

## Description des structures moléculaires basée sur un classement ordonné de leurs atomes constitutifs. Application aux composés possédant un centre de chiralité (2<sup>e</sup> partie)

par Robert Luft,

(Laboratoire de chimie organique, Institut Polytechnique Méditerranéen, Université de Nice, 28, av. de Valrose, 06034 Nice Cedex)

### Représentation de la configuration absolue au niveau d'un centre de chiralité par application d'une méthode de description topologique



La méthode de représentation de la configuration absolue au niveau d'un centre de chiralité est abordée dans un nombre croissant de manuels de chimie organique. Dans ce domaine la règle séquentielle de Cahn, Ingold et Prelog constitue à l'heure actuelle l'outil le plus courant et il est dommage que sa logique soit si souvent mal restituée dans ces ouvrages didactiques. Beaucoup d'auteurs ne tiennent compte que des premières versions (35, 36) de cette règle. Ce fait est fort regrettable, car la version définitive, mûrie par un test d'application pratique, effectué pendant 10 ans par les éditeurs du Beilstein, diffère sur plus d'un point des propositions initiales. Sa publication en anglais et en allemand dans un journal chimique (37) de grande diffusion aurait dû par ailleurs la

rendre nettement plus populaire que la version de 1956.

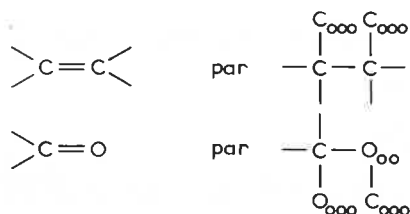
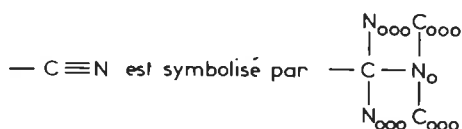
#### La règle séquentielle

La règle séquentielle de Cahn, Ingold et Prelog constitue une application d'une méthode de description topologique. Elle permet de fixer de façon univoque la disposition spatiale des molécules dans les cas de chiralités liées à un centre d'asymétrie, tout comme à ceux des conformations présentant une chiralité axiale ou planaire, ou encore une hélicité. Nous n'examinerons ici que le cas des configurations absolues au niveau de centres de chiralité présentant la connectivité 4 et qui constituent les foyers à partir desquels l'étude topologique est amorcée, pour déterminer, au moyen de priorités décroissantes, la séquence des directions de développement issues du centre de chiralité.

A cet effet la série suivante d'opérations doit être effectuée impérativement selon un ordre préétabli. Il faut :

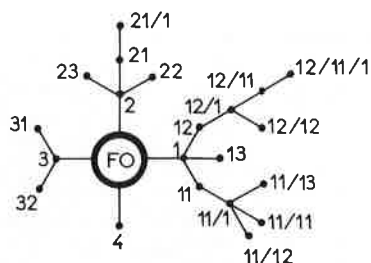
a) dans un but de normalisation amener à la valeur 4 la connectivité de tous les atomes de la molécule (sauf les atomes d'hydrogène pour lesquels la connectivité est égale à 1), en rattachant à un atome A, engagé dans une liaison multiple avec un atome B, autant de répliques de B qu'il y a de liaisons entre A et B et réciproquement en rattachant à l'atome B autant de répliques de A qu'il y a de liaisons entre B et A. Ces répliques (et les symboles des atomes réels) seront complétés, chaque fois que cela sera nécessaire, par les orbitales non engagées dans une liaison (avec C. I. et P. nous désignerons ces orbitales par « atomes fantômes ») ; ces orbitales se voient attribuer le numéro atomique zéro et seront symbolisées par o.

Exemples :



b) décomposer la chiralité totale selon les facteurs de chiralité, puis traiter successivement et s'il en est besoin les centres de chiralité, les axes et enfin les plans de chiralité ;

c) attribuer à chaque atome (et atome fantôme) un rang qui est déterminé par rapport au centre de chiralité. Les atomes du premier rang sont représentés par un nombre à 1 chiffre ; pour chacun des rangs suivants on rajoute un chiffre au nombre caractérisant le rang parent, comme le montre le schéma :



