence, font le marché et échappent aux règles protectionnistes qui entourent le matériel d'usage général.

Au début de ce rapport, nous avons rappelé que notre groupe de travail s'est essentiellement préoccupé des applications de l'informatique à la biologie et la chimie moléculaires. Mais, notre étude nous a révélé l'existence de nouvelles méthodes tout à fait générales et qui s'appliquent à des classes de problèmes beaucoup plus vastes que celles que pose une science particulière. Nos conclusions peuvent donc en grande partie s'appliquer sans beaucoup de modifications à d'autres secteurs de la biologie, de la chimie, voire même à d'autres sciences expérimentales.

## Règles de nomenclature pour la chimie organique

*Section D*: Composés organiques contenant des éléments qui ne sont pas exclusivement le carbone, l'hydrogène, l'oxygène, l'azote, les halogènes, le soufre, le sélénium et le tellure.

*Section E*: Stéréochimie.

Adaptation française des règles élaborées par la Commission de nomenclature en chimie organique de l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée.

Membres de la S.F.C. : 70 F

Non membres de la S.F.C. : 140 F

Une commande, pour être agréée, devra être accompagnée du règlement correspondant, sous forme de chèque bancaire ou de chèque postal (7078-60 U Paris), à l'ordre de la Société Française de Chimie.

Pour faciliter la tâche de la Trésorerie, éviter, si possible, la demande d'une facture.

Un livre édité par la Société Chimique de France

- GAMS
- Société des Hautes Températures
- Société Française de Chimie
- Société de Chimie Industrielle

GAMS

## Réunion du Groupe régional GAMS-Est

Cette réunion se tiendra au Laboratoire de cristallographie de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg les 27 et 28 novembre 1984. Organisée par M. le Professeur Burggraf, elle aura pour thème : *Interaction ions-matière : conséquences sur l'état des surfaces et des interfaces.*

Plusieurs conférenciers invités feront le point sur l'interaction des ions avec les atomes des surfaces et interfaces, et les différents types de canaux à ions actuellement utilisés (balayage ou faisceaux très ouverts).

L'aspect quantitatif sera abordé, et une mise au point sera faite sur les modifications entraînées par le bombardement ionique : amorphisation, défauts, morphologie, composition chimique, structure électronique et profils de concentration.

En dehors des conférences invitées, il est prévu des exposés de travaux d'une durée de 10 à 15 minutes. Les personnes désirant présenter un exposé sont priées de bien vouloir faire parvenir au Professeur Burggraf, ou à Mlle Baltzinger, un résumé de leur intervention avant le 15 octobre 1984, afin de pouvoir être publiés.

**Inscriptions et renseignements :** Mlle Christiane Baltzinger, Secrétaire de la Section GAMS-Est, Université de Metz, Tél. (8) 730.58.40 ou (88) 61.48.30 poste 239.

Le nombre de places étant limité, il est recommandé de s'inscrire rapidement.

## Réunion commune des Commissions « Chromatographie » et « Spectrométrie de masse »

Cette réunion aura lieu les 11 et 12 décembre 1984, à l'Institut National Agronomique, 16, rue Claude-Bernard, Paris (5<sup>e</sup>), sur le thème suivant : *Récents développements de la chromatographie et de la spectrométrie de masse dans les domaines biochimique et pharmacologique.*

Cette manifestation comportera des conférences plénières et des communications orales, ainsi que des séances d'affichage sur l'utilisation de la chromatographie à Haute Performance en Phase Gazeuse ou Liquide, et de la spectrométrie de masse, comme techniques d'isolement, de caractérisation et de dosage de substances d'intérêt biologique dans les milieux naturels.

Les personnes désirant présenter une communication dans le cadre de ces journées sont priées de bien vouloir faire parvenir au GAMS, 88, boulevard Malesherbes, 75008 Paris, un résumé de leur exposé d'une cinquantaine de lignes, avant le 1<sup>er</sup> octobre 1984.

