

l'actualité chimique

enseignement - industrie - recherche

Mensuel

Juillet

1997

n° 7



■ Chimie
et radioactivité

■ Chimie
et automobile

■ Chimie
et Blocus
continental

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CHIMIE

SFC
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CHIMIE

Recommandations aux auteurs d'articles pour *L'Actualité Chimique*

I - Nature et contenu des articles

L'Actualité Chimique est un périodique qui vise essentiellement à assurer des **échanges** de connaissances, d'idées, de points de vue entre professeurs des enseignements supérieur et secondaire, chercheurs, industriels et étudiants.

En conséquence, la revue présente, outre des **articles scientifiques de haut niveau** relatifs, notamment, à des avancées importantes des connaissances ou des procédés industriels, des **textes relativement brefs** (au maximum, 10 à 15 pages dactylographiées avec double interligne), **actuels, accessibles à l'ensemble des lecteurs**, ne comportant que la bibliographie essentielle (15 à 20 références au maximum).

Les textes publiés dans *L'Actualité Chimique* sont destinés, en général, à être lus par des chimistes non spécialisés dans votre domaine. Il est donc indispensable :

- d'éviter toute rédaction ésotérique,
- d'expliquer toute abréviation,
- de commencer par une introduction de quelques lignes pour situer l'article,
- d'illustrer les articles par des figures et tableaux.

II - Recommandations d'ordre technique

Les manuscrits soumis à *L'Actualité Chimique* doivent nous parvenir sous deux formes :

• Sur trace papier, en 3 exemplaires

Tableaux, figures et références sont appelés dans le texte.

Les tableaux, figures et les photos sont présentés séparément et accompagnés d'une légende en français (comme le texte apparaissant dans les figures). L'original de ces documents doit nous être fourni pour pouvoir être directement cliché par l'imprimeur.

• Sur disquette

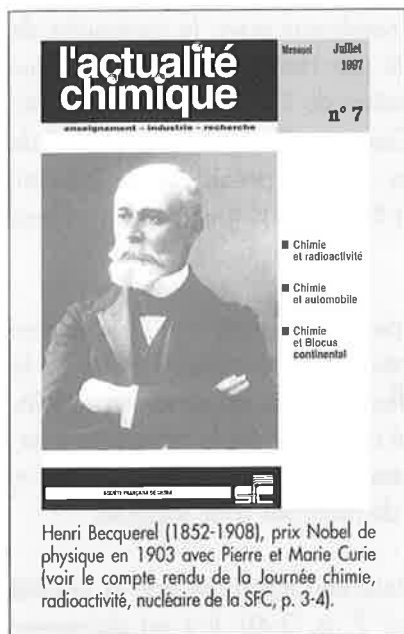
De préférence en Word 5 ou 6, en Mac ou PC. Sinon, préciser sur la disquette le nom du ou des logiciels utilisés, ainsi que leur version.

Important

Tout manuscrit doit être accompagné :

- D'un **résumé français** et d'un **résumé anglais** (pas plus de 10 lignes dactylographiées), pour une diffusion maximale de la revue,
- De la **traduction du titre en anglais**,
- De **mots clés** (maximum 5), en français et en anglais.
- Des renseignements suivants : le **nom**, le **prénom** des auteurs, leur **fonction** (professeur, ingénieur, etc.), l'**adresse** complète avec le **téléphone**, le **Fax** et l'adresse électronique (E.mail).

SOMMAIRE



É D I T O R I A L

- La radioactivité a 100 ans, par G. Montel..... 2

R E C H E R C H E

- La Journée « chimie, radioactivité, nucléaire » de la Société Française de Chimie, par G. Montel 3
- La synthèse radioactive avec le carbone 14, le tritium, le soufre 35 et l'iode 125, par J.-P. Noël..... 5
- Autoradiolyse des molécules marquées au carbone 14, par S. de Suzzoni-Dézard, L. Pichat..... 14

I N D U S T R I E

- Quelle pédagogie pour la chimie ? Un colloque européen commun à l'industrie chimique et au corps enseignant, par G. Montel 18
- Colloque « Chimie et automobile » de la Maison de la Chimie, par E. Stibbe... 21

E N S E I G N E M E N T

- Enseigner la mécanique moléculaire dans les cursus universitaires. Partie 1 : Théorie, par A. Hocquet..... 24

H I S T O I R E D E L A C H I M I E

- L'approvisionnement en sucre sous le Blocus continental. II - Jean-Antoine Chaptal et le sucre de betterave, par D. Brançon, C. Viel 34

F I C H E C A T A L Y S E

- N° 40 : Spectroscopie infrarouge. Application à la caractérisation des surfaces de matériaux catalytiques divisés. 39



Rédaction

Rédacteur en chef : Gérard Montel

Rédacteur en chef adjoint : Thérèse Chaudron

Secrétaire de rédaction, coordination, réalisation, mise en page : Évelyne Girard

Comité de rédaction : J. Buendia (Roussel Uclaf), P. Caro (Cité des Sciences), M. Carréga (div. Matér. polym.), J.-C. Depezy (com. inter. Ens.), J.-B. Donnet (SIM et ancien président de la SFC), D. Duprez (div. Cata.), N. El Murr (div. Chim. anal.), J.-P. Foulon (UDP), J. Fournier (club Histoire), J.-F. Gruson (IFP), J.-P. Gueté (CNAM), B. Jacquet (SFC), C. Jeanmart (SFC), J.-M. Lefour (Polytechnique), J.-C. Mendelsohn (Elf Atochem), P. Millié (div. Chimie physique), Th. Ortega (clubs de jeunes), R. Ouliac (Rhône-Poulenc), G. Ourisson (ULP, Strasbourg), A. Picot (Prévention des risques chimiques), M. Quarton (div. Chim. solide), E. Samuel (div. Chim. coord.), G. Schorsch (SFC), J.-N. Verpeaux (div. Chim. orga.), C. Viel (club Histoire)

Publication analysée ou indexée par : Chemical Abstracts, la base de données PASCAL.

Édition

Société Française de Chimie.
Directeur de la publication : Marc Julia, président de la Société Française de Chimie.

Imprimerie : SPEI - 54425 Pulnoy

ISSN 0151 9093

Commission paritaire n°0402 G 75884

Publicité : EDF, Le Clémenceau, 102, avenue Georges Clémenceau, 94700 Maisons-Alfort.
Tél. : 01.43.53.64.00. Fax : 01.43.53.48.00.

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, fait sans le consentement de l'auteur, ou de ses ayants droits, ou ayants cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal. La loi du 11 mars 1957 n'autorise, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, que les copies et les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective d'une part, et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration.

Tarifs 1997

L'Actualité Chimique
(11 numéros par an)

• Particuliers/Institutions

France 1 050 FF
Étranger 1 260 FF

• Étudiants*

France 420 FF
Étranger 630 FF

* Sur présentation de la carte d'étudiant

• Membres de la SFC

Tarif préférentiel (voir en 3e de couverture)

Abonnement :

Société Française de Chimie, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris. Tél. : 01.40.46.71.60. Fax : 01.40.46.71.61

Prix de vente au numéro : 100 FF

© SFC, 1997 - Tous droits réservés - Dépôt légal : juillet 1997

Index des annonceurs

• L'Actualité Chimique II^e de couv.
• SFC 97 IV^e de couv.

• Société Française de Chimie III^e de couv.

La radioactivité à 100 ans

O n célèbre cette année, dans de nombreux pays, le centenaire de la découverte de la radioactivité par Henri Becquerel. Un Haut Comité National pour la célébration du Centenaire a été constitué en France, co-présidé par Georges Charpak, prix Nobel de physique, et Maurice Tubiana, ancien président du Conseil Supérieur de la Sûreté et de l'Information Nucléaires, tous deux membres de l'Institut.

Durant toute cette année 1997, des colloques, des séminaires sont organisés. Ils permettent notamment de revivre cette fin du XIX^e siècle extraordinairement féconde, où les scientifiques ont eu la révélation, à travers l'étude de la relation entre le mystérieux rayonnement X découvert par Röntgen en 1895 et la fluorescence de certains produits, dont les sels d'uranium, de ce qu'était la structure interne de la matière et de ce qui allait devenir la ressource énergétique essentielle de l'humanité pour les millénaires à venir. Désormais, les hommes disposaient de leur « soleil », avec ses immenses possibilités, mais aussi ses immenses périls, qu'il leur appartient de maîtriser avec sagesse.

Et la chimie, dans tout cela ? C'est la question qui a été traitée au cours de la Journée organisée par la Société Française de Chimie, le 15 mai 1997 à Paris (voir *L'Actualité Chimique*, 1997, n° 7, p. 3-4)). Il y est clairement apparu que la chimie joue un rôle essentiel dans cette aventure du passé, du présent et de l'avenir.

Elle a été la clé grâce à laquelle on a pu accéder à la compréhension des phénomènes. Le rayonnement de Becquerel était en effet d'une très faible intensité. Il était difficile, sinon impossible, d'en étudier la nature avec les moyens de l'époque. Et c'est Marie Curie qui, après avoir eu l'intuition de l'existence d'autres éléments radioactifs que l'uranium, après avoir « touillé » ses « mixtures » dans de gros récipients en exploitant les méthodes de la chimie analytique de l'époque, et en y mettant toute sa foi et toutes ses forces, découvrait, avec l'aide de Pierre Curie et de son électromètre, le polonium et le radium, beaucoup plus radioactifs que l'uranium. Grâce à la découverte de ces deux éléments, le rayonnement émis put être étudié par les physiciens (dont Becquerel), la structure des atomes établie, etc., etc.

Mais ce n'était qu'un début pour la chimie nucléaire. Progressivement, pendant toute la première moitié du XX^e siècle, les autres éléments radioactifs naturels étaient isolés et venaient compléter la classification périodique des éléments, les filiations nucléaires établies, la radioactivité artificielle découverte, l'énergie nucléaire libérée et exploitée. A chacune de ces étapes, la chimie permettait d'identifier les éléments formés et, par conséquent, de décrire les processus.

Aujourd'hui, la chimie constitue toujours la science de base grâce à laquelle peuvent être retraités les combustibles nucléaires usés, et peuvent être stockés, avec une sécurité croissante, les déchets nucléaires.

L'Actualité Chimique présente, depuis son premier numéro de 1997, et présentera dans les prochains, des articles particulièrement pertinents sur ce thème de la relation entre chimie, radioactivité et nucléaire. Ce sera notre contribution à l'hommage rendu aux pionniers et aux chimistes qui, aujourd'hui, mettent en œuvre, avec une efficacité remarquable, les ressources actuelles de notre science, au service de la production de l'énergie nécessaire à l'humanité et de la protection de chacun d'entre nous et de notre environnement.

G. Montel
Rédacteur en Chef

La Journée « chimie, radioactivité, nucléaire » de la Société Française de Chimie

Gérard Montel

Summary : *Société Française de Chimie's meeting on the chemistry, radioactivity, nuclear power*

French Society of Chemistry has organized a meeting on the role of chemistry in radioactivity and nuclear power development, included in commemoration ceremonies concerning centenary of radioactivity discovering.

This paper accounts for the subjects presented in the conferences given during the one-day meeting.

Some of the conferences will be published later in L'Actualité Chimique.

Mots clés : *Centenaire de la radioactivité, développement nucléaire, chimie.*

Key-words : *Radioactivity centenary, nuclear development, chemistry.*

Comme SFC Info l'avait annoncé, la Société Française de Chimie a organisé, le 15 mai 1997, à la Maison de la Chimie à Paris, une journée de conférences dans le cadre de la célébration du Centenaire de la découverte de la radioactivité par Henri Becquerel. Robert Guillaumont, professeur à l'université de Paris-Sud-Orsay et radiochimiste à l'Institut de Physique Nucléaire, avait assuré la conception et la réalisation de son programme scientifique, d'une grande densité et d'une grande richesse. La qualité de ce programme a été vivement appréciée par les 80 participants, venus de nombreuses régions françaises et de pays voisins, qui représentaient les grands organismes de recherche - notamment le Commissariat à l'Énergie Atomique -, les universités et l'industrie.

La Journée a été introduite par Georges Charpak, prix Nobel, co-président du Haut Comité National pour la célébration du Centenaire, membre de l'Institut, qui, après avoir dénoncé le caractère irrationnel de l'attitude des médias et des réactions du public vis-à-vis du nucléaire civil, a souligné a contrario la gravité des conséquences de la mise en œuvre du nucléaire militaire dans le passé, et des risques que font courir à la planète les 20 000 têtes nucléaires réparties dans les différents pays. En fait, l'uranium constitue à ses yeux la seule source d'énergie des prochains millénaires : la sécurité de sa mise en œuvre, déjà très grande, ne pourra que se renforcer avec le temps, même si les problèmes du retraitement et de la gestion des déchets radioactifs ne sont pas parfaitement résolus.

Michel Genet, professeur à l'université de Paris-Sud (Orsay) a mis en lumière les mouvements d'idée qui, à

partir de la découverte en 1895, par hasard, des rayons X par W.C. Röntgen, ont conduit, en quelques années, à travers l'étude de la relation entre la fluorescence et l'émission de rayons X, à la découverte de la radioactivité par Henri Becquerel, à la révélation de l'importance considérable de ce phénomène par Pierre et Marie Curie, à la mise en évidence des rayons α et β par Becquerel, et des effets biologiques des rayonnements qui ont conduit au démarrage de la radiothérapie. La chimie a joué un rôle déterminant dans cette évolution exceptionnelle des connaissances scientifiques : c'est en effet la découverte du polonium et du radium par les Curie qui a permis de disposer de rayonnements suffisamment intenses pour en permettre l'étude.

La chimie, comme l'a clairement montré Jean-Pierre Adloff (Institut de Recherches Subatomiques, professeur à

l'université Louis Pasteur, Strasbourg), est d'ailleurs intervenue tout au long des découvertes successives qui ont marqué, pendant la première moitié du XX^e siècle, les progrès de nos connaissances dans le domaine du nucléaire, des Curie à Rutherford, Soddy, Frédéric et Irène Joliot-Curie, Hevesy, Hahn, McMillan, Seaborg, Libby. La transmutation, la radioactivité artificielle, la fission, ont été mises en évidence par des analyses chimiques, et la classification périodique des éléments a toujours servi de guide pour l'identification des derniers éléments découverts.

La chimie intervient encore fortement aujourd'hui, et elle est appelée à intervenir également à l'avenir pour la résolution des problèmes soulevés par l'exploitation de l'énergie nucléaire.

C'est ainsi que Charles Madic (CEA-Marcoule) a décrit, avec une grande clarté, les opérations chimiques qui sont mises en œuvre dans le retraitement

tement, à l'usine de la Hague, des combustibles nucléaires usés, retraitement qui permet le recyclage de l'uranium et du plutonium et conduit, en ligne, au conditionnement des déchets les plus actifs par vitrification en vue de leur stockage.

De même, Jean-Marc Latour (CEA-Grenoble) a décrit, en se plaçant du point de vue du métal, la belle chimie qui permet la séparation actinides-lanthanides, et Georges Wipff (université Louis Pasteur, Strasbourg) a mis en évidence les remarquables résultats auxquels conduit la simulation sur ordinateur de la complexation et du tri de radionucléides, à la faveur de l'exploitation de plus en plus féconde de la modélisation liée aux progrès de l'informatique.

Ce sont également les chimistes qui, comme l'a montré Michel Fromont (CEA-Cadarache), ont en charge la définition des stratégies à mettre en œuvre dans le conditionnement des déchets nucléaires. Une réglementation très précise, et évolutive, définit les conditions d'entreposage et/ou de stockage de ces déchets, en fonction de l'intensité de leur activité et de leur période, et établit les caractéristiques des matrices de confinement qui peuvent être des verres, des bitumes (matrice aujourd'hui abandonnée), des liants hydrauliques ou des céramiques.

Les solutions qui se présentent pour l'avenir visent, en particulier, à fixer, dans des matrices cristallines particulièrement stables, les radionucléides de longue période préalablement séparés. Ainsi, les apatites semblent constituer une matrice particulièrement intéres-

sante (voir *L'Actualité Chimique*, 1997, n° 2, p. 3 à 9).

Une autre solution pourrait consister en une transmutation de ces radionucléides en isotopes à vie plus courte ou en isotopes stables, à la faveur d'un traitement dans un flux de neutrons. Un procédé innovant, qui n'en est qu'au stade de l'approche théorique et qui ne pourrait être éventuellement mis en œuvre qu'à moyen ou long terme, a été présenté par Jean-Paul Schapira (Institut de Physique Nucléaire d'Orsay).

Il nécessite le couplage d'un réacteur nucléaire sous-critique où sont placés les combustibles contenant les radionucléides à détruire et d'un accélérateur linéaire. Celui-ci a délivré des protons de haute énergie qui, par spallation sur une cible de plomb, fournissent au réacteur le complément de neutrons nécessaire à son fonctionnement.

Les difficultés expérimentales sont nombreuses, du fait notamment que les flux de protons à mettre en œuvre sont très supérieurs à ceux qui sont produits actuellement, et qu'il faut donc apprendre à les maîtriser. Néanmoins, des projets sont actuellement à l'étude à Los Alamos, au Japon, au Cern, et les Français (CEA, CNRS, EDF) ont constitué à ce sujet le groupement de recherche GEDEON pour étudier le problème.

L'intérêt d'un tel procédé est en effet accru par la possibilité qu'il offre de produire de l'énergie électrique en plus de la destruction des déchets à vie longue.

Cette journée de conférences n'aurait pas permis un tour d'horizon

complet si le comportement des radionucléides chez l'homme et dans son environnement n'avait pas été examiné. Ce fut l'objet de la conférence de Henri Metivier (Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire, IPSN), qui a dressé un panorama des différentes sources de contamination nucléaire de l'homme par son environnement, et qui a analysé les effets relatifs de certaines de ces sources.

Les essais atmosphériques d'armes nucléaires, aujourd'hui abandonnés, qui ont déversé 4,5 t de plutonium dans l'atmosphère, apparaissent ainsi comme une source de contamination particulièrement importante, beaucoup plus importante pour la planète que l'accident de Tchernobyl.

Sur un autre plan, l'étude des courants marins au voisinage de l'usine de retraitement de la Hague et des îles britanniques a permis d'établir quels sont les secteurs maritimes les plus pollués, tels que la mer d'Irlande ou la baie du Mont-Saint-Michel.

Par ailleurs, les études de biocinétique permettent de localiser les zones de concentration des polluants radioactifs dans l'organisme humain, et de prévoir leurs effets possibles sur la santé.

