



# Aperçu historique sur l'analyse conformationnelle

Michèle Beugelmans-Verrier \* *chercheur au CNRS*

Dédié au Professeur Sir Derek Barton  
à l'occasion de son soixante-quinzième anniversaire\*\*.

C'est grâce aux méthodes physiques modernes, spectroscopie tout particulièrement, que le concept fondamental d'analyse conformationnelle a pu prendre son essor au milieu du XX<sup>e</sup> siècle.

Le mot conformation apparaît pour la première fois en 1929 dans la littérature, introduit par W.N. Haworth dans son ouvrage sur les sucres [1]. Il désigne l'un quelconque des arrangements dans l'espace des atomes d'une molécule qui résulte de la rotation autour d'une simple liaison ; ces arrangements spatiaux ou conformères sont rapidement interconvertibles et donc inséparables. Théoriquement, la plupart des molécules peuvent avoir un nombre infini de conformations ; cependant, en général, quelques-unes d'entre elles sont énergétiquement favorisées c'est-à-dire plus stables. De multiples méthodes ont été utilisées pour déterminer les conformations privilégiées des molécules : diffraction des rayons X et électronique, infrarouge, Raman, ultraviolet, résonance magnétique nucléaire, dispersion rotatoire entre autres.

La conformation du cyclohexane revêt une importance particulière du fait que des cycles à six chaînons entrent dans la structure d'un grand nombre de molécules d'intérêt biologique et de produits naturels.

La découverte des conformations du cyclohexane a une histoire qui remonte à la fin du siècle dernier. En 1890, le physico-chimiste de Berlin, Hermann Sachse [2], sur la base de calculs, avança l'hypothèse suivante : le cycle cyclohexanique peut adopter deux formes non planes (le terme configuration est utilisé) dans lesquelles les liaisons de valence de tous les carbones sont dirigées à 109° l'une de l'autre, c'est-à-dire suivant l'angle tétraédrique, par conséquent ces deux formes sont libres de contraintes angulaires et ainsi décrites :

- une forme rigide ou chaise dont la représentation graphique proposée par Sachse (*figure 1*) se présente comme deux triangles superposés, décalés de 60°, obtenus en joignant les positions des trois atomes de carbone situés dans chacun des deux plans.

- une forme flexible qui peut être facilement tordue en une variété de transformations dont l'une ressemble à un bateau.

Bien que Sachse ait remarquablement compris la géométrie tridimensionnelle du cyclohexane, ses idées ne furent pas retenues et même furent complètement ignorées dans un livre de base sur la chimie des composés alicycliques publié en 1905 par le chimiste finlandais O. Aschan [3] en Allemagne (Brunswick).

Cette situation était due pour une grande part à la prééminence de la théorie des tensions d'Adolph von Baeyer [4] selon laquelle le cyclopentane, cycle à cinq chaînons, était une molécule plane stable car les angles internes d'un pentagone régulier sont de 108°, une valeur très proche de celle de l'angle tétraédrique 109° 28'. Quant au cyclohexane, il devait être également plan, du fait de sa parenté avec le benzène, mais cependant moins stable que le cyclopentane, à cause des tensions devant résulter de ce que les angles internes d'un hexagone sont de 120°, valeur éloignée de celle de l'angle tétraédrique.

Le fait que la proposition de Sachse n'ait pas reçu d'écho favorable à l'époque où elle fut émise était probablement dû aussi à ce qu'il suggérait, quoique de manière hypothétique seulement, que ce que nous appelons maintenant des conformères pouvaient être isolables et correspondre à certaines substances isomères étudiées alors, hypothèse qui s'est avérée erronée.

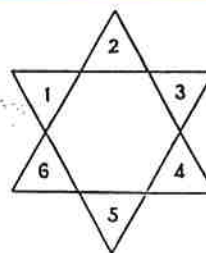


Figure 1 - Configuration normale symétrique" du cyclohexane de Sachse (1890).

\* Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex. Tél. : (1) 69.82.43.55. Fax : (1) 69.07.72.47.

\*\* D'après un exposé fait à la Journée du Club d'Histoire de la Chimie le 18 mai 1992, ESPCI, 10, rue Vauquelin, 75005 Paris.