Pour tout renseignement concernant l'organisation scientifique de ces journées, s'adresser à M. Philippe Devaux, Centre de Recherches Roussel-Uclaf, 102, route de Noisy, 93230 Romainville Cedex (Tél. 843.93.10, p. 30-37) ou à M. J.-P. Thénot, Synthelabo-LERS, 23-25, avenue Morane-Saulnier, 92360 Meudon-la-Forêt, Tél. 630.21.27.

## Réunion de la Commission « Instrumentation et méthodes nucléaires d'analyse »

Cette réunion se tiendra au siège du GAMS, 88, boulevard Malesherbes, 75008 Paris, le lundi 3 décembre 1984.

Les personnes désirant présenter une communication à cette réunion sont invitées à bien vouloir prendre contact avec le Président de la Commission : M. J. L. Debrun, C.N.R.S., Service du

Cyclotron, 45045 Orléans Cedex, Tél. (38) 63.19.09 avant le 26 octobre 1984, date limite.

Renseignements complémentaires : GAMS, 88, boulevard Malesherbes, 75008 Paris. Tél. (1) 563.93.04 +.

## Société des Hautes Températures

La SHT et le Comité « Croissance de cristaux réfractaires » du Groupe Français de Croissance Cristalline organisent, le **13 décembre 1984**, à Paris (École Nationale Supérieure de Chimie de Paris, 11, rue P.-et-M.-Curie, 5<sup>e</sup>), une journée scientifique sur le thème :

« *Gemmologie et cristallogénèse aujourd'hui et demain* » (sujets retenus : défauts dans les gemmes, cristallogénèse dans l'espace, sous pression, dans les gels, etc.).

Au cours de cette réunion, sera remise la médaille d'or de la Société des Hautes Températures et Réfractaires.

Pour tout renseignement, prendre contact avec Mlle A. M. Lejus, E.N.S.C.P., 11, rue P.-et-M.-Curie, 75231 Paris Cedex 05; Tél. 336.25.25 ou 329.12.21, postes 38-14 ou 38-23.

Participation aux frais : 30 F pour les Membres de l'une ou l'autre des 2 sociétés. 60 F pour les non-Membres.

## Société Française de Chimie

### Division de Chimie physique

#### Chimie quantique : le défi des métaux de transition et de la chimie de coordination

##### 40<sup>e</sup> Réunion internationale de chimie physique (Atelier OTAN de recherches avancées ARW 586.84)

La 40<sup>e</sup> Réunion internationale de chimie physique se déroulera du **16 au 20 septembre 1985**, à Strasbourg.

L'étude des systèmes renfermant des éléments de transition constitue un des développements majeurs de la chimie quantique. Si les outils mathématiques disponibles sont satisfaisants pour les éléments des groupes principaux, des problèmes spécifiques apparaissent lorsque des éléments de transition sont en jeu. La diversité parfois contradictoire des modèles rendait opportune une rencontre des chimistes quanticiens qui traitent ces problèmes. Les principales applications à la chimie de coordination et à la catalyse homogène seront examinées. Le point de vue des expérimentateurs sera également exposé.

##### Thèmes directeurs

1. *La description correcte de l'atome.*
2. *Liaisons chimiques des éléments de transition dans les diatomes et les petits agrégats.*
3. *Chimie de coordination : structures, propriétés spectroscopiques et magnétiques.*
4. *Réactivité chimique, catalyse homogène, modèles biologiques.*

La réunion comportera des conférences, des communications orales et affichées et une table ronde. Elle sera intégralement publiée.

##### Conférences invitées

Les accords suivants sont déjà acquis : E. Baerends (Amsterdam); A. Dedieu (Strasbourg); W. A. Goddard (Pasadena); M. B. Hall (Texas A. and M.); I. Hillier (Manchester); P. Hofmann (Munich); R. Hoffmann (Cornell); J. P. Malrieu (Toulouse); D. Mingos (Oxford); E. M. Shustorovitch (Rochester); P. Siegbahn (Stockholm); I. Tkatchenko (Toulouse).