Si on y ajoute l'étude des sources naturelles de radioactivité (roches, eaux minérales...), on voit que les travaux de l'IPSN permettent de rassembler des données précieuses à l'attention, notamment, des responsables de notre santé et de notre alimentation.

Plusieurs conférences présentées au cours de cette journée seront publiées dans *L'Actualité Chimique*.

La synthèse radioactive avec le carbone 14, le tritium, le soufre 35 et l'iode 125

Jean-Pierre Noël* ingénieur

Summary : *Radioactive syntheses with carbon 14, tritium, sulphur 35 and iodine 125*

The compounds labelled with carbon 14, tritium, sulphur 35 (β^- emitters) or iodine 125 (electron capture) have been used with success in the development of biology for the last fifty years. Their use has been developed in all the fields of life sciences. Each isotope has its own specifications, both for the syntheses and the utilizations. The technology used is specific, the raw materials are mineral for those isotopes, the radioprotection for those syntheses and the management of the radioactive wastes are essential. These different aspects are making radioactive labelling particular from a chemical point of view.

Mots clés : *Carbone 14, tritium, iode 125, soufre 35, marquage.*

Key-words : *Carbon 14, tritium, iodine 125, sulphur 35, labelling.*

Les molécules marquées radioactives sont largement utilisées dans tous les domaines des sciences de la vie : biologie, biochimie, métabolisme et pharmacocinétique, bio-incorporation dans les écosystèmes... Les molécules synthétisées, en jouant un rôle de traceur à l'aide du rayonnement émis, permettent de suivre un phénomène impossible à mettre en évidence ou difficilement décelable par d'autres méthodes.

Les molécules marquées par le carbone 14 sont plutôt utilisées pour des études de métabolisme de médicaments, de produits agro-chimiques, pour des études de bio-incorporation dans l'environnement ou pour des études de dégradation chimique ou biologique. Le marquage permet de suivre le produit à travers l'organisme, de le quantifier dans les différents organes et d'isoler ses métabolites afin de les identifier. La réglementation actuelle impose qu'une étude soit effectuée avec des molécules marquées avant toute mise sur le marché d'un nouveau médicament.

Les molécules marquées par le tritium possèdent une activité spécifique supérieure à celle du carbone 14 et sont plutôt utilisées pour des études de sites de liaison ou pour des études de structure, notamment des protéines, à l'aide de la RMN du tritium. Des études de métabolisme peuvent également être envisagées à la condition que le marquage soit effectué sur des positions biologiquement stables et que les sites de marquage soient parfaitement identifiés.

Les molécules iodées, si leur structure le permet, sont en général facilement accessibles puisqu'elles sont préparées en une ou deux étapes radioactives. Cependant la présence d'un

iode modifie la structure chimique de la molécule et il est nécessaire de vérifier que les propriétés biologiques sont bien conservées. Compte tenu de leur forte activité spécifique les molécules marquées à l'iode 125 sont utilisées comme radioligands.

Selon l'utilisation envisagée, il est donc primordial de faire le bon choix quant à l'isotope et à la position de marquage. Ainsi, pour des études de bêta oxydation hépatique du 12-(S)-(1- 14 C)-HETE (acide hydroxyéicosatétraénoïque), il est indispensable de choisir un marquage autre que celui des carbones 1 ou 2 ; de même, une hydroxylation en 5 conduirait à la perte d'un tritium (schéma 1).

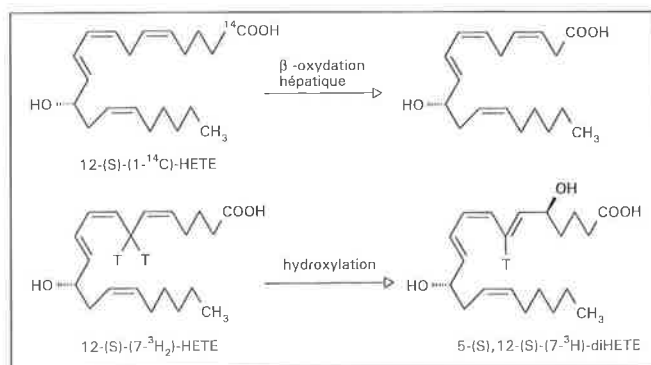


Schéma 1 - Choix de l'isotope et de la position de marquage du 12-(S)-HETE.

* Service des Molécules marquées (SMM), département de biologie cellulaire et moléculaire, CEA/Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex. Tél : 01.69.08.26.85. Fax : 01.69.08.79.91. E-mail : noel@dsvidf.cea.fr

Chacun des isotopes radioactifs mis en œuvre au Service des Molécules Marquées - carbone 14, soufre 35, tritium ou iode 125 - possède des caractéristiques propres tant au niveau de l'utilisation qu'au niveau de la synthèse. Cependant l'ensemble de ces isotopes possède des particularités communes qui font de la synthèse radioactive une chimie tout à fait spécifique.

La synthèse radioactive

La toute première particularité de la synthèse isotopique radioactive réside dans le fait que, pour chaque isotope, la matière première est unique et inorganique (tableau I). Contrairement au chimiste organicien classique, le radiochimiste ne peut choisir dans les catalogues le produit le plus adéquat pour obtention du composé final. Il doit, à partir du carbonate de baryum par exemple, synthétiser totalement la molécule demandée.

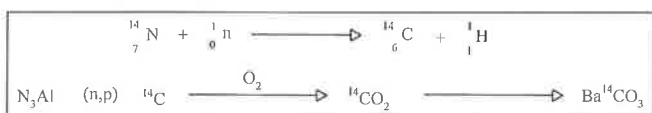
Tableau I - Comparaison des propriétés du carbone 14, tritium, soufre 35 et iode 125.

Isotopes	Matières premières	Période	Activité spécifique Ci/mmol	μmol de produit pour 20 mCi
¹⁴ C	Ba ¹⁴ CO ₃	5730 ans	6,24.10 ⁻²	300
³ H	³ H ₂	12,3 ans	29	0,7
³⁵ S	H ₂ ³⁵ SO ₄	88 jours	1490	0,02
¹²⁵ I	Na ¹²⁵ I	60 jours	2170	0,01

On peut donc, au vu des matières premières disponibles, imaginer que les voies de synthèse seront totalement différentes selon l'isotope retenu.

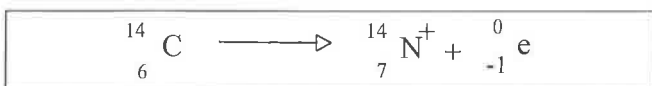
Synthèse carbone 14

Le carbone 14 est un isotope naturel du carbone 12 produit dans les hautes couches de l'atmosphère. Cependant, celui utilisé en radiochimie est obtenu dans des réacteurs nucléaires à partir de nitrure d'aluminium selon la réaction 1 :



Réaction 1 - Obtention du carbone 14.

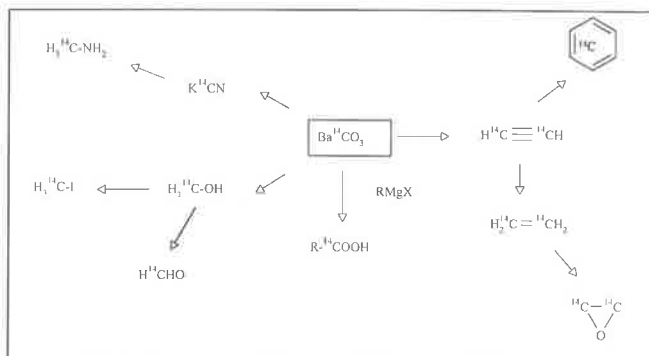
La décomposition s'effectue ensuite par émission β⁻ avec une E_{max} de 0,156 MeV selon la réaction 2 :



Réaction 2 - Désintégration du carbone 14.

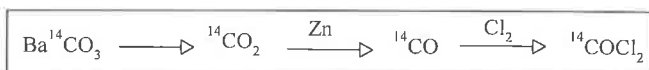
La matière première, inhabituelle en chimie organique, a nécessité la mise au point d'un certain nombre de précurseurs radioactifs (tableau II).

Tableau II - Obtention des matières premières à partir du carbonate de baryum.



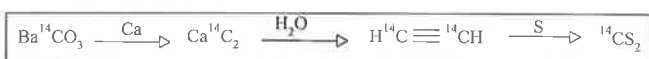
D'autres précurseurs moins utilisés, mais parfois indispensables, sont également préparés tels que :

- le phosgène (réaction 3)



Réaction 3 - Obtention du phosgène marqué par le carbone 14.

- le sulfure de carbone (réaction 4)



Réaction 4 - Obtention du sulfure de carbone marqué par le carbone 14.

Le malonate d'éthyle est un réactif peu onéreux, fréquemment utilisé en synthèse organique. Le même produit, marqué par le carbone 14 en position 2, est obtenu en 7 étapes selon un schéma classique (schéma 2) [1].

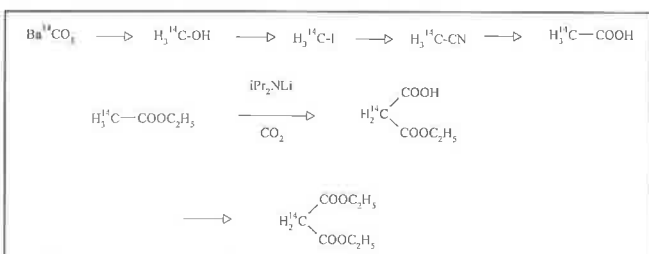


Schéma 2 - Obtention du malonate d'éthyle-(¹⁴C) via l'acétate d'éthyle-(¹⁴C).

Compte tenu de l'importance de ce produit en synthèse organique, différentes préparations plus économiques ont été développées. La double lithiation d'un dithiane permet en 5 étapes d'obtenir le (2-¹⁴C)-malonate d'éthyle (schéma 3) [2].

Les schémas de synthèse sont également fonction de la position de marquage ; ainsi, l'acide benzoïque peut être marqué sur le carboxyle, uniformément sur le noyau ou en position 1 de ce noyau. Ces 3 isotopomères seront obtenus selon des schémas synthétiques totalement différents (schéma 4) [3, 4, 5].

Les synthèses plus complexes, telle que la synthèse du Triflusal (schéma 5) [6], peuvent, en fait, se décomposer en 3 étapes au niveau de l'étude et de la réalisation :

- Préparation du précurseur organique à partir du carbonate de baryum. Dans l'exemple cité, il s'agit de la (U-¹⁴C)-aniline, produit pour lequel il n'y a aucune difficulté chimique particulière puisqu'il s'agit d'un précurseur très sou-

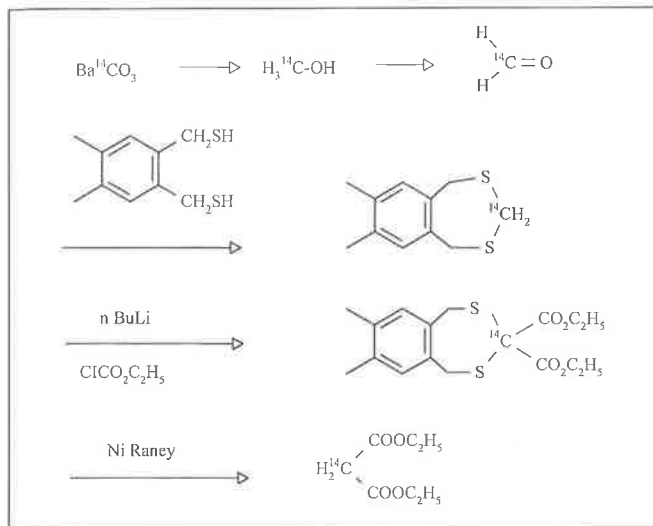


Schéma 3 - Obtention du malonate d'éthyle-(¹⁴C)- via le dithiane-(¹⁴C).

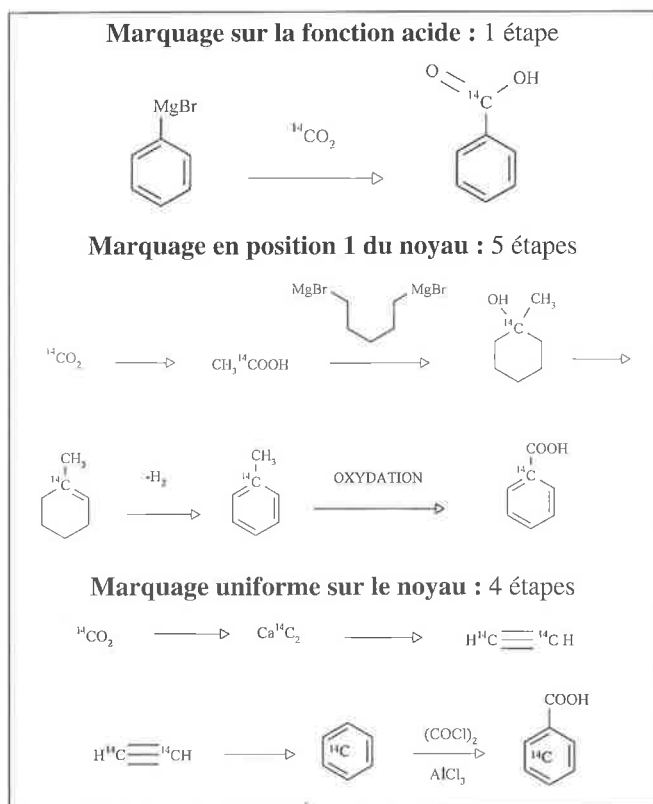


Schéma 4 - Différents isotopomères de l'acide benzoïque-(¹⁴C).

vent utilisé et dont la synthèse a été optimisée. Les quantités importantes de radioactivité manipulées en début de synthèse nécessitent cependant des précautions de sécurité importantes et les déchets générés posent le problème de leur traitement.

• Synthèse du précurseur permettant l'accès au produit final. Dans le cas du Triflusal, il s'agit du 3-trifluorométhyl-(noyau-¹⁴C-U)-phénol. Le bon choix quant à la voie retenue est la clef du succès de la synthèse.

La dernière partie du schéma réactionnel est une adaptation à la synthèse radioactive des résultats de la littérature. Si, dans la mise en œuvre d'une réaction, le produit marqué doit être en gros excès, il est nécessaire de modifier les conditions opératoires car le plus souvent le produit marqué

est le plus onéreux. Dans la plupart des cas il est également indispensable d'adapter la synthèse aux faibles quantités mises en jeu dans la synthèse radioactive.

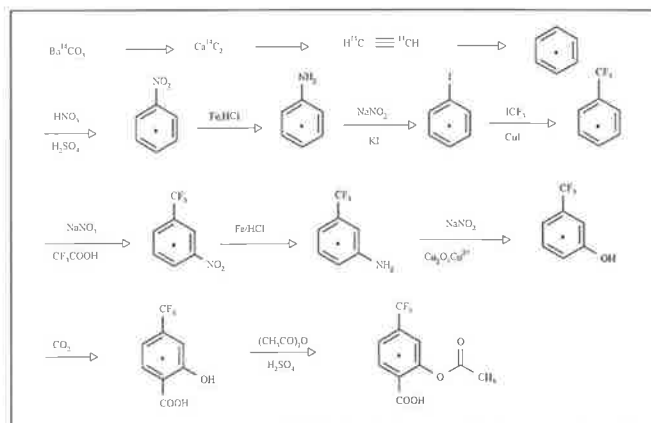


Schéma 5 - Synthèse du Triflusal-(¹⁴C).

Aussi, la synthèse d'un tripeptide a été réalisée, toujours à partir du (¹⁴C)-carbonate de baryum, via l'acide (1-¹⁴C)-propanoïque et la L-(1-¹⁴C)-alanine. La suite de la préparation a été effectuée selon le schéma industriel ; cependant, le produit le plus onéreux, étant dans ce cas la L-(1-¹⁴C)-alanine, les modes opératoires ont été modifiés afin d'optimiser le rendement par rapport au produit radioactif (schéma 6) [7].

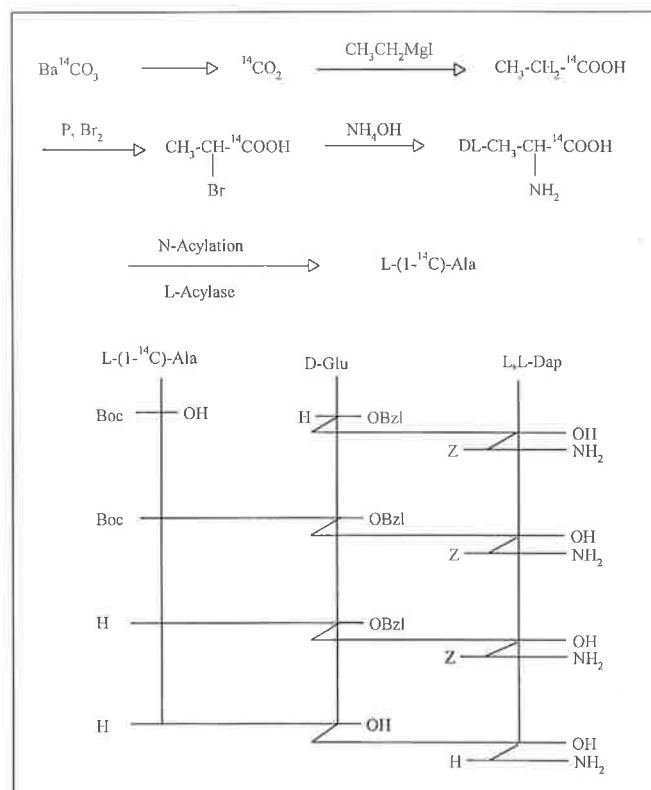


Schéma 6 - Synthèse d'un tripeptide-(¹⁴C).

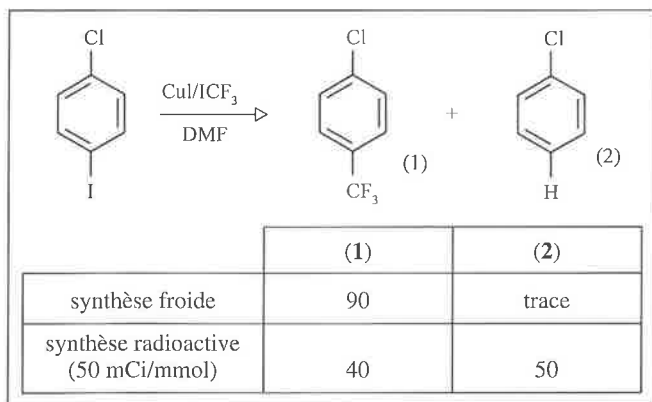
Du fait du rayonnement dû à la désintégration du ¹⁴C, les résultats obtenus en synthèse radioactive sont parfois différents de ceux obtenus en synthèse froide. Ainsi certains monomères marqués au ¹⁴C se polymérisent très rapidement (tableau III) [8].