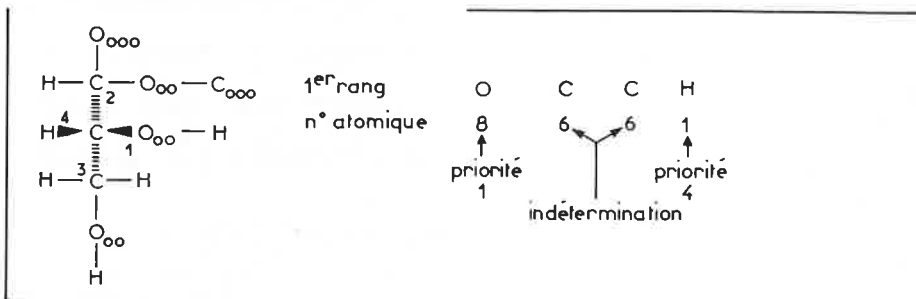
d) établir la séquence ordonnée des directions de développement au niveau de chaque atome chiral, par application exhaustive de critères de sélection successifs et ordonnés, jusqu'à l'obtention d'un classement univoque. Ces critères sont les suivants, dans l'ordre des priorités décroissantes :

- l'espèce chimique du numéro atomique le plus élevé a priorité (les atomes fantômes ont le numéro 0)
- si deux atomes de même espèce sont en compétition, celui qui porte le plus petit nombre de fantômes a priorité
- pour deux isotopes la priorité va à celui dont la masse est la plus élevée
- les directions de développement Z ont priorité sur celles qui sont en E (voir exemple plus loin)
- si deux substituants ne diffèrent que par leur configuration absolue, les dispositions *R,R* ou *S,S* ont priorité sur *R,S* ou *S,R*. De même *r* a priorité sur *s* et *R* sur *S* (symboles explicités plus loin) ;
- pour la normalisation de la connectivité des noyaux aromatiques on retient la structure mésomère présentant le système conjugué le plus étendu possible et contenant le plus petit nombre de charges ou d'atomes porteurs d'électrons célibataires.

L'établissement de la séquence des priorités a lieu de la façon suivante :

on classe les atomes du premier rang selon leur numéro atomique et retient toutes les priorités qu'il est possible d'établir. Si ce classement ne lève pas toutes les indéterminations, on passe à l'examen des atomes du second rang de chacune des directions de développement non classées.

Considérons à titre d'exemple le cas du  $D_g$  (+) glycéraldéhyde dont la configuration absolue (38) est la suivante :



L'indétermination impose la comparaison terme à terme des deux groupes d'atomes du second rang :

groupe aldéhyde ... O <sub>00</sub>	O <sub>000</sub>	H	priorité 2
groupe méthylol ... O <sub>00</sub>	H	H	priorité 3
identité	priorité de O <sub>000</sub>	identité	

On voit que le groupe aldéhyde a priorité sur le groupe méthylol.

Si l'indétermination n'est toujours pas levée, on continue les comparaisons entre groupes d'atomes du troisième rang. En voici un exemple :

1 <sup>er</sup> rang	C C C C	indétermination totale		
2 <sup>e</sup> rang	groupe tBu C C C	sBu C C H	iBu C H H	nBu C H H
	priorité 1	priorité 2	indétermination	
3 <sup>e</sup> rang	groupe	iBu C C H	nBu C H H	priorité 4
		priorité 3		

etc... jusqu'à suppression de toute indétermination.

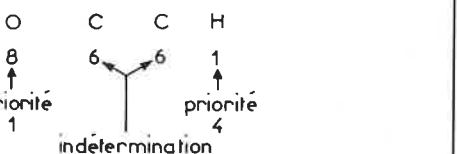
Pour les molécules douées de pouvoir rotatoire présentant un axe de chiralité ou un plan de chiralité, d'autres critères ont été retenus. Nous ne les examinerons pas ici.

Il reste à noter la configuration absolue au niveau de chaque centre de chiralité. A cet effet on utilise les symboles *R* et *S*, liés à la

convention suivante :

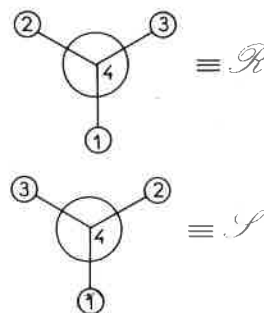
- orienter les 4 directions de développement, issues du centre de chiralité et représentées par les 4 axes d'un tétraèdre régulier, de façon telle que l'entité la moins prioritaire (qui peut éventuellement correspondre à un doublet d'électrons non partagé, à un électron célibataire ou à une orbitale atomique vacante) soit placée en disposition de fuite par rapport à l'observateur.