##### Propositions de communications

Titre + résumé (200-350 mots) à soumettre, *avant le 1<sup>er</sup> mars 1985*, à la S.F.C.-Chimie physique, Réunion Chimie quantique, 10, rue Vauquelin, F 75005 Paris.

##### Renseignements

Auprès de C. Troyanowsky, à l'adresse ci-dessus. Tél. (1) 707.54.48.

##### Logement, bourses

Possibilité de séjour en pension complète (de l'ordre de 200 FF par jour) au Centre de conférences. Un certain nombre de bourses de séjour pourront être attribuées sur demande motivée reçue avant le 1<sup>er</sup> mars 1985.

##### Comité international

E. Baerends (Amsterdam); I. Hillier (Manchester); P. Hofmann (Munich); P. Siegbahn (Stockholm); A. Veillard (Strasbourg), Président.

##### Comité d'organisation

A. Dedieu (Strasbourg); O. Eisenstein (Orsay); J. P. Malrieu (Toulouse), Président; C. Minot (Orsay); M. Pelissier (Toulouse); C. Troyanowsky (Paris), Secrétaire; A. Veillard (Strasbourg).

# Publications de S.F.C. 84

## Travaux des colloques

De nombreux travaux originaux présentés au cours du Congrès SFC 84 de Nancy (17-21 septembre 1984) feront l'objet de mémoires qui paraîtront de manière groupée dans les journaux suivants :

- *Bulletin de la Société Chimique* (colloques 1, 2, 3, 5, 10);
- *Journal de Chimie Physique* (colloques 8, 9, 11, 12);
- *Nouveau Journal de Chimie* (colloques 6, 7);
- *Revue de Chimie Minérale* (colloque 4).

L'ensemble des travaux correspondant à un même colloque paraîtra dans une livraison unique du journal choisi. L'ensemble des publications sera autant que possible groupé dans le temps; il est programmé avant l'été 1985.

### Souscription privilégiée, valable jusqu'au 31 octobre 1984

Si vous n'êtes pas abandonné à l'ensemble de nos Revues, vous pouvez souscrire globalement à la totalité de ces numéros thématiques de SFC 84. Les numéros vous seront envoyés directement dès leur publication.

Prix spécial de souscription : 325,00 F H.T. (T.V.A. 4 % en 1984).

Les règlements et bons de commande doivent être adressés à : Société Française de Chimie, 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris avant la date limite de souscription du 31 octobre 1984.

Notez que cette offre correspond à peine au tiers du prix de vente des numéros isolés de l'ensemble des publications concernées.

Aucune commande de souscription ne sera acceptée après le 31 octobre 1984.

## Conférences plénières et conclusions des colloques

Les conférences plénières de SFC 84 paraîtront dans le dernier numéro de *L'actualité chimique* (décembre 1984) en même temps que les conclusions de chaque colloque sous la forme de textes d'évaluation établis par les Comités des colloques.

Prix de souscription du numéro avant le 31 octobre 1984 : 30,00 F H.T. (T.V.A. 4 %).

## BULLETIN DE SOUSCRIPTION

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

m'inscris pour recevoir :

- l'ensemble des publications des travaux et mémoires au prix de 325,00 F H.T.
- le numéro de Comptes Rendus de *L'actualité chimique* au prix de 30,00 F H.T.

Ci-joint règlement de ..... F par chèque bancaire, postal \* libellé au nom de la Société Française de Chimie.

N.B. — Il est impératif que chaque Bon de Souscription soit accompagné du règlement correspondant pour être enregistré.

\* *Barrer la mention inutile.*



***Parlez-vous correctement « chromatographie » ? Ce n'est pas certain ?***



**Alors, achetez sans tarder...**

## **LE COMPENDIUM DE LA NOMENCLATURE EN CHIMIE ANALYTIQUE**

Traduction française du « Compendium of analytical nomenclature » (règles définitives de 1977) publié, en 1978, par la Division de chimie analytique de l'IUPAC.