En 1918, à Heidelberg, Ernst Mohr [5] ressuscite le concept de Sachse et fait remarquer, sans cependant apporter de preuves, que l'interconversion des conformères doit être trop rapide pour permettre leur isolement. Mais son article a peut-être eu plus d'impact que celui de Sachse car il est illustré par les premières représentations tridimensionnelles des formes chaise et bateau du cyclohexane (figure 2), dessinées probablement d'après des modèles moléculaires de Kékulé. Aussi, par la suite, la théorie des cycles cyclohexaniques non plans fut parfois mentionnée comme théorie de Sachse et Mohr [8a][11d].

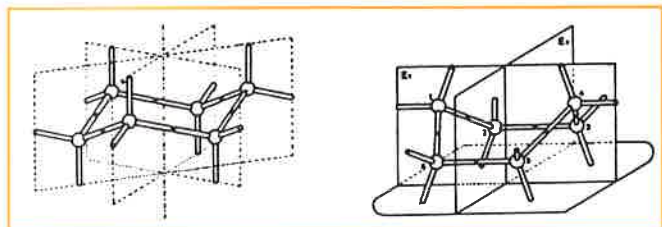


Figure 2 - Modèles chaise et bateau du cyclohexane de Mohr (1918).

De plus, Mohr avait prévu que les composés constitués d'anneaux cyclohexaniques accolés non plans, la décaline par exemple, pouvaient exister sous forme d'isomères *cis* et *trans* ; il supposait pour la décaline *cis* une structure bateau-bateau et pour la décaline *trans* une structure chaise-chaise (figure 3).

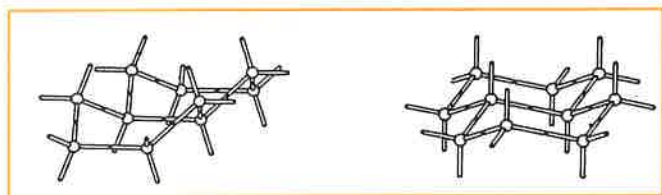


Figure 3 - Modèles des décalines *cis* et *trans* de Mohr (1918).

Au milieu du silence quasi général qui entourait cette théorie, il faut signaler cependant que, vers 1920 à Delft, J. Böeseken et ses collaborateurs, H.G. Derx en particulier, faisaient appel à des facteurs conformationnels pour rendre compte de leurs résultats concernant la conductivité de complexes de cyclohexane-diols-1,2 *cis* et *trans* avec l'acide borique et la formation d'un dérivé acétonique à partir du seul isomère *cis* [6]. "M. Böeseken (1920) attribuait la conduite différente des deux cyclohexanediols-ortho à une certaine souplesse de l'anneau sextuple, qui permettrait aux groupements hydroxyle d'obéir plus facilement à leur répulsion naturelle", écrit Derx en un français fort élégant. Et il explique, modèles moléculaires à l'appui, comment les observations du laboratoire de Delft sont interprétables grâce au fait "qu'il existe deux façons différentes dont on peut arranger les atomes de carbone" du cyclohexane, les deux configurations non planes et sans tension proposées par Sachse.

En outre, en 1926 et 1928, furent publiées les premières études cristallographiques aux rayons X de l'hexabromo- et de l'hexachlorocyclohexane par Constant Bilicke et ses élèves [7]. Bien qu'il semble clair sur les figures des articles, par exemple sur celle qui représente l'hexabromocyclohexane (figure 4), que les carbones du cyclohexane sont dans une conformation chaise, les auteurs n'en font pas mention et concluent simplement

que les distances interatomiques trouvées sont en accord avec une molécule contenant un anneau cyclohexanique d'atomes de carbone tétraédrique.

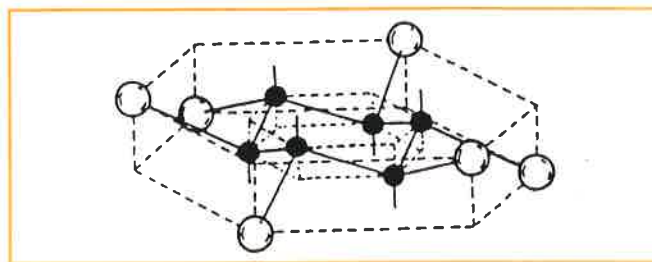


Figure 4 - Arrangement des atomes de carbone et de brome dans  $C_6H_6Br_6$  suggéré par Dickinson et Bilicke (1928).

