Le prix Nobel de chimie 1985 décerné à J. Karle et H. Hauptmann pour leurs travaux en cristallographie

Une nouvelle ère dans la résolution des structures cristallines

Yves Jeannin*

J. Karle

H. Hauptmann

Le Comité Nobel a toujours regardé d'un œil attentif l'évolution des recherches impliquant les rayons X. Ce rayonnement électromagnétique a donné lieu à un nombre considérable de travaux dû à la richesse des phénomènes qu'il provoque.

Il est intéressant de noter que le premier prix Nobel de physique fut attribué, en 1901, à Röntgen pour la découverte des rayons X ; c'est leur nature, étrange à l'époque, qui leur valurent leur nom. Comme le raconte Ewald dans ses souvenirs, l'idée de les utiliser pour provoquer une diffraction par les cristaux germa dans l'esprit de M. von Laue au cours d'une promenade qu'ils firent ensemble, à Munich, dans le Englische Garten, alors qu'Ewald expliquait à Laue le sujet de sa thèse, préparée sous la direction de Sommerfeld. L'analogie longueur d'onde-distance interatomique semblait avoir retenu l'attention de Laue mais, comme on dit simplement, l'ensemble paraissait l'avoir laissé rêveur. Ce sentiment n'était qu'une apparence et du rêve naquit une réalité à laquelle Ewald n'avait guère songé. La photo ci-contre est une reproduction du document original signé par Laue lui-même. Il représente la diffraction des rayons X par la blende, expérience réalisée par Friedrich et Knipping à l'instigation de Laue.

En 1914, Laue obtint le prix Nobel pour cette découverte aux immenses conséquences. En 1915, ce fut le tour de W.H. Bragg et W.L. Bragg de recevoir la suprême récompense pour leur étude sur la structure des cristaux par rayons X.

Une nouvelle méthode expérimentale était née.

Cependant, à cette époque, il subsistait encore un doute sur la nature de ce rayonnement et la discussion allait bon train. De ce fait, la physique des rayons X continuait à susciter de nombreuses réflexions et le prix Nobel fut décerné par trois fois à des physiciens : en 1917, à Barkla, pour ses découvertes sur la radiation K caractéristiques des éléments ; ceci devait déboucher sur la fameuse loi de Moseley, tué dans les combats de la première guerre mondiale ; en 1924, le prix allait à M. Siegbahn, pour la spectroscopie des rayons X ; puis, en 1927, à Compton, pour la découverte de l'effet qui porte désormais son nom.

Pendant ce temps, des structures cristallines étaient régulièrement élucidées. Il s'agissait surtout de composés de haute symétrie dans lesquels le nombre de paramètres à atteindre restait très faible. Il existait en effet une difficulté insurmontable. Les physiciens avaient établi que la carte représentant la densité électronique en un point quelconque d'un cristal peut être déduite des amplitudes diffusées par le simple calcul d'une série de Fourier tridimensionnelle dont les coefficients sont précisément ces amplitudes. Or tout le monde sait que la grandeur mesurable en

* *Président de la Division Chimie de coordination.*

optique est l'intensité. Par conséquent, toute mesure d'une intensité diffractée ne permet de connaître que le module de l'amplitude diffractée ; l'information relative à la phase est perdue. On ne peut faire d'hologramme qu'avec une lumière cohérente. L'obstacle était majeur.

Entre 1930 et 1935, Patterson trouva une première clef ouvrant la porte à la détermination d'un bien plus grand nombre de structures. Sa première publication sur le sujet date de 1934. Résumons simplement le principe. Si l'on fait le produit de la densité électronique en un point quelconque du réseau cristallin par celle correspondant à un autre point quelconque du même réseau cristallin, ce produit sera nul sauf si deux atomes sont présents en chacun de ces points. Tel fut le point de départ qui s'avéra vite très fructueux dans la mesure où ce produit ne fait plus intervenir l'amplitude mais le carré de son module, la grandeur directement fournie par l'expérience.

La diffraction des rayons X sortait de l'époque des balbutiements.