1 volume de 256 pages édité par la S.C.F.

- Prix pour France, Europe, Afrique du Nord : 300 F. T.T.C.
- Pour les autres pays : 330 F.
- Pour les Membres de la S.F.C. (1 exemplaire par personne physique ou morale) : 180 F. T.T.C.

Adresser les commandes à la **Société Française de Chimie, 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris**, accompagnées du règlement par chèque bancaire ou chèque postal (7078-60 U Paris) à l'ordre de la Société Française de Chimie. Le livre est aussi en vente au siège de la Société.

## **Édition française des règles de nomenclature pour la chimie inorganique**

**Un numéro spécial de 64 pages du « Bulletin », édité par la Société Chimique de France, présentant les règles formulées, en 1970, par la Commission de nomenclature en chimie inorganique de l'I.U.P.A.C.**

**Prix : 120 F.**

Une commande, pour être agréée, devra être accompagnée du règlement correspondant, sous forme de chèque bancaire ou de chèque postal (7078-60 U Paris), à l'ordre de la Société Française de Chimie.  
Il ne sera pas délivré de facture.

## Division de Chimie de coordination

### Conférences

Le professeur Frank H. Köhler de l'Institut de chimie inorganique de l'Université Technique de Munich présentera les deux conférences suivantes :

● Le **mardi 9 octobre 1984**, à 15 h, au Laboratoire PCEM (ERA 928) de l'École Centrale, Grande Voie des Vignes, Châtenay-Malabry (92) :

*Étude des radicaux organométalliques par RMN.*

● Le **jeudi 11 octobre 1984**, à 16 h, à l'ENSCP, 11, rue P.-et-M.-Curie, Paris (5<sup>e</sup>) (salle n° 1) :

*Nouveaux composés organométalliques de vanadium, chrome et manganèse avec des électrons non appariés.*

## Division Chimie organique

### Compte rendu des Journées de Palaiseau 1984

Les « Journées de Palaiseau » de la Division ont connu un vif succès. Les nombreux participants (250-400) ont pu apprécier les conférences de très haut niveau dans des domaines très variés :

● « **Les gyncolides** » par E. J. Corey (Harvard)

Une nouvelle stratégie pour convertir un alcène en butyrolactone grâce à un acide carboxylique et un oxydant (Mn<sup>III</sup>) : application à la synthèse rapide de ces lactones tricycliques en engendrant stéréosélectivement plusieurs centres d'asymétrie. Le deuxième volet de cette conférence était axé sur l'approche de prostaglandines PGG<sub>2</sub> : comment créer un endo peroxyde, puis créer le cycle à 5 chaînons et, directement, introduire le reste hydro peroxyde en C<sub>15</sub>.

● « **Les cyclopropanols et la synthèse organique** » par J. Salaun (Orsay)

Les multiples conversions d'un cycle à 3 chaînons en cycle à 4 ou 5 chaînons, prostaglandines et substances naturelles.

● « **Utilisation des azides en chimie organique** » par R. Carrié (Rennes)

Toutes les potentialités synthétiques des composés RN<sub>3</sub>, sources d'amines, d'imines, le groupe N<sub>3</sub> comme groupement protecteur de NH<sub>2</sub>, la réaction Aza Wittig intramoléculaire...

● « **Le phosphore monovalent complexé comme analogue des carbènes singulets** » par F. Mathey (Thiais).

Comment préparer des phosphinidènes (R-P) à l'aide de complexes du tungstène, et les utiliser à la synthèse de nombreux hétérocycles phosphorés jusqu'alors inconnus.

● « **Novel synthetic approaches to the biologically active heterocycles** » par Y. Ban (Sapporo).

Les diverses cyclisations de dérivés bromo-aminés à l'aide de palladium et d'oxyde de carbone, l'accès à des monolactames, à des exométhylène pyrrolidones. La chimie du triméthyl-silyl-phényl-sulfonyl-acétylène, un synthon analogue d'un cation vinylique.