- projeter les 3 directions de développement restantes dans un plan perpendiculaire à l'axe de la quatrième direction. Si la séquence



des priorités suit le sens des aiguilles d'une montre, la configuration absolue est symbolisée par la lettre *R*. Si la séquence tourne

dans le sens contraire, la configuration absolue est symbolisée par la lettre *S*.



Il ne reste plus qu'à étendre la notation de la configuration absolue à l'ensemble des centres de chiralité de la molécule pour arriver à la description complète de la configuration de celle-ci (toujours dans l'hypothèse de l'absence d'axes et de plans de chiralité).

La simplicité de chacune des opérations mises en jeu exige en contrepartie un respect rigoureux de la logique du système ; on peut aisément montrer qu'une permutation des

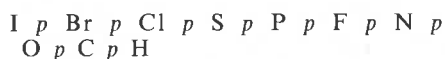
opérations ou des critères peut entraîner des conséquences graves.

C'est pourquoi les « simplifications » auxquelles ont procédé bon nombre d'auteurs de manuels paraissent regrettables à plus d'un titre ; elles ne permettent pas à l'étudiant d'acquérir la logique réelle de la règle séquentielle et escamotent les difficultés qui se rencontrent fréquemment. Les exemples fournis sont alors nécessairement très simples et donnent au lecteur une assurance non justifiée, mais ne permettent pas la résolution d'un grand nombre de problèmes de notation de configuration auxquels un chimiste peut être confronté au cours de sa carrière, comme le relève (39) R.S. Cahn.

### Exemple de spécification de la configuration au niveau de centres de chiralité

Nous illustrerons tout d'abord les opérations décrites ci-dessus, puis nous discuterons un certain nombre de situations pouvant dérouter le non-spécialiste.

Le premier critère de sélection conduit à la séquence bien connue



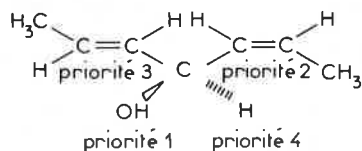
(le symbole  $p^*$  relie l'atome prioritaire, situé à sa gauche, à l'atome subordonné placé à sa droite).

L'application du critère de préséance isotopique est d'une application aussi simple que précédemment ; la séquence

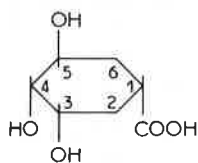


en est une illustration.

L'examen de la préséance de Z sur E, qui intervient au cours de la comparaison de deux structures ne se distinguant que par leur configuration, mérite quelques commentaires. Un exemple simple est fourni par la substance suivante :



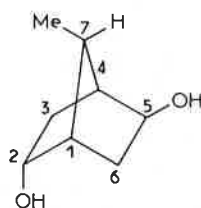
Dans le cas de substances cycliques on opère de la même façon, comme nous allons le montrer à partir de deux exemples tirés de la publication (30) de Cahn, Ingold et Prelog. Dans l'acide hydroshikimique



\* Nous préférons ce symbole à  $\triangleright$  qui suggère des différences de taille. On peut lire en effet dans certains ouvrages que l'on « considère successivement les atomes ou groupes grands > moyens > petits > minimes ». Ce langage peut induire le lecteur en erreur.

les deux branches allant de  $C_1$  à  $C_4$  ont même chiralité au niveau des atomes  $C_3$  et  $C_5$  (il est facile de s'en assurer : si au niveau de ces carbones les chiralités respectives étaient inverses l'une de l'autre, il existerait un plan de symétrie passant par  $C_1$  et  $C_4$ ). Pour pouvoir noter les chiralités au niveau des atomes  $C_1$  et  $C_4$  il faut comparer les dispositions des substituants prioritaires de chacun de ces atomes avec celles des substituants prioritaires de  $C_3$  et de  $C_5$ . On trouve une disposition Z entre d'une part les OH de  $C_4$  et de  $C_3$ , entre d'autre part COOH de  $C_1$  et OH de  $C_5$ . De même, les OH de  $C_4$  et de  $C_5$  sont en disposition E, tout comme COOH de  $C_1$  et OH de  $C_3$ . Donc la branche  $C_1$ - $C_2$  a priorité sur la branche  $C_1$ - $C_6$  ; de même la branche  $C_4$ - $C_3$  a priorité sur la branche  $C_4$ - $C_5$ . En définitive, l'acide hydroshikimique est plus correctement appelé acide (trihydroxy 3  $S$ , 4  $R$ , 5 $S$ ) cyclohexyl-1  $S$  carboxylique.