Pendant 25 ans, la méthode fut appliquée avec succès par les cristallographes, et elle continue de l'être lorsque le besoin s'en fait sentir. Elle présente cependant une difficulté que l'on résout de la manière suivante : pour des raisons trop longues à expliquer, la méthode ne donne que des distances interatomiques. N atomes donnent donc N(N −1) distances, ce qui compliquent le problème. Le produit évoqué ci-dessus dépend du produit du nombre d'électrons des deux atomes. Donc la présence d'un atome dit lourd, c'est-à-dire à grand nombre d'électrons, va simplifier le problème en ne rendant visibles que les distances où il est impliqué. Cela oblige donc à une manipulation chimique de la molécule si tous ces atomes sont identiques, ou presque. C'est le cas des composés organiques qui ne contiennent que du carbone, de l'oxygène, de l'azote, l'hydrogène ne comptant pas, car il a trop peu d'électrons pour être vu aisément. Il est évident que l'on ne sera pas toujours sûr que cette manipulation ne modifie pas la structure du composé sur lequel on s'interroge. Il fallait toutefois se contenter de cette méthode dite de l'atome lourd, faute de mieux.

Le mieux devait venir.

En attendant, les études aux rayons X allaient bon train et des molécules fort complexes voyaient leurs structures élucidées. En 1962, Kendrew et Perutz reçurent le prix Nobel pour l'étude de la structure des protéines. En 1964, Dorothy Crowfoot Hodgkin l'obtint pour l'étude aux rayons X de substances biochimiques importantes. En 1976, ce fut le tour de Lipscomb qui s'illustra de façon remarquable dans l'étude des boranes non seulement au plan structural, mais aussi au plan théorique.

A cette liste, il convient d'ajouter Debye, dont le prix date de 1936, et qui l'obtint notamment pour ses travaux sur la diffraction des rayons X et des électrons par les gaz, ainsi que Wilkins, Crick et Watson qui reçurent les prix Nobel de Médecine en 1962 pour leurs résultats exceptionnels sur la structure en double hélice du DNA.

Évoquons maintenant les méthodes "directes".

Il a été dit plus haut que la densité électronique d'un cristal est la transformée de Fourier de l'espace des amplitudes. Or l'amplitude est un nombre complexe tandis que la densité électronique est un nombre réel positif. Il doit donc y avoir quelque part dans les données expérimentales des relations mathématiques qui puissent conduire à cette évidence. Ainsi peut être présentée de façon schématique l'idée de base. Dans les faits, des relations furent trouvées. En 1947, Harker et Kasper proposèrent des inégalités, conséquence de la symétrie, qui relient les phases et les intensités de diffraction. En 1949, Karle et Hauptmann montrèrent que des inégalités plus générales existent qui n'ont pas nécessairement un lien avec la symétrie. Puis Karle et son épouse franchirent une étape considérable dans les années 60, en mettant au point une méthode dite d'addition symbolique, méthode dans laquelle les seules opérations à effectuer sont véritablement des additions entre les intensités ramenées à une échelle convenable, pour obtenir les phases avec une bonne probabilité. L'auteur de cet article se souvient d'une conversation avec Isabella Karle, épouse de J. Karle et elle-même cristallographe de renom : elle disait avoir déterminé une structure en une soirée tout en regardant la télévision... Certes il faut enlever à cette boutade tout ce qu'elle a de caricatural pour n'en garder que l'essentiel, la simplicité d'utilisation de la méthode.

Quel extraordinaire chemin parcouru, du premier diagramme de la blende aux techniques actuelles de résolution des structures cristallines !

Comme on peut s'en douter, les choses ne sont pas aussi élémentaires et les cas d'espèces sont nombreux. Le mémoire original de Karle et Hauptmann (1954) aura été à l'origine d'un nombre considérable de travaux. La mise en œuvre de cette méthode dite directe repose sur une exploitation statistique des résultats expérimentaux. Or une statistique n'a de sens que si l'échantillon des données est représentatif, ou mieux que si l'ensemble des données est complet. De ce fait, cette méthode s'est d'autant mieux répandue que les ordinateurs devenaient plus puissants et plus accessibles.