Tableau III - Polymérisation de monomères-¹⁴C : Temps de polymérisation de 10 % des monomères (AS 10 mCi/mmol).

Monomères	Température	Temps 10 % de polymérisation
Méthyl méthacrylate	25 °C	4,3 h
Méthyl méthacrylate	60 °C	2,7 h
Méthyl acrylate	25 °C	1,4 h
Vinyl acétate	25 °C	3,5 h

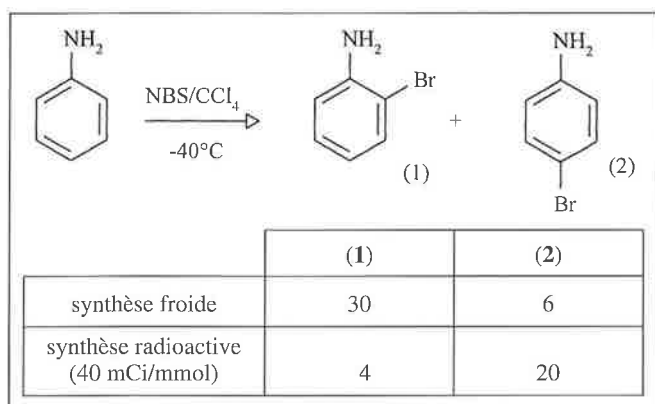
Les rendements et parfois les produits de réaction peuvent être différents en synthèse radioactive [8]. Exemples :

- L'élimination réductive compétitive (exemple 1).



Exemple 1 - Effet isotopique du carbone 14.

- L'halogénéation (exemple 2).

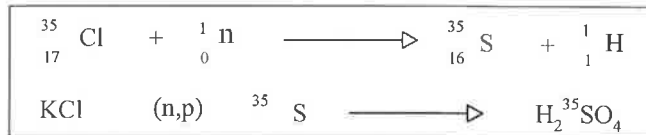


Exemple 2 - Effet isotopique du carbone 14.

D'une façon générale, lorsque dans une réaction chimique deux ou plusieurs mécanismes peuvent être mis en compétition, et que l'un d'entre-eux est radicalaire, celui-ci peut être favorisé en synthèse radioactive à forte activité spécifique [8].

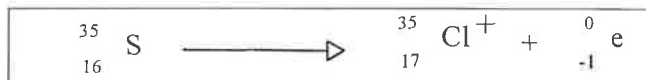
Synthèse soufre 35

Le soufre 35 est préparé à partir du chlorure de potassium (chlore 35 et 37) ultrapur par irradiation neutronique. Le produit irradié est ensuite oxydé, purifié et livré sous forme d'acide sulfurique (réaction 5).



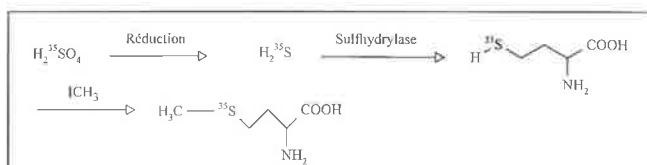
Réaction 5 - Obtention du soufre 35.

La décomposition s'effectue ensuite par émission β^- avec un E_{max} de 0,167 MeV (réaction 6).



Réaction 6 - Désintégration du soufre 35.

Du fait de son activité spécifique élevée (donc de sa période radioactive courte), le soufre 35 est relativement peu utilisé en synthèse d'autant plus que le nombre de molécules comportant un soufre est limité ; par contre, ces mêmes caractéristiques sont exploitées dans le cas de la L-(³⁵S)-méthionine pour des études d'incorporation dans les protéines ou de croissance cellulaire. Cette molécule peut être obtenue par culture ou par synthèse enzymatique à partir de (³⁵S)-H₂SO₄ via (³⁵S)-H₂S (réaction 7) [9].

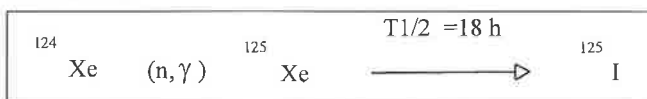


Réaction 7 - Synthèse de la méthionine-(³⁵S).

La difficulté de cette synthèse réside dans les micro-quantités manipulées (1 Ci correspond à 0,6 μmol). La technologie de synthèse sur des micro-quantités exige un développement long et une technique simple et fiable afin de reproduire cette opération de routine en toute sécurité.

Synthèse iode 125

L'iode 125 est obtenu par une réaction nucléaire secondaire à partir du xénon 124 via le xénon 125 qui se désintègre, avec une période de 18 heures, en iode 125 (réaction 8).



Réaction 8 - Obtention de l'iode 125.

La désintégration de l'iode 125 conduit au tellure 125 par capture d'électron et émission de rayonnements γ d'énergie 0,035 Mev (réaction 9).



Réaction 9 - Désintégration de l'iode 125.

Compte tenu des faibles quantités manipulées les produits sont généralement obtenus en une seule étape. De nombreuses techniques ont été développées [10].

Méthodes par échange

Échange d'un iode ou d'un brome

Le produit possédant un iode ou un brome peut être marqué par échange de l'halogène par l'iode ^{125}I . Si un produit iodé est utilisé comme précurseur, il y aura dilution isotopique ; avec un précurseur bromé, il peut être possible de faire une séparation HPLC des composés bromé et marqué par l'iode ^{125}I et d'obtenir ainsi une activité spécifique élevée.

Ces méthodes d'échange peuvent être effectuées soit en solution soit en phase fondue.

Échange avec un sel de diazonium

Le traitement d'un sel de diazonium avec Na^{125}I conduit au dérivé iodé correspondant. La réaction de Wallack permet d'obtenir le dérivé iodé en partant d'un triazène, composé plus stable que le sel de diazonium (schéma 7).

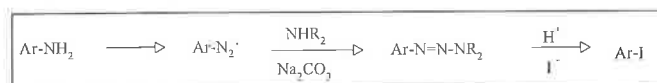


Schéma 7 - Préparation de composés marqués par l'iode ^{125}I .

D'autres méthodes de substitution sont également employées à partir d'un composé boré, stanné ou silylé.

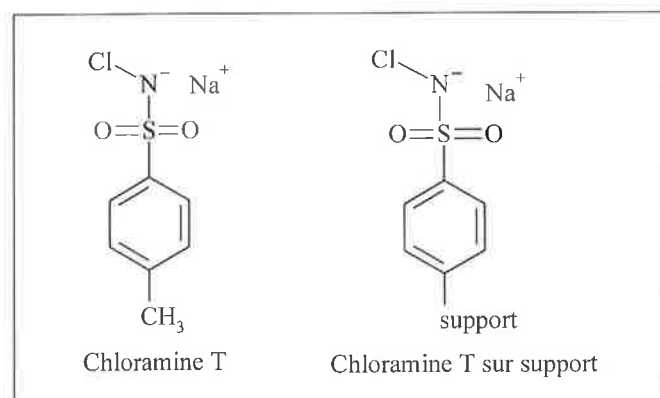
Les méthodes oxydatives

Marquage des protéines

Le marquage des protéines à l'iode ^{125}I peut s'effectuer sur des résidus tyrosyl ou histidyl. L'iode ^{125}I étant disponible sous forme de NaI , différents oxydants peuvent être utilisés pour obtenir l'iode moléculaire (eau oxygénée, acide nitreux, sulfate ferrique...).

Marquage par la chloramine T

La chloramine T est utilisée en tant qu'agent oxydant en solution aqueuse. Elle conduit à HClO qui, réagissant avec NaI , donnerait H_2OI^+ . La chloramine T peut aussi être fixée sur support solide. Le pouvoir oxydant de la chloramine T peut cependant induire une dégradation par oxydation des produits à ioder eux-mêmes (exemple 3).



Exemple 3 - Structure de la chloramine T.

Les groupes prosthétiques

Un groupe prosthétique comporte 2 parties : la première pouvant supporter une iodation sur un groupement activé, la seconde pouvant se lier d'une façon covalente à la molécule à ioder.

Le plus connu de ces groupes prosthétiques est le « Bolton-Hunter » ou N-succinimidyl-(hydroxy-4-phényl)-3-propanoate. Le marquage est effectué selon le schéma 8.

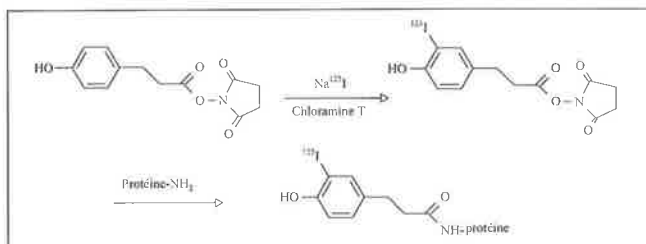


Schéma 8 - Marquage à l'iode ^{125}I par le « Bolton-Hunter ».

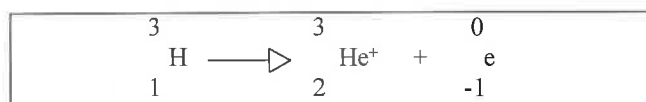
Synthèse tritium

Le tritium est un isotope radioactif naturel de l'hydrogène produit, comme le carbone 14, dans les hautes couches de l'atmosphère. Pour des applications de marquage il est préparé dans des réacteurs nucléaires selon la réaction 10.



Réaction 10 - Obtention du tritium.

La désintégration du tritium s'effectue selon la réaction nucléaire suivante (réaction 11).



Réaction 11 - Désintégration du tritium.

Compte tenu de la matière première disponible, le tritium gaz, deux grandes voies de synthèses sont possibles pour avoir accès aux molécules tritiées : les méthodes d'échange ou les méthodes réductives [11].

Les méthodes d'échange

Échange à partir de tritium gaz

Historiquement, cette méthode a été développée par Wilzbach [12] en 1956 et a conservé le nom de son inventeur. Elle consiste à mettre en présence le tritium gaz et le produit à marquer pendant un temps pouvant varier de quelques minutes à plusieurs semaines.

Les avantages de cette méthode sont évidemment la facilité de mise en œuvre, les inconvénients sont l'activité spécifique généralement très faible, les difficultés de purification lorsque le produit à obtenir présente une faible stabilité et, parfois, l'impossibilité d'obtenir des molécules tritiées ayant des groupes facilement échangeables ou réductibles.

Différentes techniques ont été développées afin, notamment, d'augmenter l'activité spécifique. L'échange catalytique à l'état solide [13] permet ainsi de préparer des acides aminés ou des peptides à forte activité spécifique.

Échange catalytique en solution

Il existe deux techniques d'échange en solution utilisant soit la catalyse homogène soit la catalyse hétérogène.

La méthode d'échange au moyen de la catalyse homogène est généralement effectuée en présence d'eau tritiée (HTO) et d'acides forts (acide sulfurique, phosphorique, trifluoroacétique...). Cette méthode d'échange est principalement employée pour la tritiation des composés comportant un noyau aromatique. Une catalyse en milieu basique permettra d'introduire un tritium en α d'un groupe carbonyle par exemple.

La méthode d'échange en milieu hétérogène met en jeu des catalyseurs métalliques de transition du groupe VIII (Pt, Pd, Rh...) et de l'eau tritiée. De nombreux composés ont été obtenus par cette méthode. Le marquage s'effectue généralement sur différentes positions de la molécule à partir d'eau tritiée. De nouvelles techniques se sont développées à partir de tritium gaz à partir des mêmes catalyseurs. La RMN du tritium permet de définir les positions et les pourcentages de marquage [14].

La synthèse chimique

Les méthodes de synthèse de molécules tritiées sont essentiellement réductives. Pour cela un précurseur doit être synthétisé et comporter la fonction à réduire (tableau IV).

Tableau IV - Synthèses de composés tritiés par réduction.

Précurseur	Produit	Activité spécifique théorique (Ci/nmol)
	-CT ₂ -CT ₂ -	120
	-CHT-CHT-	60
	-CT- OH	30
	-CT ₂ -NH ₂ -	60

L'addition de tritium sur des doubles ou triples liaisons conduit à des molécules possédant une forte activité spécifique. Les réactions sont effectuées à pression ordinaire avec des catalyseurs à base de platine, rhodium ou palladium. Un des catalyseurs les plus employés est celui de Wilkinson : le chlorure de rhodium(I)tris(triphénylphosphine).

La substitution d'un halogène par un tritium est également effectuée à partir de tritium gaz et de catalyseurs métalliques (platine, palladium, nickel de Raney...).

Des hydrures métalliques tels que NaBT₄, KBT₄ ou LiBT₄ (préparés par échange), LiEt₃BT ou LiAlT₄ (préparés par synthèse) (schéma 9) [15] permettent la réduction de fonction cétone ou nitrile.

D'autres précurseurs peuvent également être synthétisés tel que l'iodure de méthyle (CT₃I) via le méthanol (CT₃OH).

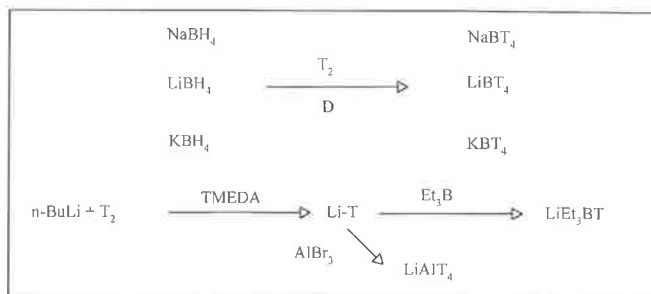


Schéma 9 - Préparations d'hydrures métalliques tritiés.

Récemment, des organoboranes asymétriques tritiés ont été préparés afin de synthétiser des molécules optiquement actives avec des excès énantiomériques intéressants. Ainsi le ((dithianyl-1,3)-2)-myrtanylborane tritié (MDBT₂) (figure 1) a-t-il été préparé via le catéchol borane correspondant et le triture d'aluminium AlT₃ et utilisé pour la réduction du phényl-1-cyclopentène en trans-phényl-2-(2-³H)-cyclopentanol (schéma 10) [16].

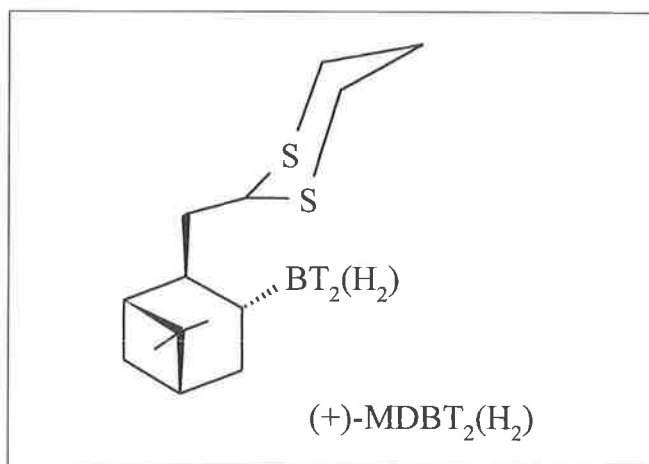


Figure 1 - ((Dithianyl-1,3)-2)-myrtanylborane.

La préparation d'un autre organoborane tritié, le méthylborane, a permis la réduction du phényl-1-cyclopentène en trans-phényl-2-(2-³H)-cyclopentylamine (schéma 10) [17].

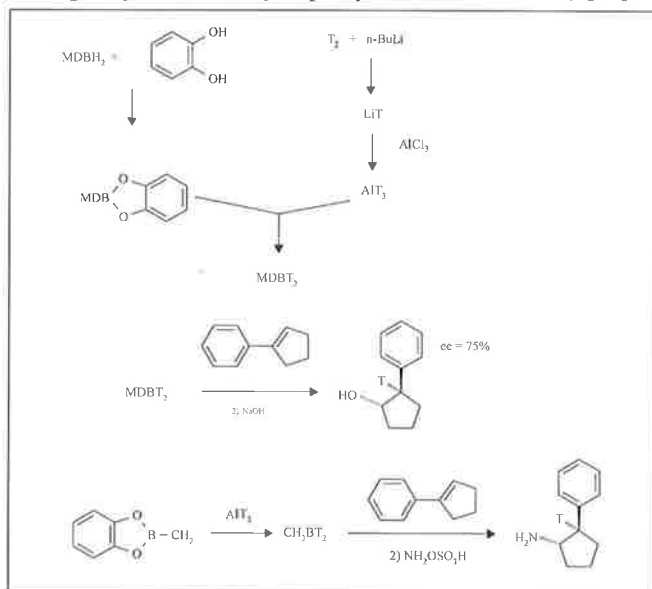


Schéma 10 - Tritiation du phényl-1-cyclopentène par des organoboranes tritiés.

L'activité spécifique sera fonction du degré de réduction possible du précurseur. La synthèse du (propyl-³H)-8-hydroxy ou 8-méthoxy PAT - radioligand tritié - peut être réalisée en introduisant 4 atomes de tritium ou 8 atomes de tritium permettant ainsi une augmentation importante de l'activité spécifique (schéma 11).

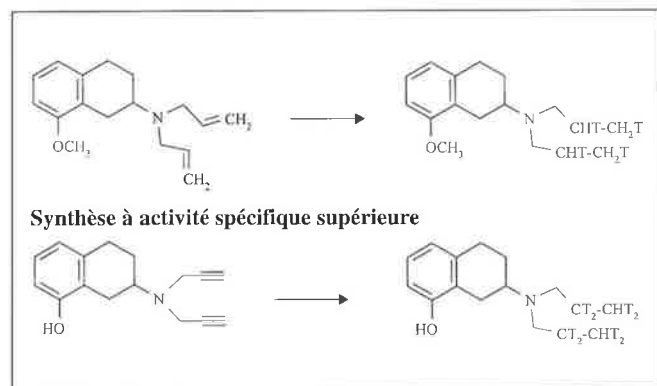


Schéma 11 - Synthèses du méthoxy PAT ou hydroxy PAT tritiés.

Selon le précurseur de l'Atrial Natriuretic Factor (ANF), il est possible d'obtenir ce produit marqué sur la phénylalanine en 8 ou en 26 ou, afin d'obtenir une activité spécifique supérieure, sur la phénylalanine en 8 et doublement sur la tyrosine en 28. Une désulfuration par coupure du pont disulfure conduit à un analogue de l'ANF où les cystéines sont remplacées par des alanines (schéma 12) [18].