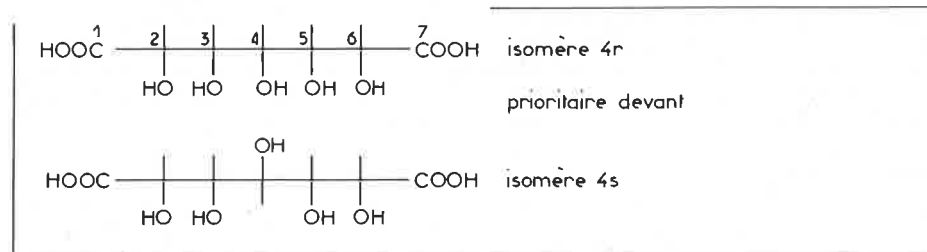
Le problème posé par le dihydroxy-2a, 5e méthyl-7 bicyclo [2,2,1] heptane se situe



au niveau de la spécification de la chiralité de l'atome  $C_7$ . Le lecteur constatera qu'avant application du critère Z p E, il y a indétermination non réductible au niveau des segments  $C_7$ - $C_1$  et  $C_7$ - $C_4$ . Pour la lever il faut examiner la disposition des substituants prioritaires au niveau des segments prioritaires, issus respectivement de  $C_1$  et de  $C_4$ . Sur les deux segments ces substituants sont OH et  $\triangleright C_7$ HMe. Sur le segment  $C_1$ - $C_2$  ils sont en disposition E ; sur le segment  $C_4$ - $C_5$  en disposition Z. Par conséquent le segment  $C_7$ - $C_4$  a priorité sur le segment  $C_7$ - $C_1$  et la molécule est correctement désignée comme le dihydroxy-2  $R$ , 5  $S$  méthyl 7  $S$  bicyclo [2,2,1] 1  $S$ , 4  $S$  heptane.

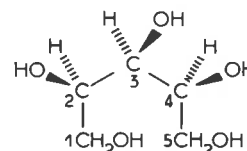
Nota : En ne respectant pas l'ordre du test des critères, on peut arriver à une conclusion inverse. Ainsi, en appliquant le critère  $R \ p \ S$  avant Z p E, comme on peut être tenté de le faire, on attribuerait à  $C_7$  une spécification de chiralité inversée.

Le critère  $R \ R \ p \ S \ S$  est illustré par les deux isomères de l'acide pentahydroxy 2  $S$ , 3  $S$ , 4, 5  $R$ , 6  $R$ , heptane dicarboxylique-1,7.

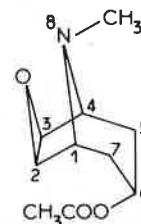


Cette molécule possède un plan de symétrie passant par  $C_4$  et ses substituants. Il est néanmoins possible de spécifier la configuration absolue au niveau de  $C_4$  par application du critère  $R \ R \ p \ S \ S$ . L'absence de pouvoir rotatoire par compensation interne (composé méso) au niveau de  $C_4$  fait que ce dernier est dit « pseudo-asymétrique », la permutation de ces deux substituants H et OH ne change rien au caractère méso de la molécule. Les atomes pseudo-asymétriques sont désignés par  $r$  ou  $s$ , selon la configuration séquentielle.

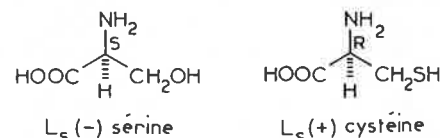
La présence de  $R$  sur  $S$  conduit à la spécification de chiralité 2  $R$ , 3  $s$ , 4  $S$  dans l'exemple suivant :



et à 1  $R$ , 2  $R$ , 3  $S$ , 4  $S$ , 6s, 8s pour le dernier exemple de cette série :