Entre-temps, en 1925 à Göttingen, Walter Hückel apporte la preuve expérimentale de la justesse de la prédiction de Mohr en isolant les deux isomères *cis* et *trans* de la décaline [9] à qui sont attribuées les structures proposées par celui-ci (figure 3). Vers 1930, Georges Vavon à Nancy, pour tenter d'expliquer des résultats concernant des cyclohexanols et cyclohexanones [10], se tourne également vers les conceptions de Sachse et de Mohr sans pouvoir en saisir les implications.

Vers les années 1930, le physico-chimiste norvégien, Odd Hassel à Oslo avait commencé des recherches sur la structure moléculaire du cyclohexane par mesures de dipôles d'halogénures de cyclohexyle et diffraction aux rayons X, méthodes d'application limitée. "Ce fut un grand pas en avant par conséquent lorsque Hassel en 1938 ajouta la diffraction électronique à l'arsenal de ses techniques expérimentales", remarque Ernest Eliel [8b].

C'est en 1943 que Hassel fit paraître ses résultats fondamentaux sur la forme de composés cyclohexaniques obtenus par diffraction électronique [11a]. L'article était publié en norvégien dans un journal d'audience locale et restreinte, *Tidsskrift for Kjemi og Bergvaesen og Metallurgi*, titre qui signifie en français : Journal de Chimie, de Géologie et de Métallurgie. En outre, il faut rappeler qu'en 1943, on était en pleine guerre, les Allemands occupaient la Norvège et, peu de temps après la parution de l'article cité, l'université d'Oslo fut fermée et Hassel emprisonné jusqu'à la libération de son pays.

Quelles étaient les conclusions de Hassel ?

- La molécule cyclohexanique existe de façon largement prépondérante sous forme chaise.

Si on la regarde suivant une projection de Newman, on voit que les liaisons carbone-hydrogène partant de deux carbones adjacents sont décalées les unes par rapport aux autres, et par conséquent, les hydrogènes (ou autres substituants) ne se gênent pas (figure 5). Au contraire, on voit que, dans la forme

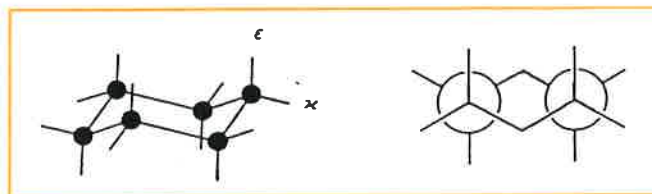


Figure 5 - Conformation chaise du cyclohexane : a) représentation de la "forme décalée" par Hassel et Viervoll (1947), b) projection de Newman.

bateau, quatre paires d'atomes d'hydrogène occupent des positions en vis-à-vis (éclipsées) ; de plus, les deux atomes d'hydrogène placés aux deux extrémités du bateau sont proches l'un de l'autre, par conséquent cette forme est moins stable (figure 6). D'autres travaux [12, 13a] montreront bientôt que la conformation bateau, flexible, peut se modifier en une forme énergétiquement un peu plus favorisée, un bateau tordu (twist ou skew-boat) ou conformation croisée (figure 7).

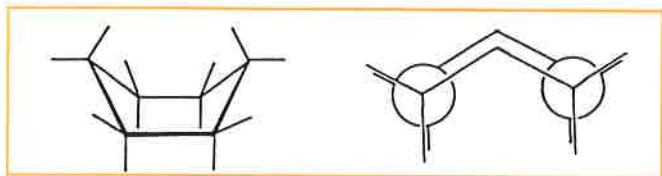


Figure 6 - Conformation bateau du cyclohexane : a) forme bateau flexible, b) projection de Newman.



Figure 7 - Conformation croisée du cyclohexane.

Les différences de stabilité entre formes chaise et bateau, formes chaise et croisée, ont été déterminées avec précision ensuite par différents groupes de chercheurs au moyen de nombreuses méthodes : calculs [12][14], mesures thermodynamiques [13,15], RMN [16,17], par exemple. Cette différence d'énergie libre est telle (~ 5,5 kcal) qu'à température ordinaire une molécule de cyclohexane sur mille seulement existe dans la conformation bateau.