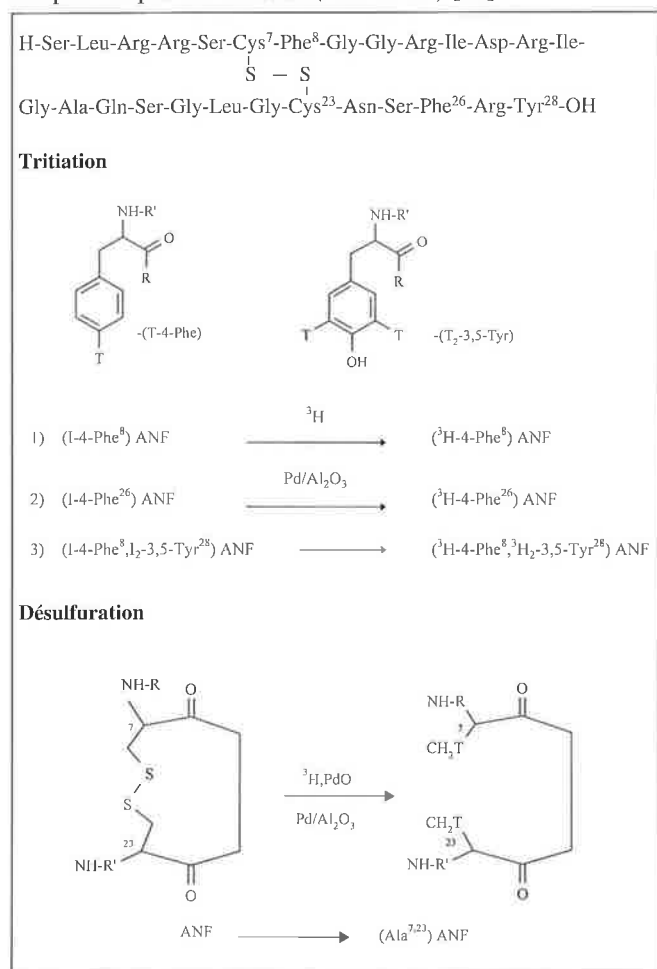


Schéma 12 - Synthèses d'ANF tritiés.

Analyses des molécules marquées radioactives

Méthodes analytiques de détermination de la pureté radioactive

La pureté des molécules marquées radioactives est contrôlée selon les méthodes utilisées en chimie froide : chromatographie sur couche mince, chromatographie liquide à haute performance, chromatographie en phase gazeuse. Ces analyses permettent à la fois de déterminer la pureté chimique en utilisant des détecteurs conventionnels (détection UV, indice de réfraction, FID, catharomètre, diffuseur de lumière...) et la pureté radiochimique en utilisant des détecteurs radioactifs couplés aux différents appareils.

La lecture des plaques de chromatographie couche mince est effectuée sur des appareils permettant la lecture directe de la radioactivité en localisant individuellement chaque événement en fonction du temps (schéma 13, document Berthold). Le tube de comptage est balayé par un mélange argon-méthane (90-10).

Sous l'action des particules β^- les atomes de méthane s'ionisent ; les charges ainsi créées sont détectées entre une anode et une cathode et le signal amplifié et analysé. Le radiochromatogramme obtenu se présente sous forme de pics proportionnels à la quantité de radioactivité présente sur la plaque ou, en 2 dimensions, sous forme de spots d'intensité proportionnelle également à la radioactivité présente.

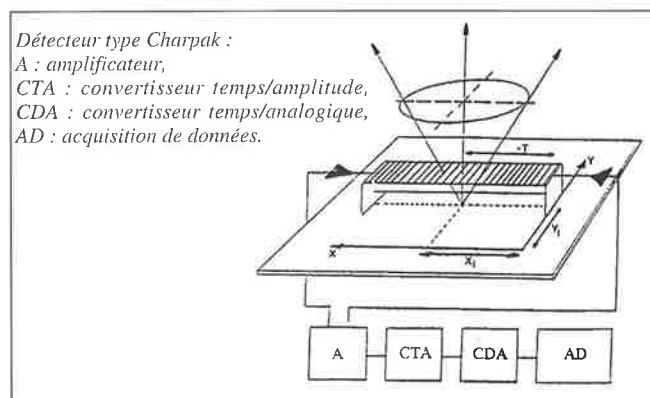


Schéma 13 - Détection radioactive en chromatographie couche mince.

Les détecteurs radioactifs en chromatographie liquide sont constitués de photomultiplicateurs qui intègrent les photons émis par le verre ou le liquide scintillant présent dans une boucle où circule la phase mobile en sortie de colonne (schéma 14, document Berthold).

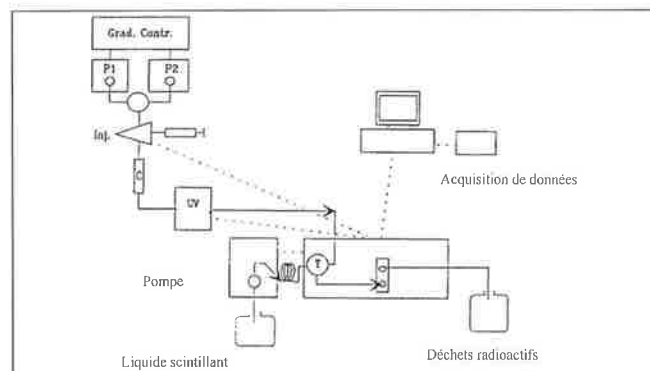


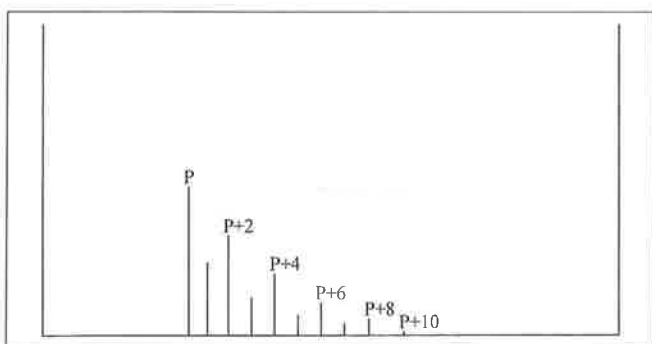
Schéma 14 - Détection radioactive en chromatographie liquide.

Méthodes d'analyse structurale

Ces méthodes d'analyse sont utilisées pour la détermination et la confirmation des structures des molécules. Elles sont également utilisées pour la détermination de l'activité spécifique et en tritium pour la détermination des positions de marquage.

Détermination de l'activité spécifique

L'activité spécifique peut être déterminée immédiatement en spectrométrie de masse par le rapport des pics P et P+2 dans le cas d'un marquage par le carbone 14 ou le tritium sur une seule position. Dans le cas de marquage au tritium ou au carbone 14 en multiposition, l'étude du motif isotopique permet de la même façon de déterminer cette valeur (spectre 1).



Spectre 1 - Massif isotopique d'une molécule multi-marquée par le carbone 14.

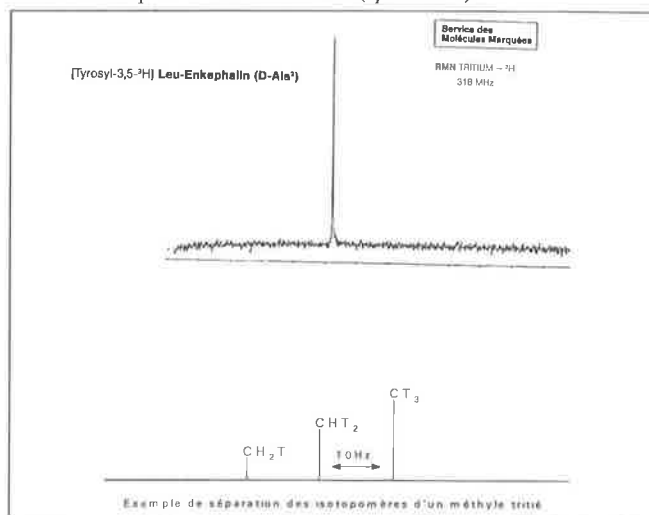
Lorsque la structure du produit le permet, il est également possible de déterminer l'activité spécifique par comptage de la radioactivité par scintillation liquide et dosage chimique du produit par absorption UV. Cette même mesure peut être effectuée par dosage HPLC et comptage par scintillation liquide.

Détermination des positions de marquage

Contrairement au carbone 14 où la voie de synthèse permet généralement de connaître sans ambiguïté la position de marquage, le tritium peut apparaître sur des positions échangeables dans les conditions de la synthèse.

La RMN du tritium permet, à partir du spectre proton interprété, de déterminer ces positions ainsi que le pourcentage relatif de tritium sur chacune d'elles. Il est également

possible de déterminer les différents isotopomères présents et, avec certaines précautions, de déduire l'activité spécifique. Les effets isotopiques primaires se traduisent sur les différents isotopomères CT_3 , CH_2T , CH_2T par un déplacement chimique d'environ 10 Hz (spectre 2).



Spectre 2 - Exemples de spectres RMN tritium.

La radiolyse des molécules marquées

Sous l'effet de leur propre rayonnement, les molécules marquées se dégradent dans le temps. Ce phénomène est connu sous le nom de radiolyse. Une classification des différents modes de dégradation a été définie (tableau V) [19].

L'interaction des espèces excitées avec les molécules radioactives est le facteur prépondérant de la radiolyse.

Une recommandation importante est de contrôler systématiquement une molécule après conservation afin de s'assurer de sa pureté radioactive.

Sécurité et protection de l'environnement

Les installations du CEA liées au marquage moléculaire radioactif sont rigoureusement contrôlées au niveau de la sécurité classique ou radioactive. Les laboratoires où sont effectuées les synthèses sont équipés d'un ensemble de protections (mesure en permanence de l'air ambiant au niveau d'une possible contamination par des gaz radioactifs ou des aérosols). De plus, les laboratoires sont sous le contrôle des services de Sécurité du Centre de Saclay, indépendants de ceux du service des Molécules marquées.

Tableau V - Différents modes de radiolyses.

Mode de radiolyse	Cause	Possibilité de ralentir la radiolyse
primaire (interne)	décroissance isotopique liée à l'isotope	aucune
primaire (externe)	interaction directe du rayonnement avec la molécule marquée	dilution volumique ou isotopique
secondaire	interaction d'espèces excitées avec les molécules marquées	dilution volumique ou isotopique refroidissement addition de capteurs de radicaux libres
chimique microbiologique	instabilité thermodynamique dégradation biologique	refroidissement, stérilisation

L'ensemble des effluents radioactifs générés par les chimistes du SMM sont parfaitement contrôlés. Les effluents solides et liquides sont stockés dans des fûts ou des cuves avant traitement par les services du CEA et de l'Andra. L'air des laboratoires passe par une série de filtres absolus avant rejet et les éventuels départs de radioactivité dans les cheminées sont systématiquement détectés et comptabilisés.

Les laboratoires de synthèses carbone 14 sont classés ICPE (installation classée pour la protection de l'environnement) et ceux concernant la synthèse tritium ou iode 125 sont dans des bâtiments classés INB (installation nucléaire de base). Ces classifications sont liées à des mesures de sécurité accrues par rapport à des laboratoires classiques.

*
* *

La synthèse des molécules marquées radioactives est une activité de haute technologie aussi bien au niveau de la synthèse, des techniques d'analyse que des moyens de radioprotection du personnel et de l'environnement. La finalité de ces synthèses reste l'outil, souvent indispensable, mis à la disposition de la communauté scientifique publique et industrielle ; son apport à l'avancée des sciences de la vie a été et est toujours considérable. Née au milieu du vingtième siècle, la synthèse isotopique radioactive reste une technologie d'avenir.

Références

- [1] Murray A. III, Williams DL., *Organic Syntheses with Isotopes N.Y.*, **1958**, 1, p. 438 ; Yoshitake A., Makari Y., Endo M., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1973**, 10, p. 589.
- [2] Pichat L., Noël J.P., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1978**, 15, p. 753.
- [3] Murray A. III, Williams DL., *Organic Syntheses with Isotopes N.Y.*, **1958**, 1, p. 88.
- [4] Murray A. III, Williams DL., *Organic Syntheses with Isotopes N.Y.*, **1958**, 1, p. 102.
- [5] Ayrey G., Moore C.G., *J. Chem. Soc.*, **1956**, p. 1356.
- [6] Noël J.P., Pichat L., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1982**, 19, p. 373.
- [7] Pham P., Noël J.P., Beaucourt J.P., Vanhove A., Pacot D., Bouchaudon J., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1990**, 28, p. 691.
- [8] Parker D.G., *Synthesis and Applications of Isotopically Labeled Compounds*, Elsevier-Amsterdam, **1986**, p. 491.
- [9] Boullais C., Noël J.P., Riva M., brevet Fr. 9108174, **1991**.
- [10] Seevers R.H., Counsell R.E., *Chem. rev.*, **1982**, 82, p. 575.
- [11] Evans E.A., *Tritium and its compounds* (nouvelle édition) Butterworths, London, **1974**.
- [12] Wilzbach K.E., *Chem. Engng. news.*, **1956** ; Wilzbach K.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, p. 1013.
- [13] Zolotarev Yu.A., Kozik V.S., Zaitsev D.A., Dorkhova E.M., Myasoedov N.F., *Dokl. AN SSSR*, **1989**, 308, p. 1146 ; Zolotarev Yu.A., Kozik V.S., Dorkhova E.M., Myasoedov N.F., Rozenberg S.G., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1991**, 29, p. 997.
- [14] Maetz Ph., Sobrio F., Mioskowski C., Rousseau B., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1994**, 34, p. 807.
- [15] Andres H., Morimoto H., Williams P.G., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, p. 627.
- [16] Burgos A., Kamenka J.M., Moustier A.M., Rousseau B., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1991**, 29, p. 1061.
- [17] Burgos A., Kamenka J.M., Rousseau B., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1991**, 29, p. 1348.
- [18] Pham P., Moustier A.M., Rousseau B., Beaucourt J.P., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1988**, 25, p. 901.
- [19] Bayly R.J., Weigel H., *Nature*, Lond., **1960**, 188, p. 384.

Le numéro 7 de décembre 1996 de *L'Actualité Chimique* « **Chimie de coordination aux frontières de la réactivité, des matériaux et de la biologie** » peut faire l'objet d'une commande au numéro.

Prix : membres de la SFC (n° de sociétaire :) 50 F
non-membres de la SFC 100 F

NOM : Prénom :

Adresse d'expédition :

Code postal : Ville :

Nombre d'exemplaires souhaités :

Ci - joint :

- bon de commande
 chèque postal
 chèque bancaire

Ce bulletin est à adresser, accompagné du règlement ou d'un bon de commande, à la Société Française de Chimie, 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris.

Autoradiolyse des molécules marquées au carbone 14

Sophie de Suzzoni-Dézard* ingénieur, Louis Pichat** directeur de recherche

Summary : *Self-radiolysis of carbon-14 labelled compounds*

Self radiolysis is the result of the degradation of a radioactive labelled compound under its own radiation. This phenomenon is observed during the storage of these labelled compounds. In the case of carbon-14 labelled compounds, some characteristic examples are given from literature to illustrate the three ways of degradation of the radioactive labelled compounds.

Mots clés : *Autoradiolyse, molécules marquées, carbone 14.*

Key-words : *Self radiolysis, labelled compounds, carbon-14.*

L' autoradiolyse des molécules marquées a déjà fait l'objet de revues [1, 2, 3]. Elle est mentionnée brièvement dans une revue concernant les molécules marquées [3 bis]. Le présent article est le résumé d'un mémoire bibliographique [4]. Il se propose de rappeler les mécanismes de l'autoradiolyse et d'en illustrer les différentes étapes par quelques exemples représentatifs. Quelques recommandations pour le stockage des molécules marquées en vue de diminuer la vitesse d'autoradiolyse sont présentées.

Définitions

La radiolyse est la rupture de liaisons chimiques sous l'effet d'un rayonnement. Ce rayonnement peut être de diverses natures : α , β , γ ... Lorsque la source de rayonnement est extérieure à l'échantillon, on parle de chimie sous irradiation. Les molécules marquées aux isotopes radioactifs constituent à la fois la source et la cible du rayonnement. C'est pourquoi on parle d'autoradiolyse.

Quelques rappels de physique

Un radioélément se caractérise par quelques grandeurs physiques : sa période radioactive ($1/2$ vie), la nature du rayonnement émis, l'énergie de ce rayonnement. Le tableau 1 donne les caractéristiques physiques des isotopes radioactifs les plus couramment utilisés pour le marquage des molécules organiques. Un rappel de définition des unités de radioactivité est également inclus.

Le cas du carbone 14 est simple puisque sa période est de 5 730 années et qu'il n'émet qu'une particule par noyau : un électron appelé rayonnement β^- . L'énergie de cet électron est de 0,155 MeV, son parcours dans l'eau est de 33 μm .

Les résultats d'autoradiolyse sont mesurés par analyse chromatographique de pureté radiochimique du produit marqué et exprimés en pourcentage. Dans le but de caractériser la sensibilité de différents composés à l'autoradiolyse, certains auteurs ont tenté d'établir une corrélation entre ces résultats expérimentaux et le nombre d'espèces (ions, atomes, radicaux, molécules) transformées ou produites par 100 eV d'énergie absorbée ; ce sont les valeurs $G(-M)$.

$$d = f.E.s.(5,3.10^{-9}).G(-M)$$

où

d = pourcentage initial de décomposition par jour,

f = fraction de radiation absorbée par le système,

s = activité spécifique du composé (mCi/mmol),

E = énergie moyenne de la particule (eV),

$G(-M)$ = nombre de molécules transformées pour 100 eV absorbés.

Dans le cas du carbone 14, f est considéré comme étant égal à l'unité. Connaissant l'énergie moyenne de l'électron émis par un atome de carbone 14 (50 keV), on peut écrire la formule simplifiée suivante :

$$G(-M) = d.(3,77.10^3).s^{-1}$$

Pour $G(-M) = 10$ et $s = 10$ mCi/mmol, la perte de pureté est de l'ordre de 10 % par an. Pour $G(-M) = 1 000$, les effets sont considérables en quelques jours [2, 5].