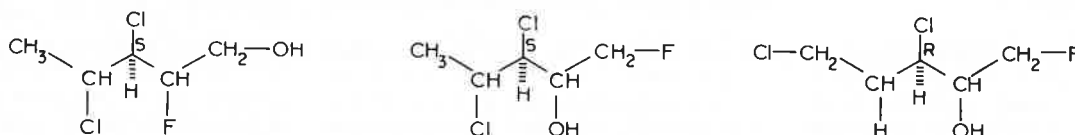


Les spécifications  $R$  ou  $S$  établies pour une molécule ne permettent en aucun cas de déduire *a priori* les spécifications pour une molécule voisine, il faut s'assurer toujours que les parties distinctives qui permettent d'atteindre deux composés voisins à partir d'un squelette moléculaire donné, n'ont pas d'implications au niveau de la logique de la règle séquentielle. Ainsi, la L sérine et la L cystéine ont le même squelette d'acide  $\alpha$ -aminé :

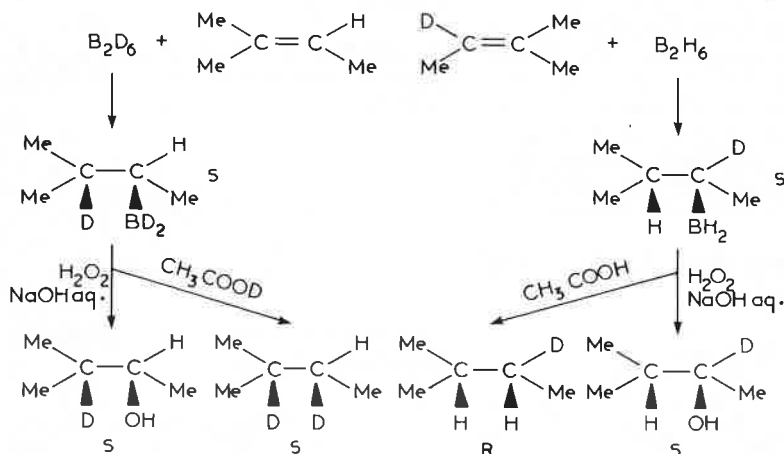


Cependant, leurs spécifications de chiralité sont inverses l'une de l'autre, car ce qui emporte la décision ce n'est pas l'existence d'un squelette carboné commun, mais la présence de la fonction thiol sur la fonction carboxyle d'une part, la présence du carboxyle sur l'hydroxyle de l'autre.

La situation est analogue pour le groupe de composés suivant :



Lorsqu'on change un substituant au niveau du centre de chiralité, la réalité n'est pas toujours aussi simple. Considérons les séquences des réactions :



Ainsi, lorsque le substituant sur lequel on agit a la priorité 1 (cas de OH) ou la priorité 3 (cas de D) dans notre exemple, cela ne change pas la spécification, par contre lorsqu'on change un substituant de priorité 1 contre un substituant de priorité 4, la spécification est inversée.

Dans tous les cas les spécifications de chiralité permettent, sans ambiguïté, de détermi-

ner la configuration absolue au niveau de chaque centre de chiralité, grâce à l'établissement d'un « ordre local » au niveau de chacun des centres.

Nous arrêtons là ces exemples, le lecteur trouvera sans peine dans les ouvrages et journaux chimiques des structures qui lui permettront d'exercer sa sagacité dans l'application des règles de Cahn, Ingold et Prelog. Celles-ci ne constituent qu'un embryon de description ordonnée et univoque de l'environnement d'un élément de chiralité et pourtant elles ne manquent pas d'efficacité. Elles ont d'immenses avantages sur les

règles antérieures, car celles-ci ne permettaient de relever qu'un effet global d'asymétrie, quel que soit le nombre de centres, d'axes ou de plans de chiralité. En outre les notations de cette asymétrie étaient devenues source de confusion. Ainsi Biot notait (+) et (-) la déviation du plan de la lumière polarisée, que cette déviation trouve son origine dans la structure de la maille cristalline ou dans celle de la molécule. Pasteur n'examine que les propriétés de molécules ; il note *d*, *l* et *dl* pour le racémique. En 1906 Rosanoff propose la notation D, L combinée avec (+), (-) ; D et L exprimaient une disposition spatiale conventionnelle du glycéraldéhyde, (+) et (-) le sens de la déviation de la lumière. Tous les composés issus d'une filiation à partir du D(+) glycéraldéhyde appartenaient ainsi à la série D, etc. Cette notation a encore été affinée vers 1940, lorsqu'on s'est rendu compte de l'intérêt de distinguer deux filiations, l'une surtout appliquée pour les oses et ayant pour base le glycéraldéhyde (notation D<sub>g</sub>, L<sub>g</sub>) l'autre utilisée pour la filiation des acides aminés et basée sur la sérine (notation D<sub>s</sub> et L<sub>s</sub>). La suppression de tout problème de rattachement d'un composé à telle ou telle substance de base et la possibilité de formuler la stéréochimie absolue au niveau de chacun des éléments de chiralité d'une molécule constituent un progrès très important que nous devons à Cahn, Ingold et Prelog.