● « **Réactions d'insertion d'oxygène et de soufre par des systèmes biologiques : études stéréochimiques** » par D. Arigoni (Zurich).

L' $\omega$ -hydroxylation, par le cytochrome P 450 de l'acide laurique possédant un méthyle chiral se fait avec rétention de configuration. Au contraire, un processus analogue d'insertion de soufre dans une liaison C-H, illustré par la biosynthèse de la brotine, se fait avec racémisation. Ceci indique que les deux réactions se déroulent selon des mécanismes différents.

● « **La reconnaissance biologique au niveau moléculaire** » par R. U. Lemieux (Edmonton).

On peut déterminer les caractéristiques structurales d'oligosaccharides qui s'associent à des protéines réceptrices (lectines par exemple), en modifiant sélectivement et systématiquement les sucres qui les constituent, et en procédant à des études d'inhibition : les conclusions sont généralisables à de nombreux phénomènes de reconnaissance moléculaire.

● « **Photoréductions et réductions dans l'hexaméthyl phosphotriamide** » par J. P. Pète (Reims).

Le HMPT s'avère un solvant particulièrement efficace pour photolyser un ester en hydrocarbure. Il est aussi possible d'utiliser des métaux dissous dans le même solvant. De nouvelles perspectives de synthèse sont ouvertes telle la réduction cyclisante d'une  $\omega$ -yne-one.

● **Le Professeur Stork (New York) a clôturé ces Journées sur le thème des « Cyclisations radicalaires » :**

Le radical engendré sur la chaîne latérale d'un cycloalcène s'additionne sur la double liaison du cycle et peut alors être piégé : on impose la jonction des cycles, et la stéréochimie de la nouvelle fonction : 3 carbones asymétriques, une synthèse rapide de produits naturels.

Les communications orales portaient sur :

● « **La synthèse d'époxydes polysubstitués en milieu hétérogène solide-liquide** » : une synthèse efficace grâce à un yluure de soufre préparé avec de la potasse et un peu d'eau (E. Bonedon, M. Delmas, A. Gaset, Toulouse).

● « **L'intérêt des séquences multi-impulsionnelles pour la détermination de structure de molécules complexes grâce à la RMN à 1 ou 2 dimensions** » : en particulier les relais homo ou hétéronucléaires (E. Guittet, Gif-sur-Yvette).

● « **La biotransformation par streptomyces rimosus de la grisorixine** », un antibiotique ionophore, conduit à des produits d'oxydation dont la structure a pu être démontrée par RMN 2 D. Ces métabolites ont perdu leur activité antibiotique (A. Cüer, G. Dauphin, Clermont-Ferrand).

● « **Une nouvelle synthèse de la tentoxine** », une phytotoxine très puissante : solutions aux problèmes posés par l'introduction d'un  $\alpha$ -déhydroaminoacide dans un peptide. Utilisation de la phase solide pour réaliser des cyclisations intramoléculaires par formation de liaisons amide (R. Jacquier, J. Verducci, Montpellier).

● « **La phénylation d'alcools allyliques** », catalysée par le palladium en cétone phénylée, donne lieu à un transfert sélectif d'hydrogène (W. Smadja, G. Ville, G. Cahiez, Paris).

● « **Les ylures d'azométhine analogues de dipôles 1,3 — N<sup>+</sup> —** » synthons élégants pour la synthèse de pyrrolidines et autres hétérocycles azotés (R. Beugelmans, J. Chastenet, G. Negron, G. Roussi, Gif-sur-Yvette).

● « **Une synthèse totale de la vindoline** » très stéréosélective à partir d'un imino Diels Alder et d'un réarrangement lors d'une réaction de Pummerer (R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois, Gif-sur-Yvette).

65 posters ont été présentés au cours des trois Journées, donnant une bonne idée des préoccupations actuelles dans notre discipline.