* Service des Molécules marquées (SMM), département de biologie cellulaire et moléculaire, CEA/Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette. Tél : 01.69.08.25.23. Fax : 01.69.08.79.91. E-mail : Dezard@dsvidf.cea.fr

** CEA/Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette. Tél. : 01.69.08.24.03. Fax : 01.69.08.79.91

Tableau I - Isotopes radioactifs les plus couramment utilisés pour le marquage des molécules organiques

	Période (1/2 vie)	Émetteur	Énergie maximale émise (MeV)	Activité spécifique maximale théorique (TBq.mmole ⁻¹) (Ci.mmole ⁻¹)	
¹¹ C	20,3 min	β ⁺	0,99	3,42.10 ⁵	9,62.10 ⁶
¹⁴ C	5 730 ans	β ⁻	0,155	2,31.10 ⁻³	62,4.10 ⁻³
³⁵ S	88 jours	β ⁻	0,167	55,5	1 500
³ H	12 ans	β ⁻	0,017	1,07	29

Unité de radioactivité (SI) : 1 Becquerel (Bq) = 1 désintégration par seconde.
Ancienne unité : 1 curie (Ci) = 3,7.10¹⁰ Bq = 37 GBq

Mécanisme de la radiolyse

Dès 1960, Bayly et Weigel [6] ont proposé une classification des modes de décomposition des molécules marquées. Ce sont en fait les trois étapes du même phénomène physique : la décroissance radioactive du noyau et ses conséquences sur le milieu environnant.

Seul le cas du carbone 14 est envisagé ici mais ce mécanisme est général et a été appliqué à d'autres radioéléments [1, 2] en tenant compte de leurs caractéristiques physiques.

Les trois modes de décomposition des molécules marquées aux isotopes radioactifs induisent une dégradation de la molécule qui est observée par des contrôles de pureté au cours du stockage de celles-ci (tableau II).

Décomposition due à la transformation du noyau de carbone 14 en azote 14 : effet primaire interne

Les ruptures de liaisons covalentes qui ont été observées [7, 8] sont dues à l'énergie de recul [9] qui est communiquée au noyau lors de l'émission de l'électron. Ce mode de décomposition est surtout important pour les éléments à vie courte, ce qui n'est pas le cas du carbone 14 pour lequel il ne représente que 0,01 % de produits de décomposition par an. Un exemple est donné dans la figure 1.

Effets dus au rayonnement

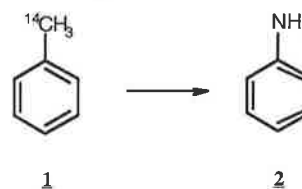
L'énergie moyenne de l'électron émis par le noyau de carbone 14 est de 50 keV. Il y a possibilité de rupture de liaisons covalentes faisant intervenir le carbone et tout autre élément. Ces liaisons peuvent être celles de la molécule marquée (effet direct) ou celles du solvant de stockage (effet indirect).

Tableau II - Modes de décomposition des molécules marquées radioactives.

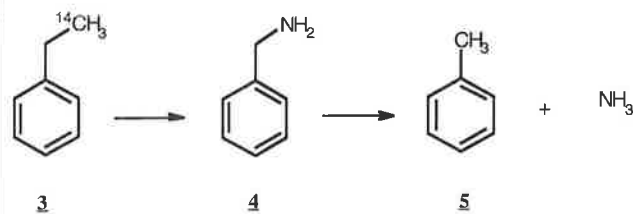
Mode d'autodécomposition	Cause	Moyen de ralentir la décomposition
Primaire (interne)	Décroissance isotopique	Aucun (pour une activité spécifique donnée)
Primaire (externe)	Interaction directe de l'émission (α,β,γ) avec les molécules du composé	Dispersion des molécules marquées
Secondaire	Interaction d'espèces excitées avec les molécules du composé	Dispersion des molécules Refroidissement Capteurs de radicaux
Chimique et microbiologique	Instabilité thermodynamique Microorganismes présents	Refroidissement Stérilisation

La conséquence de ces interactions est la formation d'entités réactives : molécules excitées et radicaux.

Manning et Monk [8] ont observé la formation d'aniline **2** à partir du [¹⁴CH₃] toluène **1** :



Dans le cas du [1-¹⁴C-éthyl] benzène **3**, ces auteurs observent, comme Wolfgang *et al.* [7], la rupture de la liaison C-N de la benzylamine **4** pour former le toluène **5** et l'ammoniac.

**Figure 1** - Décroissance du [¹⁴CH₃] toluène et du [1-¹⁴C-éthyl] benzène.

Effet direct

La décomposition n'est pas un effet linéaire du temps [2]. Elle se fait selon un processus en chaîne [10] (figure 2). La sensibilité aux réactions radicalaires des molécules éthyléniques a été soulignée par Parker [11] (figure 3). Ceci a une conséquence pratique.

Dans un projet de synthèse de molécule marquée au carbone 14 qui comporterait une étape mettant en œuvre un monomère éthylénique, il conviendra d'éviter le marquage de ce monomère et de préférer le marquage d'une entité moins sensible aux réactions radicalaires.

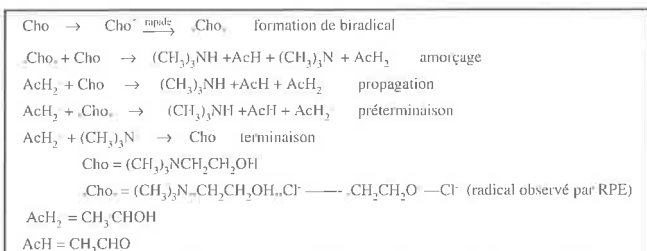
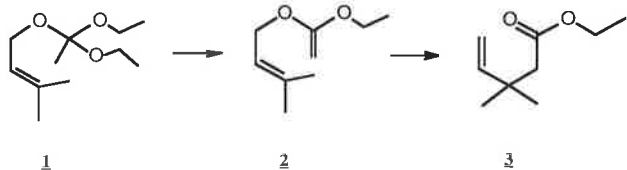
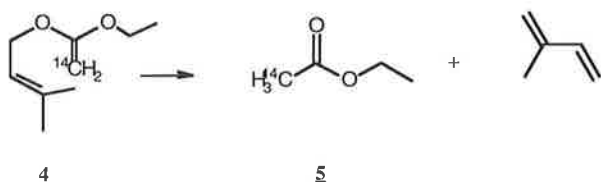


Figure 2 - Radiolyse du chlorhydrate de choline (Cho).

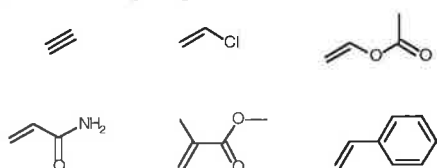
Un exemple « catastrophique » d'une synthèse de molécule marquée au ¹⁴C ne conduisant pas aux mêmes produits de réaction que dans la synthèse non radioactive a été décrit par Parker [11]. Un projet de synthèse de pyréthroïde marqué au carbone 14 consistait en l'utilisation du réarrangement de Claisen où le 1-(1,1-diéthoxy-éthoxy)-3-méthylbut-2-ène **1** donne le 1-(1-éthoxy-vinyl)-3-méthylbut-2-ène **2** pour obtenir l'ester éthylique de l'acide 3,3-diméthyl-pent-4-énoïque **3**, mis au point en synthèse « froide ».



L'application de cette réaction au 1-(1-éthoxy- [¹⁴C-vinyl]-3-méthylbut-2-ène **4** a donné non pas l'ester éthylique de l'acide [2-¹⁴C] 3,3-diméthyl-pent-4-énoïque, mais le [2-¹⁴C] acétate d'éthyle **5** via une ène réaction :



Lorsque Parker [11] a tenté le marquage au carbone 14 des monomères suivants, même à de faibles activités spécifiques, il s'est heurté au problème de leur polymérisation « spontanée » dans presque tous les cas :



Parker propose l'hypothèse suivante : « Si au cours d'une synthèse radioactive, une réaction chimique peut procéder par plusieurs mécanismes et qu'à l'un d'eux correspond la participation de radicaux, alors ce mécanisme sera préférentiellement suivi ».

Figure 3 - Exemples de « déviation » de réactions dans le cas de molécules marquées au ¹⁴C.

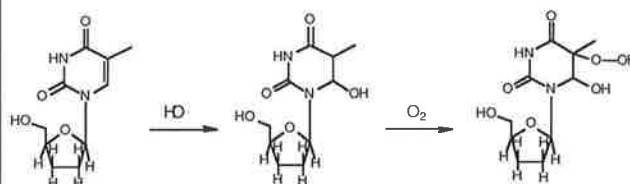
Effet indirect

En solution diluée, le solvant sera la source principale de la plupart des ions initiaux et molécules excitées. La radiolyse d'un solvant usuel, l'eau, forme des entités radicalaires qui sont réductrices (H·, e⁻aq) ou oxydantes (HO·, HOO·) avec le résultat schématisé global brut :

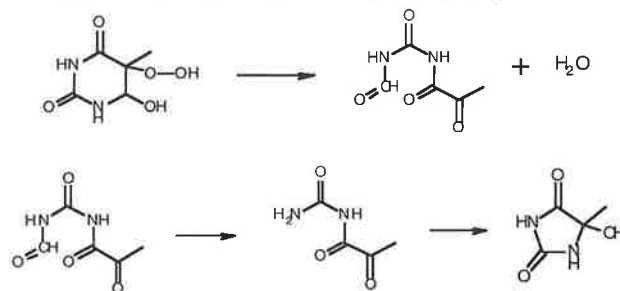


Ces entités sont à l'origine de la décomposition de certaines molécules marquées [12, 13]. L'oxygène se fixe sur les doubles liaisons éthyléniques [13, 14, 15]. La radiolyse de la thymidine a été particulièrement étudiée (figure 4).

Obtention du peroxyde de thymidine par radiolyse en milieu aéré et aqueux [12] :



Dégradation du peroxyde de thymine [13] :



Dans ces exemples, le marquage au carbone 14 n'est pas une source d'irradiation mais un « traceur », outil d'étude de réaction lente sous irradiation.

Figure 4 - Radiolyse de la thymidine et de la thymine.

Des réactions d'oxydation, de réduction, de décarboxylation, de rupture de liaison carbone-azote ont été observées lors de l'autoradiolyse de la carnitine [¹⁴C-méthyle] (figure 5) [16].

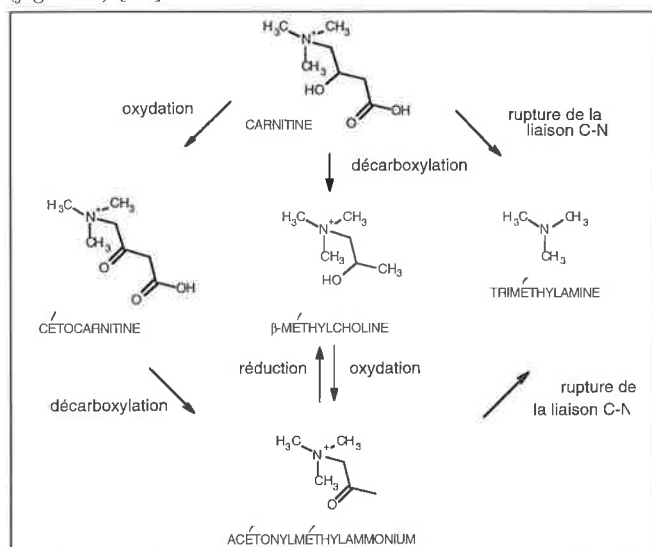


Figure 5 - Autoradiolyse de la [¹⁴CH₃] carnitine.

Une attention particulière a été portée à la radiolyse des acides aminés dans le but d'observer que celle-ci pouvait être énantiométrique [17, 18, 19].

La chromatographie sur couche mince des produits de décomposition de la thymine [^{14}C] par autoradiolyse, sous rayonnement ultraviolet à 266 nm (4,88 eV) et sous rayonnement γ donne trois chromatogrammes qui ont sensiblement la même allure [21]. Un schéma des différents états excités de la thymine a été proposé [21].

Méthodes permettant de limiter l'autoradiolyse

Les effets dus à la décroissance du carbone 14 sont négligeables et ne peuvent pas être limités.

Les effets directs liés au rayonnement peuvent être réduits par la dispersion de la molécule. Cette dispersion peut se faire par dilution isotopique (réduction de l'activité spécifique), par dissolution dans un solvant, par étalement en film, par dispersion sur papier [1, 2]. Ces derniers procédés ont une certaine efficacité mais ne sont guère pratiques.

Les effets indirects secondaires (évolution des entités réactives formées sous rayonnement) peuvent être limités par l'utilisation de solvants appropriés et d'inhibiteurs radicalaires. Le solvant ne doit pas former d'entités réactives avec la molécule à conserver. Ses caractéristiques physiques (point de fusion par exemple) doivent être compatibles avec la température de stockage [1]. On évitera une congélation lente afin d'obtenir des solutions solides homogènes. Les inhibiteurs radicalaires, alcools et thiols, ont une certaine efficacité [2]. Le plus utilisé est l'éthanol en solution aqueuse ou organique à quelques pour cent. Les hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène) sont d'excellents solvants de conservation des molécules marquées car ils sont eux-mêmes très sensibles à la radiolyse [20]. Au cours du stockage de molécules marquées, l'absence totale d'eau et d'oxygène, l'utilisation de basses températures, une surface de verre neutre et parfaitement propre (flacons), l'absence de lumière sont des conditions qui aident à diminuer les vitesses d'autoradiolyse. La présence d'impuretés chimiques non radioactives aggrave généralement l'autoradiolyse sauf s'il s'agit d'inhibiteurs radicalaires.

Conclusions

Comme l'a dit si justement J.R. Catch dès 1961 [5], l'autoradiolyse des molécules marquées radioactives reste un ennui à la fois pour celui qui les prépare et celui qui les utilise. Bien que « autoradiolyse, stabilité et problèmes de stockage des molécules marquées » soit un des thèmes du « *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* » depuis son origine (1965), on remarque que le nombre d'auteurs qui publient leurs observations sur

ce thème est extrêmement réduit. Malgré ce handicap, les molécules marquées au carbone 14 restent un outil irremplaçable dans les sciences du vivant.

On ne saurait trop recommander aux utilisateurs des molécules marquées de contrôler la pureté radiochimique avant leur utilisation afin d'éviter l'obtention de résultats erronés.

Les méthodes de contrôle de pureté radiochimique ont bénéficié ces dix dernières années de progrès techniques considérables qui les ont rendues rapides, sensibles et à haut pouvoir de résolution. Par exemple, les techniques de chromatographie en couches minces associées à des lecteurs équipés de détecteurs Charpack sont extrêmement efficaces. Les techniques de chromatographie liquide à haute performance se sont développées sur de nombreux supports. Les utilisateurs peuvent donc disposer de moyens de contrôle puissants et rapides pour déterminer la pureté radiochimique des molécules marquées.

L'adaptation de ces techniques à des fins préparatives permet la repurification des molécules marquées radiolysées.

Références

- [1] Evans E.A., Review n°16, Amersham International, 1976.
- [2] Sheppard G., *Atomic Energy Review*, **1972**, 10, p. 3-66.
- [3] Rochelin P., *Chem. Reviews*, **1965**, 65, p. 685-696.
- [3 bis] Pichat L., *Isotopes, rayonnement et biologie*, collection CEA, série Synthèses, Éd. Eyrolles, Paris, **1984**, p. 11-14.
- [4] de Suzzoni S., *Mémoire bibliographique de chimie organique en vue des applications*, Cnam Paris, **1991**.
- [5] Catch J.R., *Carbon 14 compounds*, Butterworth, London, **1961**.
- [6] Bayly R.J., Weigel H., *Nature*, **1960**, 188, p. 384-387.
- [7] Wolfgang R.L., Anderson R.C., Dodson R.D., *J. Chem. Phys.*, **1956**, 24, 1, p. 16-23.
- [8] Manning P.G., Monk C.B., *J. Chem. Soc.*, **1962**, p. 2573-2576.
- [9] Stöcklin G., *Chimie des atomes chauds*, édition française Masson et C^{ie}, **1972**.
- [10] Lindblom R.O., Lemmon R.M., Calvin M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, p. 2484-2489.
- [11] Parker D.G., *Proceed. Sec. Int. Symp., September, Kansas City*, Elsevier, Amsterdam, **1985**, p. 491-496.
- [12] Bourne E.J., Hutson D.H., Weigel H., *J. Chem. Soc.*, **1960**, p. 5153-5159.
- [13] Teoule R., Cadet J., Ulrich J., *C.R. Acad. Sc. Paris, Série C*, **1970**, t 270, p. 362-364.
- [14] Cadet J., Teoule R., *Tet. Lett.*, **1972**, 31, p. 3225-3228.
- [15] Kopoldova J., Dedkova V., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1975**, 11, 4, p. 501-513.
- [16] Löster H., Seim H., Strack E., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1983**, 20, 9, p. 1035-1045.
- [17] Merwitz O., *Rad. and Environm. Biophys.*, **1976**, 13, p. 63-69.
- [18] Bonner W.A., Lemmon R.M., Noyes H.P., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 3, p. 522-524.
- [19] Tockay R.K., Norden B., Liljenzin J.O., Andersson S., *J. Radioanal. Nucl. Chem. Lett.*, **1986**, 104, 6, p. 337-348.
- [20] Ekstrom A., Garnett J.L., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1967**, 3, 3, p. 167-183.
- [21] Rubin L.B., Menshonkova T.N. Simukova N.A., Budowsky E.I., *Photochem. Photobiol.*, **1981**, 34, p. 339-344.

Quelle pédagogie pour la chimie ?

Un colloque européen commun à l'industrie chimique et au corps enseignant

Gérard Montel

Le Conseil Européen de l'Industrie Chimique (Cefic) et le Conseil International des Associations de Professeurs de Sciences (Icasc) organisent conjointement, depuis 1990, des colloques à effectifs limités (100 à 150 personnalités invitées) destinées à recenser les expériences conduites dans les pays européens sur l'enseignement de la chimie à la faveur d'une coopération entre l'industrie chimique et les systèmes éducatifs, et à en dégager des idées permettant d'améliorer cet enseignement et de promouvoir l'image de l'industrie chimique auprès des élèves et des populations.

Ces colloques se sont tenus successivement à Bruxelles (1990), Arnhem (1992) et Dresde (1994). Le dernier vient de se tenir à Paris, les 12 et 13 mai 1997, sous la présidence de Gilbert Gaillard, ancien président du directoire de la Société Française Hoechst, président du groupe français Enseignement-Industrie Partenariat (EIP) du Cefic, vice-président de la Société de Chimie Industrielle.

La Société Française de Chimie a été étroitement associée à l'organisation et au déroulement de ce colloque.