- Autre fait capital, dans la forme chaise, Hassel avait mis en évidence deux types de liaisons carbone-hydrogène (ou substituant). Les six liaisons parallèles à l'axe de symétrie  $A_3$  de la molécule, trois au-dessus du cycle, trois au-dessous du cycle qu'il appelait  $\epsilon$  (du grec erectos, vertical) et les six liaisons radiales dirigées vers l'extérieur du cycle qu'il appelait liaisons  $\omega$  (du grec kéiménos, étendu) (figure 5). Ces appellations furent reprises par d'autres auteurs mais étaient difficiles à mémoriser ; aussi, en 1947, Kenneth Pitzer [18] les remplacera respectivement par les termes polaire et équatoriale inspirés d'analogies géographiques. Cette nomenclature fut utilisée dans les années qui suivirent mais n'était pas complètement satisfaisante car le mot polaire se rapportait à un concept stéréochimique ce qui pouvait causer une confusion avec la nature électropolaire des substituants du cyclohexane ; c'est pourquoi, en 1953, les spécialistes de l'analyse conformationnelle, Barton, Hassel, Pitzer et Prelog, proposeront-ils, dans deux notes identiques [19] publiées simultanément l'une dans *Nature*, l'autre dans *Science*, que soit définitivement adoptée la nomenclature : axiale pour désigner les liaisons parallèles (suivant une suggestion de Ingold) et équatoriale pour les liaisons radiales.

Une autre conclusion de Hassel était la suivante :

- Les substituants des carbones du cycle peuvent adopter les positions axiale ou équatoriale, celle-ci étant généralement

préférée parce que plus dégagée. En effet, entre les substituants axiaux peuvent exister des interactions de répulsion, ou de gêne stérique, interactions d'atomes non liés, alors que les substituants équatoriaux sont trop éloignés les uns des autres pour que de telles interactions puissent s'exercer.

Les travaux de Hassel furent plus tard portés à la connaissance de la communauté scientifique grâce à des mémoires dans lesquels l'auteur reprenait ses résultats antérieurs et qu'il publia dans des journaux d'audience internationale tels que *Acta Chemica Scandinavica* [11b-e] et *Nature* où il montre la structure exacte chaise-chaise de la décaline *cis* (figure 8) établie par diffraction électronique [20]. Et pourtant, pendant plusieurs années encore, les chimistes persisteront à considérer les composés cyclohexaniques comme des molécules planes et ceci en dépit des modèles moléculaires qu'ils utilisaient en ce temps-là.

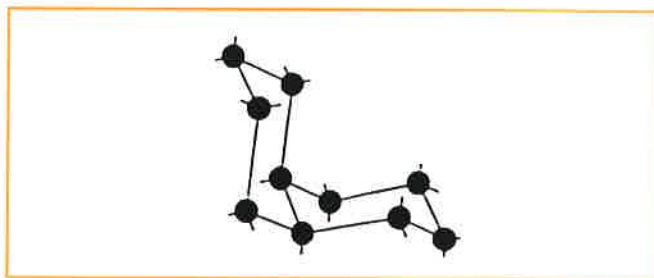


Figure 8 - Structure de la décaline *cis* selon Bastiansen et Hassel (1946).

Il faut signaler néanmoins que, vers la fin des années quarante, Vladimir Prelog, à Zürich, avait fait appel à la notion de "Konstellation" (à la place de conformation) pour rationaliser les différences de réactivité des composés à cycles moyens suivant leur taille [21].

C'est alors qu'intervient Derek Barton, un chimiste organicien qui s'intéressait à la fois aux produits naturels et aux mécanismes réactionnels, ce qui n'était pas commun à l'époque. Après sa thèse, en 1942, à l'Imperial College, il avait enseigné la chimie physique pendant quatre ans et ses premières publications sur des problèmes de conformation traitent de calculs d'interactions intramoléculaires d'atomes non liés. Il avait étudié ce type d'interactions dans le cyclohexane, notamment, et les travaux de Hassel lui étaient connus.

En 1950, dans une publication qui fit date [22a], Barton posa les principes essentiels de l'analyse conformationnelle. A partir d'exemples tirés de ses propres travaux et de la littérature, il montrait que les composés cyclohexaniques où les substituants sont équatoriaux sont généralement plus stables que ceux où les substituants sont axiaux. Il faisait apparaître également la différence de réactivité entre substituants équatoriaux et axiaux ; ainsi, lorsqu'une réaction passe par un état de transition où se développe une gêne stérique, estérification ou hydrolyse par exemple, elle s'effectue plus rapidement en position équatoriale qu'axiale. En outre, beaucoup de réactions requièrent une disposition conformationnelle très précise des liaisons rompues et formées, exigence stéréoelectronique qui a un effet crucial sur leur vitesse.