Une discussion, trop brève, sur les activités de la Division a permis de présenter les projets 1985-1986, de soulever les problèmes de décentralisation des réunions, de la création de « groupes », de l'équilibre entre les exposés et les affiches... Les projets et initiatives sont les bienvenus.

A l'occasion de ces Journées, le Prix de la Division a été remis à M. A. Collet (Collège de France) et le Prix D. Surdin à Mlle R. Sola (Montpellier).

En résumé, une réunion très enrichissante.

## Livres reçus

Concentration par évaporation et recompression mécanique de vapeur (collection de la Direction des études et recherches d'Électricité de France), par Jean-François Reynaud (préface de Pierre Le Goff). Eyrolles, 1984.

Fundamentals of heat transfer for process engineering, par David Azbel, Noyes Publications, 1984.

Pulverized coal combustion. Recent developments (Energy technology review n° 90), par Stanley Singer, Noyes Publications, 1984.

Yeast molecular biology-recombinant DNA. Recent advances, par Michael S. Esposito, Noyes Publications, 1984.

Post-accident procedures for chemicals and propellants (Pollution technology review n° 109), par Deborah K. Shaver et Robert L. Berkowitz, Noyes Publications, 1984.

Design and fabrication of conventional and unconventional superconductors, par E. W. Collings, Noyes Publications, 1984.

Silicon Material preparation and economical wafering methods, par Ralph Lutwack et Andrew Morrison, Noyes Publications, 1984.

## Sommaire de la revue *Analysis*

Vol. 12, n° 7, août-septembre

*Mécanismes de rétention et applications des gels de silicate de cuivre en chromatographie en phase liquide*, par F. Guyon, M. Caude, R. Rosset. Cette mise au point décrit les mécanismes de rétention sur silicate de cuivre en insistant sur les principaux paramètres qui permettent de les modifier. Les applications suivantes sont décrites : acides aminés, peptides, bases puriques et pyrimidiques, osamines, oses, Contrathion, phénothiazines.

*Analyseurs industriels à détection électrochimique fondée sur le principe des piles de concentration*, par O. Rochefort, J. G. Gleyvod, D. Petrilli. L'application du principe des piles de concentration à des mesures dynamiques est décrite. Des analyseurs industriels ont été réalisés pour analyser en ligne des fluides aqueux ou gazeux.

*La variance imposée appliquée à la spectrométrie d'absorption atomique II. Résultats expérimentaux*, par J. M. Bergue, D. Châtelier, F. X. Deloye, I. A. Voïnovitch. L'ensemble des dosages réalisés représente environ 1 200 séries de mesures de 5 à 21 intégrations chacune.

*Détection spécifique automatisée en chromatographie en phase liquide par absorption atomique électrothermique. Application aux organostanniques*, par R. Pinel, M. Z. Benabdallah, A. Astruc, M. Potin-Gautier, M. Astruc.

Présentation d'une étude bibliographique sur l'ensemble des procédés utilisant l'absorption atomique au four de graphite (AAFG) comme détecteur de la CLHP.

*Mise au point d'une chaîne de mesure des composés organo-soufrés dans l'atmosphère au seuil du  $ng.m^{-3}$* , par C. Luce, P. Carlier, R. Girard, H. Hannachi, P. Fresnet, G. Mouvier.

L'appareillage présenté s'est avéré un bon outil de recherche sensible et sûr.

*Détermination potentiométrique de constantes de stabilité de complexes du bismuth (III)*, par J. M. Pingarrón Carrazón, R. Gallego Andreu, P. Sanchez Batanero.

Les constantes de stabilité ont été déterminées avec les acides tartrique, citrique, malonique, phtalique, succinique et le Tiron.

*Contribution à la détermination des anions par chromatographie en phase liquide : cas des nitrates dans les feuilles de salade.*  
Note de laboratoire.

- Recueil des communications (en anglais) orales et par affiches :

### 3<sup>e</sup> Congrès international Informatique et génie chimique,

19-21 avril 1983, Paris,

Prix des recueils (deux vol.) : 600 F, t.t.c.