Le temps passant, ces colloques ont pris une importance croissante. Cette évolution est justifiée à la fois par la place qu'occupe l'industrie chimique européenne à la tête de l'innovation scientifique mondiale, et par le risque que court actuellement l'Europe face à la vive concurrence qui s'affirme au plan international. « *La perte imminente de la compétitivité européenne et l'ampleur même de cette perte sont largement sous-estimées* », écrivent le Cefic et l'Icasc, « *et ce sont là des données importantes pour le système éducatif* ».

« *Pour maintenir la future compétitivité de l'industrie et sauvegarder la prospérité européenne, l'industrie chimique et le milieu enseignant doivent répondre ensemble à ce défi commun* ».

Les thèmes du colloque de Paris

Après les précédentes rencontres, où les représentants de pays européens ont pris connaissance de ce qui se faisait, dans chaque pays, en matière de coopération entre l'industrie chimique et le système éducatif, la rencontre de Paris a été surtout consacrée à la recherche de points de convergence et à l'engagement de collaborations entre les équipes EIP des différents pays.

Dans ce but, les points suivants ont été successivement traités :

1 - Présentation des principales expériences conduites dans les pays d'Europe à la faveur d'une collaboration industrie chimique-système éducatif.

Cette présentation, nécessairement limitée par les contraintes de temps, a porté sur des opérations phares conduites en France, en Grande-Bretagne, en Suède, en Allemagne, aux Pays-Bas et en Finlande.

2 - Réflexion sur les défis à relever en matière d'éducation scientifique du public et sur les moyens à mettre en œuvre.

Trois conférences ont été présentées sur ce thème, par le Dr David Bricknell, président du colloque, directeur de la science et de la technologie au Cefic, Hugo Lever, directeur général du Cefic,

et par Jean Bottin, doyen du Groupe de physique et chimie de l'Inspection générale de l'Éducation nationale, lequel a traité plus particulièrement la question : « Comment aider les enseignants ? ».

3 - Deux thèmes traités dans le cadre de tables rondes :

– Perception, attentes et besoins des enseignants concernant l'industrie.

– Synthèse et évaluation des meilleures activités et pratiques de l'industrie (NDLR : dans le domaine de l'enseignement de la chimie).

4 - Quatre thèmes traités dans le cadre d'ateliers :

a. Comment améliorer la culture scientifique des jeunes générations et du grand public ? Que devons-nous faire de plus ?

b. Objectifs et démarches pédagogiques pour l'enseignement de la chimie en Europe. Tendances dans les pays européens. Comment y réagir ?

c. Quels nouveaux outils pour l'enseignement et l'assimilation de la chimie. Quels sont-ils ? Comment les diffuser largement ?

d. Quelles activités pédagogiques nouvelles pour l'enseignement de la chimie ? Quelles sont-elles, comment les promouvoir ?

Les principales conclusions du colloque

I - Les exposés destinés à la présentation des expériences conduites dans les différents pays d'Europe font apparaître, après les actions conduites dans les lycées, un effort de plus en plus soutenu en direction de l'enseignement primaire.

En France, après le succès remporté par les Olympiades nationales de la chimie qui avaient été présentées à Dresde et suscité un vif intérêt, l'effort de l'industrie chimique porte sur « Chimie la classe ». Cette dernière opération qui fait intervenir le ministère de l'Éducation nationale, l'industrie chimique et de nombreuses municipalités, est destinée aux classes CM1 et CM2 de l'enseignement primaire. La diffusion de cassettes vidéo destinées aux maires, de livres du maître et de kits pédagogiques (la chimie sous son aspect quotidien) destinés aux instituteurs permet la réalisation de multiples activités dans les écoles primaires. L'opération se conclut par un concours d'affiches réalisées par les élèves, affiches qui révèlent très souvent une attitude positive des enfants vis-à-vis de la chimie et de l'industrie chimique. A son terme, cette opération aura touché 1 500 000 élèves.

En Grande-Bretagne, où les actions sont multiples et dispersées, l'effort de l'industrie chimique porte, depuis 1995, sur la formation scientifique des instituteurs, qui est très faible, sinon nulle (cette situation se retrouve dans la plupart des pays européens).

A cette fin, le bureau national anglais chargé de l'opération européenne « Chemical Industry and the Young » (CIY), est intervenu auprès de la Society of Chemical Industry en vue de la création et du financement d'un National Centre for Initial Teacher Training in Primary School Science (SCI Centre).

Ce centre a été lancé en octobre 1996 au département Education de l'université de Leicester et au Homerton College - Cambridge.

La prochaine étape de l'action conduite par CIY est une évaluation de toutes les opérations engagées en Grande-Bretagne dans le cadre d'une collaboration entre l'industrie chimique et le système éducatif.

En Suède, où le système scolaire se décentralise au niveau de la commune, un centre de ressources pour l'enseignement de la chimie a été créé il y a 3 ans.

Mais le resserrement des relations entre l'industrie chimique et l'école constitue un projet à long terme. Actuellement, 100 enseignants reçoivent une « Lettre aux Enseignants » éditée par l'Association des Industries Chimiques Suédoises.

L'effort porte actuellement sur le lancement d'un jeu interactif sur ordinateur destiné aux instituteurs qui enseignent aux enfants de 9 à 11 ans. Ce jeu est animé par le dragon Gilbert (figure 1), bestiole espiègle et sympathique qui incite les enfants à en savoir davantage sur la chimie. Les participants au colloque ont d'ailleurs vu arriver un dragon Gilbert « en chair et en os » qui a réalisé devant eux une spectaculaire expérience fumante et baveuse, et qui a remporté un franc succès.

Le jeu va être prochainement introduit sur Internet, sous une rubrique Dragonnet.

En Allemagne, il existe également une grande diversité d'actions, qui visent d'une part les professeurs, d'autre part les décideurs non politiques.

Plusieurs séminaires ont été organisés à l'intention des enseignants (Dortmund, Francfort, Berlin), et des rencontres ont lieu entre les chefs d'entreprise de l'industrie chimique et les jeunes.



Figure 1 - La Saga de Gilbert le dragon est un jeu interactif suédois, écrit pour les enfants de 9-11 ans par Lena Gemmerud, et illustré par Karin Södergren. (DR).

Des actions sont engagées en direction des jardins d'enfants, et une journée nationale portes ouvertes de l'industrie a attiré 450 000 visiteurs.

Il existe également une publication (*La chimie aujourd'hui*).

Aux Pays-Bas, plusieurs organisations (Association Royale de Chimie, Association des Industries chimiques, Association des Enseignants) se sont fixé des missions communes :

- information du public,
- présentations d'une image réaliste de la chimie.

Ces actions visent les lycées, les écoles primaires et les jardins d'enfants.

Pour les écoles primaires, des fascicules et un kit présentent des expériences de chimie pratique (fabrication de shampooing, dentifrice...) et de biochimie (fabrication de fromages). Un groupe théâtral présente un théâtre scientifique.

Pour le niveau secondaire, il existe des projets de réalisation de vidéo-cassettes, de mallettes de présentation d'expériences de chimie à l'échelle micro pour la formation des enseignants. Une revue « *La chimie aujourd'hui* » paraît 5 fois au cours de l'année scolaire. Une rubrique sur Internet regroupant 400 abonnés, a été ouverte, et 8 professeurs d'université ont accepté de répondre aux questions posées par les lycées.

S'agissant de l'industrie chimique néerlandaise, elle a constitué un réseau de partenariat enseignement-industrie destiné à intervenir en tant que conseil, coordinateur et évaluateur.

En Finlande, un important programme pédagogique est mis en place en vue d'accroître la proportion, actuellement très insuffisante par rapport aux besoins, d'élèves orientés vers les formations scientifiques, notamment en chimie.

Parallèlement, des mesures sont prises en vue d'augmenter le nombre de professeurs formés en physique et chimie.

S'agissant des relations entre l'industrie chimique et le système éducatif, des mesures sont envisagées qui permettraient de prendre en compte le point de vue des entreprises dans les programmes d'enseignement et de formation des professeurs, et d'utiliser leurs matériels et leurs laboratoires dans les

établissements d'enseignement. Les PME seraient particulièrement mobilisées.

II - Les problèmes généraux de l'Europe sont ceux qui ont trait à sa survie économique. Cet aspect a été traité par le Dr D. Bricknell qui, en soulignant que la richesse de notre continent se trouve dans ses cerveaux, a insisté sur la nécessité d'une opinion qui accepte la science et l'innovation, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui.

Assurément, il faut répondre au besoin de sécurité fréquemment exprimé : il appartient ici à l'industrie chimique de gérer les risques.

L'éducation scientifique de la population passe par une formation adaptée des enseignants à tous les niveaux. Le doyen J. Bottin a analysé, à ce sujet, les besoins du corps enseignant en formation expérimentale, en formation économique et en connaissance des entreprises, notions qui permettraient d'assurer une orientation plus pertinente des élèves. Le système éducatif manque également d'une documentation industrielle à jour, adaptée aux collèges et aux lycées : les médias les plus récents (CD Rom, Internet) sont insuffisants et mal exploités en France.

III - Les tables rondes et les ateliers ont permis, de leur côté, de dégager

plusieurs idées importantes, telles que :

- L'intérêt d'un éveil des enfants à la science et à la technique dès le plus jeune âge (jardin d'enfants).

- L'importance d'un soutien des enseignants par l'industrie lorsqu'ils sont appelés à s'exprimer, auprès des autorités politiques, sur des points d'intérêt commun.

- L'importance d'une contribution de l'industrie à la formation des enseignants (séjours en entreprise), à leur documentation, au développement des travaux pratiques.

- L'intérêt d'un effort de l'industrie lui permettant de montrer son aspect humain (visites d'usine, opérations portes ouvertes...).

- L'intérêt d'un enseignement qui se situe entre l'éveil à la démarche scientifique et la formation de chimistes.

- L'intérêt d'une présentation attrayante de la chimie par les musées scientifiques (telle l'action de concertation internationale entre ces musées coordonnée par le Cefic).

Conclusions

Il est clairement apparu, au cours de ce colloque, que tous les pays

européens souffrent d'une culture scientifique insuffisante des populations. Cette insuffisance constitue un obstacle majeur à la préservation de sa survie économique.

Des remèdes peuvent être trouvés dans une introduction de l'éducation scientifique des enfants dès leur plus jeune âge, dans une adaptation de l'enseignement de la chimie qui permette de la relier à la vie quotidienne et à la production industrielle.

Cela suppose une évolution importante dans la formation des professeurs à tous les niveaux, à commencer par les instituteurs, et une réponse à leurs besoins en documentation et en moyens (matériels, produits chimiques, laboratoires d'enseignement).

Dans tous ces domaines, l'industrie chimique peut apporter beaucoup, si un contact permanent existe entre elle et le système éducatif, et s'ils conduisent ensemble des actions importantes. Cette situation commence à s'installer dans certains pays d'Europe, et les effets de cette coopération commencent à se faire sentir.

Les actes du colloque seront publiés prochainement : *L'Actualité Chimique* en rendra compte généreusement.

Société Française de Chimie

250, rue Saint-Jacques

75005 Paris

Tél. : 01.40.46.71.60. Fax : 01.40.46.71.61.

E-mail : sfc@sfc.fr

Serveur : <http://www.sfc.fr>

Le colloque « Chimie et automobile » de la Maison de la chimie

Élisabeth Stibbe* docteur en chimie

Summary : *Chemistry in the car industry*

The conference organized by la Fondation de la Maison de la Chimie showed some of the numerous applications of chemistry in the car industry : in vehicle technology, fuels, lubricants, fuel cells for electrochemical energy conversion... all depending on environmental legislation.

Mots clés : *matériaux, catalyse, carburants, lubrifiants, piles à combustible.*

Key-words : *materials, catalysis, fuels, lubricants, fuel cells.*

Le colloque « Chimie et automobile », organisé par la Fondation de la Maison de la Chimie, à Paris, le 18 avril 1997, a rassemblé environ 300 spécialistes des disciplines concernées. Comme au mot automobile on associe spontanément celui de mécanique, il fallait rendre justice au rôle croissant joué par la chimie dans de nombreux domaines : matériaux, catalyse, carburants, lubrifiants, piles à combustible... le tout devant répondre aux normes de plus en plus sévères liées à la protection de l'environnement.

A raison de 1,2 tonne de matériaux par véhicule et pour une production annuelle mondiale de 50 millions d'unités, l'automobile représente l'un des plus gros débouchés de l'industrie chimique. Les grandes familles de matériaux sont représentées dans un véhicule : métaux, polymères, céramiques et verres. Les associations entre ces éléments constituent les composites. Actuellement, les matériaux métalliques représentent encore 75 % du poids d'une automobile. Les plastiques et les composites comptent pour environ 15 % ; quant aux céramiques, on n'en trouve qu'au niveau des bougies et du pot catalytique. A cela il faut ajouter les élastomères, les colles, les peintures et divers adjuvants... autant de produits issus de l'industrie chimique.

Les matériaux de base

Le constructeur choisit un matériau non seulement pour ses propriétés

* Maison de la Chimie, 28, rue Saint-Dominique, 75341 Paris cedex 07. Tél. : 01.40.62.27.00. Fax. : 01.47.05.15.33.

intrinsèques, mais aussi en fonction des moyens nécessaires pour sa transformation : la fabrication des pièces doit répondre à un cahier des charges précis. Comme le savoir-faire de l'automobile est encore axé sur la transformation de l'acier, les travaux portent surtout sur l'amélioration des matériaux conventionnels et sur l'optimisation des procédés. En effet, il n'est pas facile de changer de technologie dans une chaîne produisant un véhicule par minute.

L'évolution de la demande du consommateur associée à un durcissement de la réglementation en matière de sécurité et de contrôle de la pollution a conduit à une élévation des niveaux d'équipement : systèmes de sécurité (ceintures, airbags, renforts de structure permettant une absorption optimale de l'énergie lors d'un choc), systèmes de dépollution (pot catalytique), matériel de confort (climatiseur...). Cela se traduit par une augmentation du poids du véhicule responsable d'une hausse de sa consommation. L'allègement est donc une préoccupation majeure pour les constructeurs. De grands progrès ont

été obtenus avec la mise au point d'aciers à haute limite d'élasticité, mais une étude effectuée dans le cadre d'un programme de recherche européen a mis en évidence la nécessité de s'orienter vers des matériaux de faible densité, comme l'aluminium ou les composites, pour aboutir à la conception d'automobiles multimatériaux, c'est-à-dire comprenant des structures mixtes. Sur le plan pratique, une telle orientation implique une véritable rupture technologique au niveau des matériaux, associée à une révolution de l'architecture automobile. Son application suppose donc d'investir dans un outil industriel entièrement nouveau.

Les pneumatiques

Autre domaine d'application des matériaux : le pneumatique, qui doit garantir à l'utilisateur un certain nombre de performances parfois antinomiques. Par exemple, au niveau de la sécurité interviennent l'adhérence, importante pour le freinage et la tenue de route, et l'endurance. L'usure intéresse le

consommateur peu enclin à changer ses pneumatiques, le confort également, mais aussi la résistance au roulement et ses répercussions sur la consommation. A ces facteurs s'ajoute désormais l'esthétique avec l'apparition des pneus de couleur. Toutes ces performances dépendent de la nature et des propriétés physico-chimiques des matériaux utilisés.

Le pneumatique résulte de l'assemblage à cru de différents éléments, suivi de la cuisson dans un moule. Les produits intervenant dans la fabrication sont des mélanges (élastomères, charges renforçantes, auxiliaires de formulation), des tissus textiles et des tissus métalliques. La maîtrise des interfaces entre ces différents éléments est capitale pour les performances du pneumatique. Le caoutchouc naturel (polyisoprène) est encore un constituant primordial car il possède des qualités physico-chimiques que n'ont pas les élastomères de synthèse comme, par exemple, la propriété de cristalliser sous tension. D'autres élastomères sont utilisés, notamment des copolymères tels que le copolymère isobutylène-isoprène utilisé pour les chambres à air, ou le copolymère butadiène-styrène employé dans différentes parties du pneumatique. Aux élastomères s'ajoutent des charges renforçantes (noir de carbone, silice) et des auxiliaires de formulation. En effet, le pneumatique est soumis à des contraintes thermo-mécaniques, à l'action de la lumière, à la dégradation par l'ozone. Il est donc nécessaire d'inclure dans la formulation des anti-oxydants et des anti-ozonants. On notera le problème particulier des pneus de couleur pour lesquels il faut ajouter un produit anti-UV car ils ne contiennent pas de noir de carbone, bon absorbant des rayons ultraviolets.

L'endurance doit beaucoup à l'utilisation de fils d'acier laitonné comme renforts. De la qualité de l'interface entre la gomme et l'assemblage métallique dépendent les propriétés du pneumatique. Cet enjeu se retrouve au niveau de l'adhésion entre le mélange et les tissus textiles utilisés pour la carcasse : le système d'encollage résorcinol-formaldéhyde-latex permet l'établissement de liaisons chimiques entre les élastomères et le tissu par une vulcanisation lors de la cuisson. La vul-

canisation est donc l'étape clé de la fabrication du pneumatique dont elle conditionne les performances.

Les lubrifiants

L'automobiliste sait que le lubrifiant est indispensable au bon fonctionnement du moteur. Il apprécie de voir s'allonger les intervalles de vidange qui sont désormais de plusieurs milliers de kilomètres. Mais réalise-t-il que cette amélioration de la qualité des lubrifiants est l'œuvre des chimistes, qui ont su mettre au point une formulation répondant à de nombreux critères, techniques et économiques?

A chaque type de motorisation (essence, diesel...) correspond un lubrifiant spécifique, mélange complexe de différents produits issus de la chimie. Le composant principal est une huile de base, d'origine minérale ou synthétique comme les poly- α -oléfines, à laquelle s'ajoutent différents additifs apportant des propriétés particulières au produit. Le lubrifiant est défini par des caractéristiques physico-chimiques comme la pompabilité, la volatilité ou l'inflammabilité, et par des caractéristiques de performance : stabilité thermique, stabilité à l'oxydation... Le paramètre le plus important est l'indice de viscosité, qui reflète l'évolution de la viscosité avec la température. Il est en effet important que le lubrifiant soit fluide à froid pour lubrifier les pièces au démarrage, et visqueux à chaud pour assurer son rôle de film protecteur. C'est pourquoi on utilise un additif polymère dont les chaînes sont repliées à basse température, la viscosité du lubrifiant est alors faible, et se déploie à chaud : la viscosité du lubrifiant augmente. D'autres additifs sont employés, appelés additifs de performance : détergents, dispersants, antiusure, anticorrosion, antimousse, antioxydant... plus d'une dizaine d'agents de structures chimiques très différentes sont ainsi ajoutés à la base. La formulation est donc un exercice compliqué : choix d'une base ayant un bon pouvoir solvant, choix des additifs selon leur compatibilité et les performances recherchées, le tout devant être validé par une série d'essais moteurs longs et coûteux. C'est pourquoi les lubrifiants automobiles sont des pro-

duits de haute technologie devant répondre aux contraintes imposées par les constructeurs qui ont dû développer des technologies moteurs adaptées aux normes de plus en plus sévères liées à la protection de l'environnement.