Ulérieurement dans une conférence publiée en 1953 [22b], Barton décrivait l'extension des principes de l'analyse confor-

mationnelle à l'explication de propriétés physiques des molécules telles que l'affinité à l'adsorption et la spectroscopie infrarouge. Plus tard, il fut montré que d'autres propriétés physiques, caractéristiques spectrales en ultraviolet et RMN entre autres, dépendaient fortement de la conformation [22d,26].

Alors seulement, soixante ans après la suggestion initiale de Sachse, les notions de conformation furent acceptées avec enthousiasme, révolutionnèrent la chimie et se développèrent très rapidement. On peut se demander pourquoi ce concept se répandit alors aussi vite.

Une des raisons réside certainement dans la personnalité de Barton qui a apporté à l'étude des produits naturels ses connaissances en physico-chimie organique, comme il l'a souligné lui-même [22e]. D'autre part, pendant l'année 1949-1950, à l'époque où il a développé ses idées, il se trouvait comme professeur assistant à Harvard, l'un des centres des États-Unis les plus actifs en chimie, ce qui a certainement accéléré la diffusion des notions d'analyse conformationnelle. En outre, Barton avait montré leur application à la chimie des stéroïdes auxquels d'innombrables chimistes universitaires et industriels s'intéressaient et dont il avait donné maints exemples notamment au cours de la conférence plénière prononcée au Congrès de l'IUPAC à Zürich en 1955 [22c]. En France, la Société Chimique choisit l'analyse conformationnelle pour thème d'un colloque international tenu à Montpellier en 1956 et dont le maître d'oeuvre fut Max Mousseron [23].

L'extension des principes de l'analyse conformationnelle aux composés hétérocycliques à six chaînons découle de travaux de Hassel et de ses collaborateurs [11d] sur la forme chaise du pyranose [11c] et de la pipérazine [11f] par exemple. En ce qui concerne la chimie des sucres, Richard Reeves [24] fut le pionnier des nouveaux principes, dont Stephen Angyal et Raymond Lemieux, en particulier, se firent les propagandistes [24b,24c]. Dès 1952, des applications de l'analyse conformationnelle à la chimie des alcaloïdes par les équipes de Gabor Fodor [25a,25b], de Maurice-Marie Janot et de Prelog [25c] furent publiées.

Parmi les noms cités dans le tableau, ressortent ceux de Hassel et de Barton qui reçurent le Prix Nobel en 1969 pour avoir "développé et appliqué les principes de la conformation en chimie".

Quelques années plus tard, les retombées bénéfiques de l'analyse conformationnelle dans la vie quotidienne étaient mises en relief par la poste de Grande-Bretagne qui, en 1977, à l'occasion du centenaire du Royal Institute of Chemistry, édita une série de quatre timbres pour célébrer les réalisations britanniques en chimie.

Celui qui est reproduit ici (à côté du titre) est dédié aux travaux de Barton sur l'analyse conformationnelle des stéroïdes dont une

molécule est stylisée au milieu de pilules, dragées, comprimés, symbolisant leurs innombrables utilisations thérapeutiques.