- Recueils des communications :

### 13<sup>e</sup> Conférence internationale des Arts Chimiques

Colloque 1 : Les aciers spéciaux dans le transport et le stockage des produits chimiques et pétroliers,

Colloque 2 : Nouvelles techniques de fractionnement des mélanges. Le développement des procédés en 1983.

Colloque 3 : Problèmes actuels dans les techniques de fermentation,

Prix des recueils (1, 2 et 3) : 200 F t.t.c. chacun.

S'adresser à la Société de Chimie Industrielle,  
28, rue Saint-Dominique, 75007 Paris  
Tél. : (1) 555.69.46.

+ frais de port (par avion pour les pays non européens).

● Société de chimie pharmaceutique Alpes du Sud, **recrute**, chimiste 2° ou 3° degré. Il travaillera dans un laboratoire chargé du développement de procédés de synthèse organique vers des principes actifs destinés à la pharmacie. Le poste offre des possibilités d'évolution au sein d'un groupe très important. Il concerne un candidat brillant, titulaire d'un D.U.T. ou B.T.S., ayant 5 ans d'expérience minimum dans l'industrie pharmaceutique ou dans la chimie organique fine. Adresser lettre manuscrite + C. V. très détaillé + rémunération souhaitée à notre conseil: M2 CONSEIL, 19, rue des Bergers, Grenoble. Les candidatures seront traitées confidentiellement.

● **Offre d'emploi** : le Professeur A. Ghorbel, Doyen de la Faculté des Sciences de Tunis envisage de recruter sur la Coopération

franco-tunisienne, à partir de la rentrée 84, un ingénieur en instrumentation ayant eu, de préférence, une expérience dans le domaine de la réparation du matériel scientifique. Le candidat qui aura un salaire équivalent à 1,8 fois la partie de sa paye en France soumise à retenu pour pension, verra la moitié de ce salaire payé en France. Les dossiers sont à envoyer au nom de Doyen de la Faculté des Sciences de Tunis, Campus Universitaire, 1060 Tunis.

● **A vendre** : collection Tetrahedron Letters, 1971 à 1977. Prix à débattre. Tél. : (7) 830.26.40.

● **A vendre** : collection Bull. Soc. Chim. de France, 1892 à 1963 broché. Manquent quelques numéros et années 1909-1918. Prix 18 000. Tél. : 741.02.65.

● Laboratoire cherche à acheter : Fieser and Fieser reagents for Organic Synthesis. Tomes de 1 à 10. Faire proposition a Soc. Chim. n° 293 qui transmettra.

● **Traductions techniques**, région Montpellier, Français, Anglais, Allemand, Hongrois (parlés et écrits couramment, par licenciée Sorbonne et U.S.A.).

*Domaines* : Médical (médecine, biochimie et psychiatrie) et scientifique.

Mme M. Emanuel, 3, rue du Temple, 34190 Saint-Bauzille-de-Putois. Tél. (dom.) : (16) 67.73.73.42.

J. F. 26 ans, Docteur-Ingénieur chimie organique (polymères, synthèses supportées de peptides et d'oligonucléotides) cherche poste d'ingénieur en recherche ou développement dans société située à Paris ou en proche banlieue. S'adresser à : Clavelin Véronique, 37, rue de Joly, 94000 Créteil. Tél. : (1) 339.93.41.

### Table des annonceurs

J.C.R. . . . . .	Couv. II	CHEMICAL ABSTRACT SERVICES . . . . .	40-41
PERKIN-ELMER . . . . .	4	GILSON . . . . .	54
VARIAN . . . . .	6	DU PONT DE NEMOURS . . . . .	67
S.G.E. . . . .	15	S.P.I. . . . .	69
RICH ET MAC . . . . .	16	MERCK . . . . .	78
PHIRAMA . . . . .	39	S.C.F. . . . .	82-84-88