La lutte contre la pollution

En effet, le transport routier est largement impliqué dans la dégradation de la qualité de l'air, même s'il n'en est pas le seul responsable. Trois niveaux d'action sont proposés pour lutter contre la pollution engendrée par la circulation automobile : mettre au point des systèmes de dépollution performants, améliorer la qualité des carburants ou passer à une autre technologie, non génératrice d'émissions polluantes.

Les principaux polluants actuellement réglementés dans l'Union européenne sont : le monoxyde de carbone (CO), les oxydes d'azote (NO_x), les hydrocarbures imbrûlés (HC) et les particules diesel. Dans le cas des moteurs à essence, les pots catalytiques dits « trois voies » (élimination de CO, NO_x , HC) sont implantés en France sur tous les véhicules neufs depuis 1993. Les phases actives sont des métaux précieux dispersés sur un support cérine-alumine, lui-même déposé sur un support de type monolithe en céramique ou en métal.

Un tel système assure l'élimination à 95 % des trois polluants par oxydation de CO et HC en CO_2 et H_2O sur Pt ou Pd, et réduction des NO_x en azote sur Rh. Certains points doivent être améliorés : augmentation de la durée de vie du pot en trouvant des phases plus stables, recherche de phases actives de substitution pour remplacer les métaux précieux, amélioration de l'efficacité à basse température. En effet, le pot catalytique n'est efficace qu'à partir de 300 °C, température qu'il n'atteint qu'après plusieurs minutes de fonctionnement : les gaz d'échappement au démarrage ne sont donc pas dépollués.

Le moteur Diesel est peu polluant en CO et HC. Le problème réside au niveau des NO_x pour lesquels il n'existe pas de système d'élimination efficace, et au niveau des particules constituées d'un noyau de graphite et de composés hydrocarbonés adsorbés. La fraction

organique soluble des particules est éliminée par un pot d'oxydation, implanté depuis 1996 sur tous les véhicules légers, auquel doit être associé un filtre assurant le piégeage de la suie. La mise au point de filtres régénérables est en cours d'étude, les recherches s'orientant vers la régénération catalytique.

Il faut noter que l'effet sur l'amélioration de la qualité de l'air ne se fera sentir qu'au fur et à mesure du renouvellement du parc automobile : actuellement, les véhicules à essence non catalysés représentent encore les deux-tiers du parc. Il est donc évident que l'évolution de la technologie automobile doit être complétée par d'autres axes d'action.

C'est pourquoi l'impact de la reformulation des carburants sur la composition des émissions polluantes et par conséquent sur la qualité de l'air a été évalué lors d'une étude menée à l'échelle européenne dans le cadre du programme « auto oil ». Les résultats obtenus montrent qu'il est possible de réduire considérablement les rejets en modifiant la qualité des carburants (addition de composés oxygénés, réduction des aromatiques et du soufre), et cela avec un effet immédiat sur l'ensemble du parc. Aux États-Unis, où ces nouveaux carburants sont déjà utilisés, l'Agence pour la Protection de l'Environnement a montré que l'adoption de l'essence reformulée représente un effet équivalant à la mise au rebut de

7 millions de véhicules.

Les problèmes de pollution associés au besoin de nouvelles sources d'énergie ont amené les constructeurs à s'intéresser aux véhicules électriques qui présentent l'avantage d'être non-polluants, sur le plan chimique comme sur le plan acoustique. Si le véhicule à batterie ne s'avère pour l'instant pas compétitif par rapport aux automobiles thermiques en raison de ses handicaps (long temps de recharge, faible autonomie), le véhicule à pile à combustible semble promis à un bel avenir. Le principe en a été découvert au siècle dernier à partir de l'observation de la réversibilité de l'électrolyse de l'eau, c'est-à-dire de la possibilité de produire de l'électricité en consommant de l'oxygène et de l'hydrogène. La cellule électrochimique est constituée de deux électrodes (carbone recouvert de platine pour catalyser l'oxydation de l'hydrogène à l'anode et la réduction de l'oxygène à la cathode), et d'un électrolyte. Différentes technologies existent ; la seule qui soit pour l'instant applicable à l'automobile est celle mettant en œuvre un électrolyte solide constitué d'une membrane polymère échangeuse d'ions (Nafion). L'assemblage de cellules séparées les unes des autres par des plaques bipolaires de graphite constitue la pile.

L'oxygène est issu de l'atmosphère. L'hydrogène peut provenir d'hydrocarbures (essence, gaz naturel) ou de

méthanol. Ce procédé suppose d'inclure au système une unité de reformage, mais il présente l'avantage d'utiliser les infrastructures de distribution actuelles. L'emploi direct de l'hydrogène comme carburant est envisagé, avec les problèmes de stockage et de distribution qu'une telle option implique.

La faisabilité technique du procédé est démontrée mais le problème réside dans les coûts qui lui sont associés : celui de la membrane protonique, celui des plaques bipolaires, celui du platine utilisé comme catalyseur. Il est toutefois probable que la pile à combustible deviendra un concurrent sérieux des moteurs thermiques en termes de puissance et d'autonomie, et cela avec de la vapeur d'eau pour seul rejet.

Conclusion

Grâce aux progrès apportés par la chimie, les voitures sont plus sûres, plus confortables et moins polluantes. Les thèmes abordés dans ce colloque ont permis de faire le point sur les problèmes rencontrés et les solutions proposées : dans le cadre d'une évolution continue, avec l'optimisation des procédés de fabrication, l'amélioration des systèmes de dépollution, la reformulation des carburants, ou selon un scénario de rupture technologique, avec les multimatériaux et l'électrotraction.

Enseigner la mécanique moléculaire dans les cursus universitaires

Partie 1 : Théorie

Alexandre Hocquet* professeur agrégé

Summary : *Teaching molecular mechanics in the chemistry curriculum. Part 1 : Concepts*

The concepts are simple, software and hardware more and more available, chemistry on the computer is attractive, practical applications are numerous, the field is growing in academic research as well as in the industry : these are the reasons why we should incorporate molecular modeling in our chemistry curriculum. This article presents molecular mechanics, the classical basis of molecular modeling, to the chemistry teacher. In this first part, the concepts are introduced. In a second part, the possibilities of including molecular mechanics in a chemistry curriculum are discussed.

Mots clés : *Modélisation moléculaire, enseignement, mécanique moléculaire.*

Key-words : *Molecular modeling, teaching, molecular mechanics.*

Qui dit modélisation moléculaire, dit modèle moléculaire. Il s'agit de construire une théorie (pour le modèle moléculaire de type Dreiding ou Cochranes, les atomes sont des boules, les liaisons des bâtons de différentes longueurs) pour décrire l'objet chimique qui est la molécule, afin d'en prédire certaines propriétés (pour le modèle moléculaire, les propriétés sont forcément grossières : approche qualitative de l'encombrement stérique, par exemple).

Modélisation moléculaire : une définition

Le développement de la modélisation moléculaire est récent. Or, les théories associées à cette modélisation ne le sont pas : que le modèle soit quantique, ou non, les concepts utilisés sont connus depuis plusieurs dizaines d'années. Le succès de la discipline provient plutôt de la puissance et de l'accessibilité de ceux qui font les calculs : les ordinateurs. Il est aujourd'hui possible de répondre à des questions inconcevables il y a seulement cinq ans.

La conséquence de ce phénomène est que la modélisation moléculaire était le domaine exclusif d'une petite quantité de chercheurs : chimistes théoriciens, thermodynamiciens... Si ces chercheurs sont, à juste titre, toujours ceux qui développent ces méthodes, ceux qui les utilisent représentent maintenant toute la communauté des chimistes (et des biophysiciens). On comprend dès lors la différence de domaine scientifique entre chimie théorique et modélisation moléculaire.

La modélisation moléculaire correspond à l'utilisation pratique des domaines de la chimie théorique. Il est à noter que les deux domaines qu'on oppose en anglais sont la « theoretical chemistry » et la « computational chemistry ». Or, ce dernier terme n'est pas l'exacte traduction de modélisation moléculaire (molecular modeling). Il regroupe en fait tous les domaines de l'utilisation de l'informatique en chimie, de la synthèse assistée par ordinateurs à la chimométrie en passant par la gestion de bases de données structurales ou le design de molécules [1]. Le terme « computational chemistry » n'a pas de réel équivalent en français.

L'attrait de la modélisation moléculaire est lié aussi à la représentation des molécules. Les logiciels de modélisation moléculaire proposés aujourd'hui par les distributeurs rivalisent de séduction. C'est qu'il existe un marché du logiciel de modélisation, provoqué par l'intérêt des puissantes industries pharmaceutiques pour ce domaine. La conséquence de ce système concurrentiel est le développement de produits à la fois simples d'accès et attirant l'œil. Cette facilité a un effet pervers : l'utilisation de cet outil dans des conditions pas forcément appropriées, par des utilisateurs pas forcément avertis.

* Facultad de Ciencias Físicas, Universidad de Chile, Blanco Encalada, 2008, Santiago Centro, Chili.
Tél. : +56 (2) 678 45 19. Fax : +56 (2) 696 73 59.
E-mail : ahocquet@tamarugo.cec.uchile.cl

Définition de notre champ d'études : la mécanique moléculaire

Les méthodes de modélisation moléculaire sont nombreuses. Certaines reposent sur l'utilisation de méthodes quantiques de chimie théorique. C'est le cas de la méthode de Hückel, par exemple, qui est maintenant au programme de nos classes préparatoires. Une autre catégorie reste dans le cadre de la mécanique classique. C'est en particulier le cas de la méthode dite de la mécanique moléculaire. C'est à cette dernière que nous nous limiterons ici.

Parmi les méthodes quantiques les plus fréquemment employées, deux catégories sont distinguées : les méthodes « ab initio » correspondent à une résolution itérative de l'équation de Schrödinger par un calcul de type LCAO. Les méthodes « semi-empiriques » réalisent le même type de calcul avec diverses approximations, et en paramétrant de nombreuses intégrales pour réduire le temps de calcul. La méthode de Hückel correspond à une méthode semi-empirique aux approximations draconiennes [2]. Elle rend les calculs accessibles à une calculatrice mais son ambition prédictive reste qualitative.

En mécanique moléculaire, les atomes sont représentés par des boules, et les liaisons par des ressorts. Cette théorie représente donc la molécule comme une espèce de modèle moléculaire flexible. L'avantage de cette méthode par rapport à une méthode quantique est la simplicité des équations qui seront mises en jeu, ce qui permet donc de traiter, pour le même investissement en temps ou en moyens, des systèmes moléculaires plus complexes. L'inconvénient majeur est que cette théorie est complètement indépendante de la structure électronique de la molécule... et pourtant, elle permet de nombreuses prédictions.

Outre la mécanique moléculaire, on regroupe traditionnellement dans les méthodes classiques la dynamique moléculaire, qui correspond à la modélisation des mouvements d'une molécule, ainsi que les méthodes dites statistiques, qui correspondent à des applications de la thermodynamique statistique pour la prédiction de grandeurs macroscopiques [3].

Le choix pédagogique de la méthode de la mécanique moléculaire est à la fois restreint (pas de référence à la théorie quantique de la liaison chimique), et ambitieux (introduction pour les étudiants d'un nouveau concept).

Les avantages sont :

1 - Un modèle théorique à la portée des élèves : donc une compréhension de ce qui se passe à l'intérieur de la « boîte noire ». De plus, le modèle mathématique de l'énergie d'une molécule est directement lié à deux notions de mécanique du programme de physique des classes préparatoires ou des premiers cycles universitaires : l'énergie potentielle et l'oscillateur harmonique, pour lesquelles il constitue une application.

2 - Une manipulation aisée de l'ordinateur : l'utilisation d'un logiciel de type « souris et menu » permet d'éviter des lourdeurs mathématiques ou informatiques.

3 - L'aura de « l'infographie » : la représentation de molécules à l'écran attire les élèves par son côté esthétique.

4 - De nombreuses applications dans le cadre du cours et des TP (voire des TIPE, en ce qui concerne les classes préparatoires) de chimie... et de biochimie :

- analyse conformationnelle,
- liaisons de faible énergie,
- équilibres, stabilité, réactivité en chimie organique (ou inorganique),
- spectroscopies RMN ou IR.

Une présentation du concept de modélisation moléculaire a déjà fait l'objet d'un article dans cette même revue, il y a maintenant dix ans [4]. L'objet de cet article était de présenter un outil aux chercheurs chimistes. Dix ans plus tard, toutes les conditions sont réunies pour que cet outil soit utilisé par les enseignants et leurs étudiants. Pour en savoir plus, on pourra se référer avec profit à cet article [4] ainsi qu'à celui de Lipkowitz et Boyd [5], paru dans le *Journal of Chemical Education*. Enfin, dans la collection de monographies bon marché Oxford Primers, le livre de Grant et Richards [3] propose une introduction très complète à la modélisation moléculaire.

Cours de mécanique moléculaire

Présentation

Construisons le cyclohexa-1,4-diène avec un modèle moléculaire de type Dreiding : une structure plane de cette molécule paraît instable, et le modèle semble de lui-même vouloir se transformer en une forme bateau pour que les tensions entre les angles de liaisons soient moins fortes (*figure 1*). On a longtemps cru qu'une forme bateau était effectivement plus stable, résultat confirmé par la structure cristalline élucidée par diffraction des rayons X. Or, un calcul de mécanique moléculaire montre que la conformation plane est en fait plus stable, ce qui est en accord avec plusieurs résultats de RMN, qui ont longtemps été mal interprétés à cause de cette fausse impression [5].

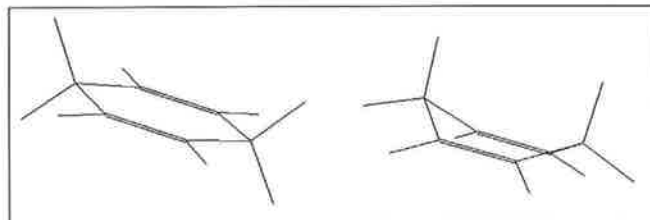


Figure 1 - Conformations plane et bateau du cyclohexa-1,4-diène.

La mécanique moléculaire est donc un modèle moléculaire plus sophistiqué. Le concept est apparu au début des années 70, à un moment où la théorie quantique de la liaison chimique était déjà reconnue depuis longtemps, et où les premiers calculs quantiques de molécules organiques par ordinateurs étaient réalisés. C'est que la mécanique moléculaire n'est pas une méthode de chimiste théoricien mais a été mise au point par la communauté des spectroscopistes, à un moment où il devenait admis que les fréquences d'absorption IR pouvaient correspondre à la vibration d'une liaison particulière, d'une molécule à l'autre [3]. De là l'idée d'un potentiel représentant l'énergie de la molécule qui serait une somme de termes correspondant à la vibration d'une liaison (bond), d'un angle, d'un angle dièdre (dihedral)... (*figure 2*). En première approximation, ces termes sont des potentiels

de type harmonique, caractérisés par une constante de force et une valeur de la variable à l'équilibre (K_b et r^0 pour le terme V_b) :

$$V = V_b + V_\theta + V_\tau + V_\chi + V_{nb} \quad (1)$$

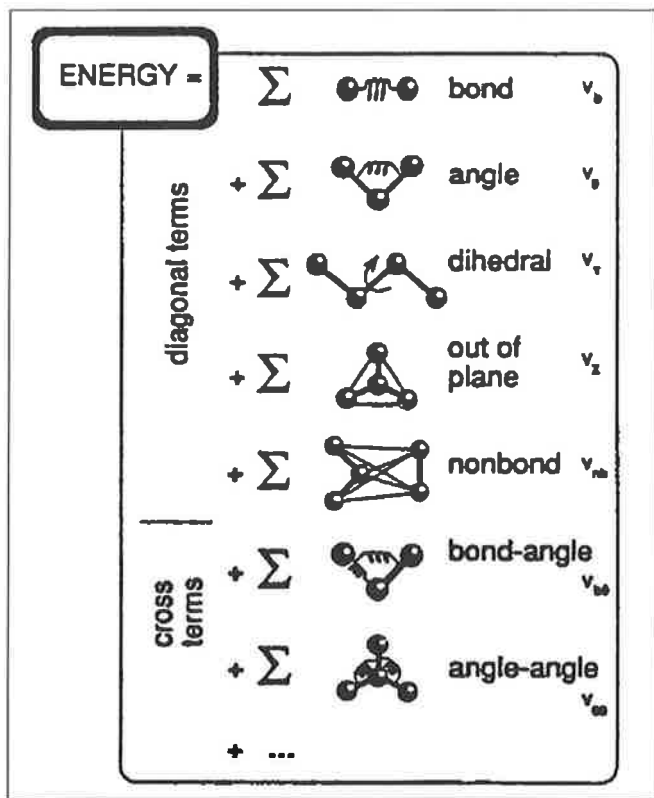


Figure 2 - Les différents termes de l'énergie de contrainte peuvent être vus comme des potentiels d'oscillateurs harmoniques. D'après réf. [17]. Ici, un terme d'étirement de liaison (bond), de déformation d'angle (angle), de torsion (dihedral), d'écartement du plan (out of plan) et d'interaction entre atomes non liés (nonbond) constituent les termes diagonaux (diagonal terms). Les termes correctifs (cross term) représentés ici sont le couplage étirement-déformation d'angle (bond angle) et entre deux déformations d'angle (angle-angle)¹.

Cette somme de termes vibratoires se nomme l'énergie de contrainte (strain energy), parfois appelée énergie stérique ; elle correspond à l'écart par rapport à l'énergie d'une molécule qui aurait pour paramètres tous les r^0 , θ^0 , ϕ^0 ... C'est elle qui va caractériser l'énergie de la molécule. On peut remarquer, dès à présent, que sa valeur absolue n'a aucune signification physique puisqu'elle dépend des paramètres qu'on choisit. Ce sont toujours des différences d'énergie (entre deux conformations, entre deux stéréoisomères...) que l'on comparera.