## Références

- [1] a) W.N. Haworth, *The Constitution of Sugars*, Arnold, Londres, 1929, p. 90 ; b) E.L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw Hill, New York, 1962, p. 156 ; c) M. Stacey, *Quart. Revs.*, 1973, 2, 145.
- [2] H. Sachse, *Ber.*, 1890, 23, 1363 ; *Z. Physik. Chem.*, 1892, 10, 203.
- [3] O. Aschan, *Chemie der Alicyclischen Verbindungen*, Vieweg, Brunswick, 1905.
- [4] O. Bertrand Ramsay, in *Essays on the History of Organic Chemistry*, J.G. Trayham Ed., Louisiana State Univ. Press, Baton Rouge, 1987, pp. 55-77.
- [5] E. Mohr, *J. Prakt. Chemie*, 1918, 98 [2], 315.
- [6] J. Böeseken et J. Van Giffen, *Rec. Trav. Chim.*, 1920, 39, 183 ; J. Böeseken, *Rec. Trav. Chim.*, 1921, 40, 553 ; H.G. Derx, *Rec. Trav. Chim.*, 1922, 41, 312 ; P.H. Hermans, *Z. Physik. Chem.*, 1924, 113, 337 et réf. citées.
- [7] R.G. Dickinson, C. Bilicke, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1928, 50, 764 et réf. citées.
- [8] a) E.L. Eliel, réf. 1b p. 204 ; b) *J. Chem. Ed.*, 1975, 762.
- [9] W. Hüchel, *Ann.*, 1925, 441, 1.
- [10] G. Vavon, *Bull. Soc. Chim.*, 1931, 49, 937.
- [11] a) O. Hassel, *Tidsskrift for Kjemi og Bergvaesen og Metallurgi*, 1943, 3, 32 et 91 ; b) O. Hassel et H. Viervoll, *Acta Chem. Scand.*, 1947, 149 ; c) O. Hassel et B. Ottar, *Acta Chem. Scand.*, 1947, 929 ; d) O. Hassel, *Research*, 1950, 3, 504 ; e) *Quart. Revs.*, 1953, 221 ; f) P. Andersen et O. Hassel, *Acta Chem. Scand.*, 1949, 3, 1180.
- [12] P. Hazebroek et L.J. Oosterhoff, *Discussion Faraday Soc.*, 1951, 10, 87.
- [13] a) N.L. Allinger, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, 81, 5727 ; b) N.L. Allinger et L.A. Freiberg, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1960, 82, 2393.
- [14] J.B. Hendrickson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1961, 83, 4537.
- [15] W.S. Johnson, V.J. Bauer, J.L. Margrave, M.A. Frisch, L.H. Dreger et W.N. Hubbard, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1961, 83, 606.
- [16] F.R. Jensen, D.S. Noyce, C.H. Sederholm, A.J. Berlin, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1962, 84, 386.
- [17] M. Squillacote, R.S. Sheridan, O.L. Chapman et F.A.L. Anet, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, 97, 3244.
- [18] C.W. Beckett, K.S. Pitzer et R. Spitzer, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1947, 69, 2488.
- [19] D.H.R. Barton, O. Hassel, K.S. Pitzer et V. Prelog, *Nature*, 1953, 172, 1096 ; *Science*, 1953, 119, 49.
- [20] O. Bastiansen, O. Hassel, *Nature*, 1946, 157, 765.
- [21] V. Prelog, *J. Chem. Soc.*, 1950, 420.
- [22] a) D.H.R. Barton, *Experientia*, 1950, 6, 316 ; b) *J. Chem. Soc.*, 1953, 1027 et réf. citées ; c) *Experientia*, 1955, Supp. II, 121 ; d) D.H.R. Barton et R.C. Cookson, *Quart. Revs.*, 1956, 10, 44 ; e) D.H.R. Barton, *Chemistry in Britain*, 1973, 9, 149.
- [23] *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1956, pp. 973-1061.
- [24] a) R.E. Reeves, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, 72, 1499 ; b) E.L. Eliel, N.L. Allinger, S.J. Angyal, G.A. Morrison, *Conformational Analysis*, Wiley, New York, 1965, chap. 6 ; c) R.U. Lemieux, *Pure Appl. Chem.*, 1971, 27, 527.
- [25] a) G. Fodor et K. Nador, *Nature*, 1952, 169, 462 ; b) *J. Chem. Soc.*, 1953, 721 ; c) M.-M. Janot, R. Goutarel, A. Le Hir, M. Amin et V. Prelog, *Bull. Soc. Chim.*, 1952, 1085.
- [26] Réf. 24b p. 142.

## Historique du développement de l'analyse conformationnelle

1890 H. Sachse	Calculs	1947 K. Pitzer	Diffraction électronique, spectroscopie Raman, IR
1918 E. Mohr	Calculs et modèles moléculaires	1950 D.H.R. Barton	Mesures d'interactions d'atomes non liés (Prix Nobel 1969)
1920 J. Böeseken	Mesures de conductivité et cétilisation		Conformation des stéroïdes
1922 H.G. Derx	" "	1951 P. Hazebroek, L.J. Oosterhoff	Calculs
1925 W. Hüchel	Décalines <i>cis</i> et <i>trans</i>	1960 N.L. Allinger	Détermination de constantes d'équilibre
1928 R.G. Dickinson, C. Bilicke	Diffraction RX	1961 J.B. Hendrickson	Calculs
1929 W.N. Haworth	Le terme conformation	1962 F. Jensen	Résonance magnétique nucléaire
1943 O. Hassel (Prix Nobel 1969)	Diffraction RX, électronique	1975 F.A.L. Anet	Spectroscopie IR puis RMN