## Restitution de la stéréochimie par les systèmes de documentation automatique.

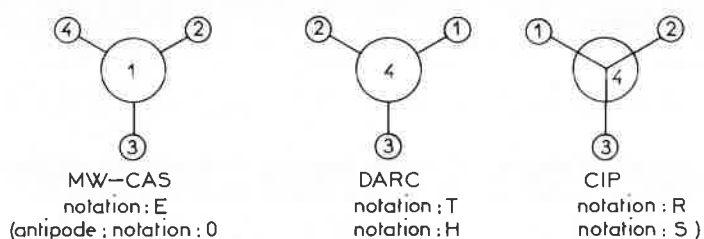
Les deux principaux systèmes de description moléculaire, permettant l'établissement de banques de documentation automatique et de traitement de données, sont les algorithmes Morgan-CAS et DARC. Pour les deux systèmes les règles d'ordonnance sont applicables à des représentations des molécules dans le plan, elles ont été complétées pour permettre de traiter les molécules dans leur disposition tridimensionnelle... Le code « Morgan-CAS » a été adapté par Wipke et Dyott (40) pour apprécier la disposition spatiale au niveau des « stéréocentres » que constituent les centres de chiralité et les atomes de carbone d'une liaison éthylénique (isomères Z et E). Le système DARC a été complété (41,42) pour permettre le traitement de toutes les situations stéréochimiques envisageables. Ainsi, chacun de ces deux systèmes repose sur un algorithme conduisant à un ordre cohérent ; une fonction d'ordonnance unique est utilisée, que la description porte sur la représentation plane ou tridimensionnelle d'une molécule. Si nous considérons l'algorithme « Morgan-Wipke-CAS », nous remarquons que ses auteurs ont basé la description de l'ordre

autour d'un centre de chiralité sur l'ordre global instauré dans la molécule. Lorsque l'observateur relève la séquence des substituants du centre chiralité en observant ce dernier le long de l'axe reliant le substituant de priorité la plus élevée au centre chiral, les autres substituants défilent dans l'ordre des priorités décroissantes, soit selon le sens horaire (noté E), soit selon le sens trigonométrique (noté O) ; O (odd) et E (even) désignant le nombre de permutations de substituants que l'ordinateur doit réaliser pour classer les substituants du centre de chiralité par ordre croissant.

Avec le système DARC les opérations sont plus simples, car l'établissement au niveau d'un centre de chiralité d'un ordre local, indépendant du maître-ordre, est une opération licite. L'observation de la séquence des substituants se fait le long de l'axe reliant le substituant le moins prioritaire au centre de chiralité. En fonction du sens de rotation selon lequel on arrive à établir la séquence des substituants dans l'ordre des priorités décroissantes, on note H (sens horaire) ou T (sens trigonométrique).

A notre avis, la manipulation manuelle de l'algorithme de Morgan est souvent difficile et par conséquent délicate l'attribution à une substance d'un nom comportant les attributs stéréochimiques. Là encore le problème est commodément résolu par le système DARC dont les règles d'une analyse vectorielle rigoureuse et automatisable se traduisent par une expression d'application manuelle aisée.

Un dernier point mérite attention. L'ordonnance des nœuds d'un graphe topologique varie avec l'algorithme utilisé, d'où l'impossibilité qu'il y a à obtenir des correspondances directes entre les différentes descriptions topologiques. Notons aussi que l'observation de la séquence des priorités selon Cahn, Ingold et Prelog a lieu selon un demi-axe qui ne se confond pas avec une arête du graphe topologique. La figure suivante, où les chiffres 1,2,3,4 indiquent l'ordre de priorité décroissante des substituants au niveau d'un centre de chiralité, fait apparaître les différences entre les systèmes dans le domaine de la notation stéréochimique.