Patterson n'aura pas eu le prix Nobel. Karle et Hauptmann ont eu le prix Nobel cette année. Trente ans de réflexions, de travail, d'essais, de perfectionnements et d'utilisation auront montré la puissance incroyable de cette méthode que l'on tente d'appliquer à des molécules de plus en plus grosses et à des structures de plus en plus complexes. De très performants programmes pour ordinateurs existent ; le plus populaire est sans aucun doute MULTAN, écrit par Woolfson et Germain. L'automatisme de la méthode est devenu tel que ce programme fonctionne comme une boîte noire. Il y a trente ans, la structure d'une molécule organique, d'un médicament par exemple, était impossible à résoudre sans y passer des mois, voire des années d'efforts ; aujourd'hui, ce résultat n'exige pas plus d'une journée de travail pour être obtenu dès que l'enregistrement des données est terminé.

COMMENT DES AMPLITUDES DIFFRACTÉES, NOMBRES COMPLEXES, PEUVENT DONNER UNE DENSITÉ ÉLECTRONIQUE, NOMBRE RÉEL.

L'amplitude diffusée F(hkl) par un plan hkl du cristal est :

$$F(hkl) = \sum_i f_i . e^{-2\pi j(hx_i+ky_i+lz_i)}$$

somme prise sur tous les atomes de coordonnées x_i, y_i, z_i d'une maille.

Soit une structure hypothétique basée sur le carré de la densité électronique ϱ^2 du même cristal. L'amplitude correspondante est :

$$G(hkl) = \sum_i g_i . e^{-2\pi j(hx_i+ky_i+lz_i)}$$

Si tous les atomes sont chimiquement identiques, les f_i et les g_i sont les mêmes et donc :

$$f.G(hkl) = g.F(hkl)$$

Or on sait que G(hkl) est la transformée de Fourier de ϱ^2 :

$$G(hkl) = \int_V \varrho^2(xyz).e^{2\pi j(hx+ky+lz)}.dV$$

$\varrho^2(xyz)$ est une fonction périodique développable en série de Fourier :

la densité électronique en un point du cristal s'exprime par :

$$\varrho(xyz) = \frac{1}{V}\sum\sum\sum F(h'k'l').e^{2\pi j(h'x+k'y+l'z)}$$

d'où il vient :

$$G(hkl) = \frac{g}{f} F(hkl) = \frac{1}{V}\sum\sum\sum F(h'k'l').F(h-h',k-k',l-l')$$

F(hkl) est un nombre complexe : multiplions à droite et à gauche par :

$$F(-h,-k,-l) = F^*(hkl)$$

$$|F(hkl)|^2 = \frac{1}{V}\frac{f}{g}\sum\sum\sum F(-h,-k,-l).F(h'k'l').F(h-h',k-k',l-l')$$

Si, dans cette somme dont le nombre de termes n'est pas infini, il existe trois valeurs importantes pour chacun des trois modules des trois nombres complexes, ce terme triple produit de ces trois nombres pourra approximer la somme :

$$F(hkl)_2 = \frac{1}{V}\frac{f}{g} F(-h,-k,-l).F(h',k',l').F(h-h',k-k',l-l')$$

Le premier membre de cette égalité est un nombre réel : il doit alors exister une relation entre les phases des trois nombres complexes du second membre :

$$\phi(-h,-k,-l) + \phi(h',k',l') + \phi(h-h',k-k',l-l') = 0$$

Ainsi apparaissent des relations entre les phases.

On achèvera ce court exposé par une anecdote. Karle a appris qu'il avait le prix Nobel dans l'avion qui le ramenait d'Europe, par le commandant de bord. Hauptmann était à la piscine locale de l'YMCA.

Jérôme Karle, âgé de 67 ans, dirige le laboratoire de structure de la matière au Naval Research Laboratory de Washington où il a accompli pratiquement toute sa carrière. Herbert Hauptmann, âgé de 68 ans, est Vice-Président de la Medical Foundation de Buffalo depuis 1972 ; il est aussi Professeur de biophysique à l'Université de l'État de New York à Buffalo.

Le chemin parcouru entre la première expérience de Laue en 1914 et l'année 1985 est immense. Il a conduit à la méthode qui permet de déterminer avec aisance des structures aussi complexes que celles de peptides, de stéroïdes, ou d'alcaloïdes. On peut maintenant atteindre la structure de composés qui contiennent plus d'une centaine d'atomes dans leur unité asymétrique, avec, pour seules informations, les intensités de diffraction et la formule chimique.