**Représentation d'une même molécule, faisant apparaître l'ordre de priorité et sa notation selon les systèmes Morgan-Wipke, CAS (MW-CAS), DARC, Cahn, Ingold, Prelog (CIP).**  
**N.B. : dans les trois cas l'observateur se situe en avant du plan de la feuille.**

L'exemple suivant illustrera les différences d'ordonnance locale obtenue à l'aide des descripteurs des trois systèmes. Dans le diméthyl-2,2 chloro-4 hexane où l'atome C<sub>4</sub> constitue le centre de chiralité, l'atome de chlore présente la priorité la plus élevée

dans le cas du descripteur CIP, mais la priorité 3 avec les descripteurs MW-CAS et DARC.

Cette incompatibilité condamne l'utilisation des règles de Cahn, Ingold, Prelog dans la

description automatique des molécules et le traitement informatique des données qui leur sont rattachées, sans enlever en rien leur utilité dans la pratique courante du laboratoire et sans infirmer les mérites de leurs auteurs. En effet, lorsqu'une substance chimique est enregistrée dans un fichier de documentation automatique, les noms qui lui ont été attribués antérieurement sont relevés, à côté de son code dont la manipulation à l'intérieur de l'ordinateur, tant en documentation qu'à d'autres fins, est transparente à l'utilisateur. A la restitution le chimiste reçoit, à côté du code, de la formule développée et de ses dispositions stéréochimiques, tous les noms synonymes utilisés antérieurement à la codification, de telle sorte que si la nomenclature en *R* et *S* a été établie auparavant, elle est restituée.

## Conclusion et bibliographie

A juger le tout à travers la partie, on est amené à constater que, quoique plus que centenaire dans ses liens avec la chimie, la théorie des graphes n'a pas encore donné tous ses fruits. Par exemple, la confrontation entre des données structurales et des données, il est possible d'établir des rapprochements moléculaires des analogies et des divergences liées à des aspects structuraux. Ainsi, par une exploitation rationnelle et exhaustive des banques de données il est possible d'établir des rapprochements entre structure et comportement, puis, après une série de vérifications on peut aboutir à des identifications de structure à travers les analyses de comportement. Ces confrontations entre structure et comportement statique (p. ex. propriétés physiques) ou dynamique (p. ex. réactivité) permettent en outre l'établissement de relations d'interdépendance entre ces deux grandeurs. Ces relations sont la source d'informations prévisionnelles de comportement, relations dont la préférence plus ou moins grande est fonction de la taille de la population de composés sur laquelle elles sont basées.

La méthode topologique DARC semble particulièrement adaptée à l'examen des liens entre la structure des molécules et leurs propriétés physicochimiques ou pharmacodynamiques dont elle constitue un mode d'étude prévisionnelle (43,44). Nul doute que dans un avenir proche les chimistes informaticiens amèneront de nouveaux développements dans ce domaine des méthodes prévisionnelles dont l'intérêt dépasse largement celui de la chimie moléculaire, de la pharmacologie ou de la biologie.

## Bibliographie

(1) A. M. Boutlerov, *Zeitschr. f. Chemie*, 1863, **6**, 500.  
 (2) Voir l'étude sur les butènes de A. M. Boutlerov, *Liebigs Ann. der Chemie*, 1867, **144**, 1.  
 (3) A. Ladenburg, *Ber.*, 1869, **2**, 140.

(4) A. Kekulé, *Zeitschr. f. Chemie*, 1867, **3**, 214.  
 (5) A. Von Baeyer, *Ber.*, 1885, **18**, 2277.  
 (6) H. Sachse, *Ber.*, 1890, **23**, 1363.  
 (7) H. Sachse, *Z. Physik. Chem.*, 1892, **10**, 203.  
 (8) E. Mohr, *J. Prakt. Chem.*, 1918, **98**, 315.  
 (9) W. Hückel, *Ann. der Chem.*, 1925, **441**, 42.  
 (10) D. H. R. Barton, *Experientia*, 1950, **6**, 316.  
 (11) J. H. Van't Hoff, *Bull. Soc. Chim.*, 1875, **23**, 295.  
 (12) J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim.*, 1874, **22**, 337.  
 (13) A. Cayley, a) *Philos. Mag.*, 1874, **67**, 444 ; b) *Ber.*, 1875, **8**, 1056 ; c) *Amer. J. Math.*, 1881, **4**, 266.  
 (14) A. Cayley, *Philos. Mag.* 1857, **13**, 19.  
 (15) C. M. Blair et H. R. Henze, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1932, **54**, 1098 et 1538.  
 (16) C. Berge « La théorie des graphes et ses applications », Dunod, Paris, 1963.  
 (17) C. Berge « Graphes et hypergraphes », Dunod, Paris, 1971.  
 (18) F. Harary « Graph Theory », Addison-Wesley, Reading, 1969.  
 (19) « Chemical applications of graph theory », ed. A. T. Balaban Academic Press, London, 1976.  
 (20) J. E. Dubois in ref. (19), p. 333 à 370.  
 (21) J. E. Dubois, D. Laurent et A. Aranda, *J. Chim. Phys.*, 1973, p. 1608 et 1616.  
 (22) J. E. Dubois in « Computer representation and manipulation of chemical information » W. T. Wipke, S. Heller, R. Feldmann and E. Hyde, editors John Wiley and Sons, New-York, 1974.  
 (23) J. E. Dubois, *Israël J. of Chem.*, 1975, **14**, 17 (25th IUPAC Congress, Jerusalem, 1975).  
 (24) G. M. Dyson « A new notation and enumeration system for organic compounds ». 2<sup>e</sup> édition, Longmans, London, 1949, p. 3-11.  
 (25) W. J. Wiswesser, *Chem. Eng. News*, 1952, **30**, 3523.  
 (26) E. G. Smith « The Wiswesser Line-

Formula Chemical Notation », Mc Graw-Hill Book Co ; New York (N. Y.) 1968.  
 (27) H. L. Morgan, *J. Chem. Doc.*, 1965, **5**, 4 et 107.  
 (28) L. H. Campey, E. Hyde et A. R. H. Jackson, *Chemistry in Britain*, 1970, **6**, 427.  
 (29) E. Hyde, F. W. Matthews, L. H. Thomson et W. J. Wiswesser *J. Chem. Docum.*, 1967, **7**, 200.  
 (30) L. H. Thomson, E. Hyde et F. W. Matthews, *J. Chem. Docum.*, 1967, **7**, 204.  
 (31) E. Hyde et L. H. Thomson, *J. Chem. Docum.*, 1968, **8**, 138.  
 (32) J. E. Dubois, J. C. Bonnet, D. Laurent et H. Viellard, note scientifique n° 2, supplément au n° 6 février 1971, Bulletin de l'IRIA (comité de recherche en informatique, Paris).  
 (33) « Règles de nomenclature pour la chimie organique » dites règles 1965 de l'IUPAC. Adaptation française publiée par la Société Chimique de France, partie A, B et C (1968 et 1974), partie E, F (1976).  
 (34) Journal « *Le Monde* », 30<sup>e</sup> année, n° 10272 du 8 février 1978, p. 17, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> colonnes et *Chem. Eng. News*, 1978, **56** (15) 41 : Rapport annuel d'activité de l'American Chemical Society.  
 (35) R. S. Cahn et C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.*, 1951, p. 612.  
 (36) R. S. Cahn, C. K. Ingold et V. Prelog, *Experientia*, 1956, **12**, 81.  
 (37) R. S. Cahn, C. K. Ingold et V. Prelog, *Angew. Chem.*, 1966, **78**, 413 et *Angew. Chem. Intern. Ed.*, 1966, p. 385.  
 (38) J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman et A. J. Von Bommel *Nature* (Londres) 1951, **168**, 271.  
 (39) R. S. Cahn, *J. Chem. Educ.*, 1964, **41**, 116.  
 (40) W. T. Wipke et T. M. Dyott, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 4825 et 4834.  
 (41) J. E. Dubois, M. J. Alliot et H. Viellard, *C. R. Acad. Sci.*, 1970, **271(C)**, 1412.  
 (42) J. E. Dubois, A. Panaye, et M. J. Cojan-Alliot *C. R. Acad. Sci.*, 1975, **280(C)**, 353.  
 (43) J. E. Dubois, D. Laurent et A. Aranda, *J. Chim. Phys.*, 1973 p. 1608 et 1616.  
 (44) J. E. Dubois et J. P. Doucet, *J. Org. Magn. Res.*, 1978, **11**, 87.