Ces paramètres sont choisis de manière empirique : à partir de données structurales, il s'agit que la structure calculée reproduise, au mieux et pour le plus grand nombre de molécules, les structures expérimentales : d'où le nom de champ de force empirique (empirical force field : EFF) appliqué à ce potentiel.

Puisqu'on a alors une fonction V de plusieurs variables, variables représentant les degrés de liberté d'une molécule, le calcul consiste donc à trouver le minimum de cette fonction. L'énergie de contrainte en fonction des coordonnées internes de la molécule peut donc être considérée comme une surface de potentiel (potential energy surface : PES) dont on recherche les puits.

Construction d'un champ de force

Un champ de force représente l'ensemble des fonctions et des paramètres utilisés pour définir analytiquement l'énergie de contrainte d'une molécule. Construire un champ de force, c'est rechercher un compromis : un champ de force trop simple et des paramètres trop généraux impliquent une faible précision du modèle. Un champ de force trop sophistiqué a deux défauts : sa complexité augmente le temps nécessaire pour les calculs. Sa trop grande précision fait diminuer sa transférabilité d'une molécule à l'autre. Ainsi, certains champs de force se veulent « généralistes », alors que d'autres sont spécialisés pour tel ou tel type de molécules (peptides, acides nucléiques...).

Terme d'étirement (stretch)

Chaque liaison de la molécule, considérée comme un ressort, a donc une énergie du type :

$$V_b = \sum_{\text{bond}} K_b (r - r^0)^2 \quad (2)$$

où K_b représente la constante de force de la liaison, ou en d'autres termes, la capacité de la liaison à résister à un étirement, et r^0 représente la distance de liaison à l'équilibre.

Par exemple, dans le champs de force Amber, la liaison C=O d'un carbonyle possède une distance d'équilibre de 1,229 Å et une constante de 570 kcal.mol⁻¹.Å⁻². Le minimum est à 1,526 Å pour une liaison C-C, et la constante de force est de 310 kcal.mol⁻¹.Å⁻². Cette dernière liaison est donc plus déformable, le puits de potentiel correspondant est plus large [6] (figure 3).

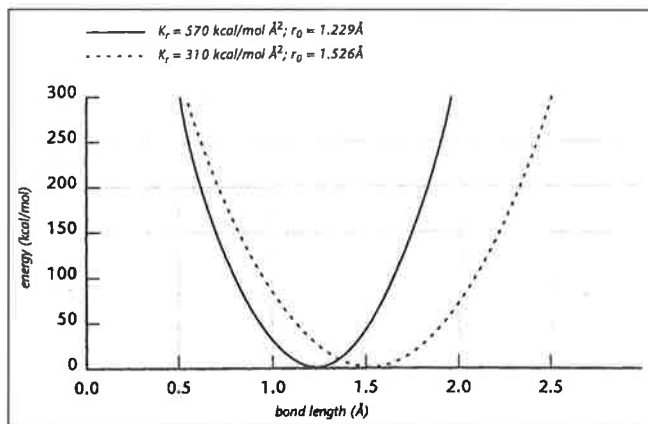


Figure 3 - Énergies d'étirement de liaison comparées pour une liaison C=O carbonyle (en trait plein) et pour une simple liaison C-C (en pointillés) en fonction de la longueur de liaison (bond length). D'après référence [6]¹.

L'énergie d'une liaison en fonction de la distance entre les deux atomes peut être représentée par une courbe de Morse (figure 4). Le terme harmonique V_b peut donc être vu comme un développement limité de cette fonction. L'inconvénient évident est que pour des distances loin de l'équilibre, le modèle perd en précision. Dans certains champs de force, un terme correctif cubique, voire de puissance supérieure est rajouté. D'autres expriment analytiquement la courbe de Morse [1].

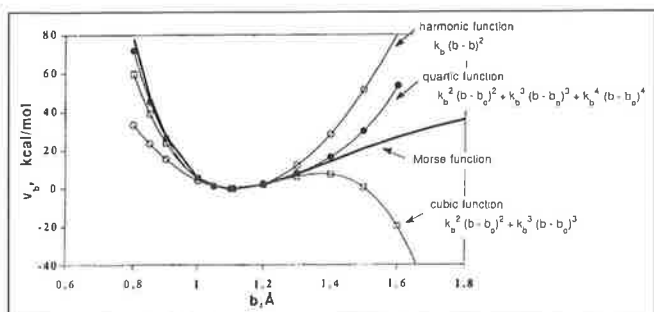


Figure 4 - Énergies de liaison représentées par : une courbe de Morse (en trait gras), une fonction harmonique (cercles), une fonction cubique (carrés), une fonction quadratique (cercles pleins). D'après référence [1]¹.

Terme de flexion (bend)

De la même façon, le terme énergétique propre aux variations d'un angle entre deux liaisons est défini de manière harmonique :

$$V_{\theta} = \sum_{\text{angle}} K_{\theta} (\theta - \theta^{\circ})^2 \quad (3)$$

Les significations des paramètres sont équivalentes. Si on compare les ordres de grandeur de K_b et K_{θ} , on s'aperçoit qu'il est plus facile énergétiquement de déformer un angle qu'une longueur de liaison : par exemple, pour $K_b = 634 \text{ kcal.mol}^{-1} \cdot \text{Å}^{-2}$ (liaison C-C, champ de force publié dans la référence [10]), il coûte $3,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour allonger (ou réduire) la liaison de 10 pm, alors que pour un angle de liaisons C-C-C, avec $K_{\theta} = 82 \text{ kcal.mol}^{-1} \cdot \text{rad}^{-2}$, il faut seulement $0,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour ouvrir l'angle de 10° [7]. Comparativement, le modèle moléculaire en tiges métalliques de type Dreiding considère ces deux opérations comme aussi difficiles l'une que l'autre.

Terme de déformation d'angle dièdre (torsion)

Ce terme énergétique concerne cette fois trois liaisons donc quatre atomes A, B, C, D. L'angle dièdre ϕ correspond à l'angle entre les liaisons AB et CD, donc à la rotation autour de la liaison BC. Ce terme énergétique correspond à la barrière d'énergie rencontrée lors de la rotation d'une liaison. Il s'écrit :

$$V_{\tau} = \sum_{\text{dihedral}} V_n / 2(1 + \cos(n\phi - \phi_n)) \quad (4)$$

Chaque terme correspondant à un angle dièdre ϕ contient plusieurs termes en V_n . le terme en V_1 correspond à une rotation complète autour de la liaison, le terme en V_2 à un demi tour, etc. Ainsi, pour une liaison simple, le terme V_3 sera prépondérant, pour une liaison double, le terme V_2 .

La torsion autour de la liaison HN-CO d'une amide, dans le champ de forces Amber possède un terme en V_1 et un terme en V_2 beaucoup plus important, caractérisant la barrière de rotation pour une liaison partiellement conjuguée (figure 5). On remarque aussi que la liaison sera plus stable en position trans [6].

D'une manière générale, en ce qui concerne les liaisons simples, il faut beaucoup moins d'énergie pour déformer un angle dièdre qu'un angle ou une distance de liaison. Les valeurs respectives des K_b , K_{θ} et V_n sont paramétrées en conséquences. Quand on décompose l'énergie de contrainte en ses différents termes, il est donc courant de trouver des

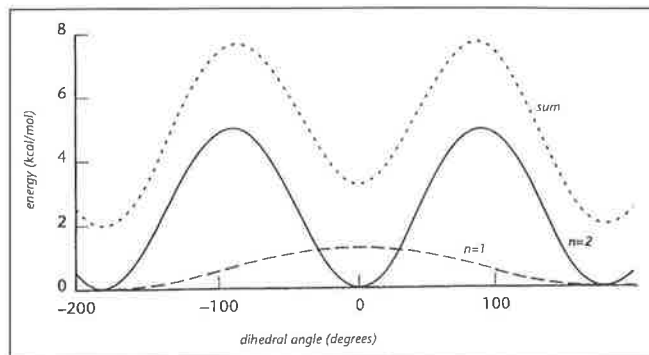


Figure 5 - Énergie de torsion autour d'une liaison N-C d'amide en fonction de l'angle dièdre (dihedral angle) caractéristique de la rotation autour de cette liaison. Terme en V_1 (pointillés larges), terme en V_2 (trait plein) et somme des deux termes (pointillés courts). Pour la lisibilité de la figure, la somme des deux termes a été décalée vers le haut. D'après référence [6]¹.

valeurs plus faibles (c'est-à-dire de faibles écarts par rapport aux distances et angles d'équilibre) pour les deux premiers termes que pour le troisième. Certains champs de force, particulièrement en dynamique moléculaire, qui gèrent des macromolécules suppriment même ces deux premiers termes, fixant ainsi les longueurs et angles de liaisons et ne faisant varier que les angles dièdres.

Termes croisés ; termes correctifs

Pour certaines molécules particulièrement contraintes comme les petits cycles organiques, la déformation de l'angle de liaison s'accompagne d'un allongement de la liaison. Pour en rendre compte, certains champs de force incluent un terme dit « croisé » stretch bend où l'énergie dépend en même temps des deux déformations.

$$V_{b\theta} = \sum_{\text{bond angle}} K_{b\theta} (r - r^{\circ})(\theta - \theta^{\circ}) \quad (5)$$

Des termes croisés entre angles et angles dièdres, entre longueurs et angles dièdres peuvent aussi exister. Ces termes deviennent essentiels si le but du champ de force est de reproduire correctement les fréquences de vibrations des molécules, afin d'en simuler le spectre IR [5].

Dans le même souci de reproductibilité des comportements de certaines molécules, un terme dit « out of plane bending » ou « improper dihedral » peut assurer à des carbones trigonaux de rester plans, ou à des centres chiraux de ne pas s'inverser accidentellement. On le définit par un terme où la variable est la distance de l'atome à un plan formé par ses trois voisins [3].

Jusqu'ici, les différents termes énergétiques ne représentaient des interactions qu'entre atomes liés. Par opposition, les termes suivants sont appelés « non-bonded interactions ». Leur point commun est qu'ils dépendent maintenant de la distance entre deux atomes, non liés, la somme doit donc être réalisée sur l'ensemble des couples d'atomes de la molécule. Certains champs de force, pour de grosses molécules, prévoient une distance au delà de laquelle (cutoff) ces interactions ne sont plus prises en compte.

Terme d'énergie de van der Waals

L'énergie de van der Waals, en mécanique moléculaire, est une extrapolation aux atomes de l'énergie potentielle du

même nom, qui, elle, concerne les molécules. Selon les champs de force, on a un potentiel du type Lennard-Jones ou Buckingham. Dans les deux cas, on définit un rayon de van der Waals pour chaque type d'atome.

$$V_{vdW} = \sum_{i,j} A_{ij}/r_{ij}^{12} - B_{ij}/r_{ij}^6 \quad (6)$$

Dans le potentiel de Lennard-Jones, le premier terme est répulsif et est prépondérant à faible distance, le deuxième est attractif. Il existe donc un minimum pour le terme V_{vdW} dont la distance correspond à la somme des rayons de van der Waals des deux atomes interagissant (figure 6).

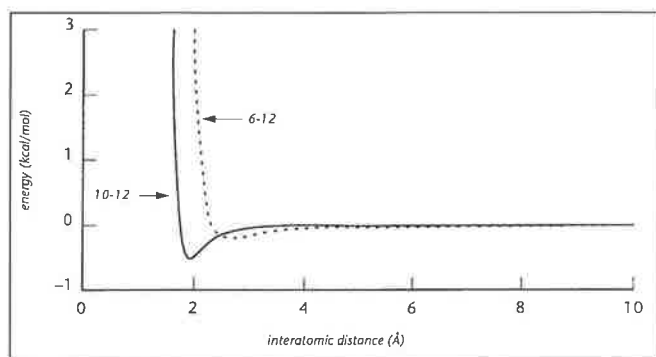


Figure 6 - Énergie de van der Waals (en pointillés) et énergie de liaison hydrogène (en trait plein) en fonction de la distance entre les deux atomes concernés (interatomic distance). L'expression de l'énergie pour ces deux termes diffère par l'exposant du terme attractif. D'après référence [6]¹.

Terme d'énergie électrostatique

La deuxième interaction de ce type est l'énergie électrostatique entre deux atomes non liés. Selon l'électronégativité des atomes, des charges partielles sont attribuées à chacun et l'énergie électrostatique entre deux atomes i et j correspond à :

$$V_{elec} = \sum_{i,j} q_i q_j / \epsilon r_{ij} \quad (7)$$

Dans certains champs de force, pour rendre compte de phénomènes de solvation, une permittivité diélectrique relative ϵ_r peut être incluse, éventuellement dépendante de la distance. On rend ainsi compte de la polarisabilité de certains groupements [6]. Dans d'autres champs de force, l'énergie électrostatique est considérée comme une interaction de dipôles, dipôles paramétrés pour chaque type de liaison [7].

Dans les champs de force spécialisés dans les biomolécules, le terme électrostatique devient d'une importance cruciale. D'une part, les molécules possèdent beaucoup d'hétéroatomes. Il s'agit donc de modéliser les différences d'électronégativité entre chaque élément par ces charges dites partielles, localisées sur chaque atome. Ce type de grandeur est issu de calculs quantiques car aucune technique expérimentale ne permet d'y accéder. Or, définir une charge partielle localisée sur un atome est difficile dans le cadre d'une théorie qui a pour base la délocalisation des électrons. Plusieurs définitions existent, ce qui rend la paramétrisation d'autant plus difficile [8]. D'autre part, le milieu étudié (par exemple une protéine en solution aqueuse) n'a certainement pas la même permittivité relative à l'intérieur de la protéine et à l'extérieur [9]. D'où la nécessité de faire varier la permittivité diélectrique relative.

Certains champs de force prévoient un terme spécifique à la liaison hydrogène. La plupart se contentent de considérer cette dernière comme étant décrite par la combinaison des termes électrostatiques et de van der Waals. Le champ de force AMBER possède un potentiel spécifique dont l'expression est similaire à un potentiel de Lennard-Jones (figure 6). L'exposant du terme attractif n'est plus -6 mais -10 [6].

Enfin, les interactions d'électrons π sont difficiles à modéliser en mécanique moléculaire. Pour certains champs de force, la possibilité de conjugaison dans une molécule insaturée est vérifiée par un calcul quantique. Si tel est le cas, les paramètres des liaisons simples et doubles impliquées sont corrigés selon le degré de liaison partielle calculé [3].

En analysant les différents termes de l'énergie de contrainte, il est nécessaire de rester conscient de l'interdépendance de ceux-ci. Par exemple, la barrière d'énergie pour la rotation de la liaison C-C de l'éthane est représentée par le terme en V_3 de l'énergie de torsion de l'éthane. En ce qui concerne le butane, on sait que la rotation est influencée par un facteur similaire à l'éthane plus une interaction stérique entre les groupements $-CH_3$. Ainsi, des interactions de type van der Waals sont vraisemblablement contenues dans le terme V_τ . D'un champ de force à l'autre, la reproduction de certains résultats peut se traduire par des choix de paramétrisation différents qui impliquent une répartition différente de l'énergie de contrainte entre ses différents termes. L'interprétation de cette répartition doit donc se faire avec précaution, par exemple en comparant plusieurs champs de force [1] [7].

Paramétrisation

Les paramètres d'un champ de force, ce sont toutes les constantes de force et les grandeurs d'équilibre intervenant dans les expressions de l'énergie. En toute rigueur, chaque molécule possède ses propres paramètres, pour chaque atome. En pratique, le premier type de paramètres à définir est le type d'atome. En effet, un atome de carbone trigonal et un atome de carbone tétraédrique n'auront pas les mêmes valeurs d'angle à l'équilibre. Il faut donc définir un type d'atome pour le Csp2 et un autre pour le Csp3. Selon la précision du champ de force, les types seront plus ou moins nombreux. Par exemple, un champ de force spécialisé dans les sucres sera obligé de définir un type spécial d'atome de carbone anomérique pour pouvoir rendre compte de l'effet anomère.

Il existe à l'heure actuelle un grand nombre de champs de force. Le choix des fonctions analytiques et des paramètres répond à deux buts :

- obtenir une fonction analytique à la fois précise et simple pour permettre les calculs à la fois les plus exacts et les plus rapides possibles ;
- définir une gamme de paramètres la plus petite possible mais assez exhaustive pour que les résultats soient transférables d'une molécule à une autre.

Pas assez de paramètres nuit à la précision, trop de paramètres nuit à la simplicité. Lors de l'élaboration d'un champ de force, on fait des choix selon le type de molécules auquel on s'intéresse, et le type de propriétés qu'on veut obtenir du calcul.

Puisque le champ de force est empirique, l'obtention de ces paramètres se fait par essai et erreur. Plus grand sera le nombre de résultats expérimentaux sur lesquels se baser, meilleurs seront les paramètres. Typiquement, les structures de molécules obtenues par diffraction de rayons X, par RMN, par spectres de microondes, diffraction de neutrons en phase gaz, spectres IR permettent la définition des paramètres utilisés en mécanique moléculaire. Les champs de force de nouvelle génération se basent de plus en plus sur une paramétrisation provenant de calculs quantiques *ab initio*. L'avantage est que la paramétrisation devient alors une technique plus systématique.

Selon l'objet du champ de force, l'accent sera mis sur telle ou telle provenance des paramètres. Ces données expérimentales dépendent des conditions expérimentales : l'exemple le plus typique est que les structures déterminées par diffraction des rayons X, correspondent à des molécules en phase cristalline, donc soumises à l'influence de leurs voisines, alors que le calcul est réalisé pour une molécule isolée. D'où la possibilité de mauvaises interprétations de résultats comme l'exemple du cyclohexa-1,4-diène.

Les qualités et les défauts des champs de force dépendent entièrement de ces choix. Par exemple, un champ de force comme AMBER dont le terme d'étirement est harmonique sera peu fiable loin de l'équilibre, contrairement à MM2 qui contient une correction [1]. Avant d'appliquer un champ de force à une molécule, il faut aussi, dans le même ordre d'idées, s'assurer que les paramètres du champ de force sont optimisés pour cette famille de molécules. Ainsi, de nombreux champs de forces, spécialisés dans les protéines n'auront pas les paramètres adéquats pour étudier des molécules organiques.

Un autre précaution importante est la signification physique de la valeur de l'énergie de contrainte. Puisque celle-ci dépend de la paramétrisation, on ne peut comparer que deux molécules qui ont exactement les mêmes paramètres : aussi bien constantes de force que valeurs d'équilibres. Ne seront comparables donc que deux molécules qui auront exactement le même nombre de chaque type d'atomes, de liaisons, d'angles et d'angles dièdres. En pratique, sauf cas particulier, on ne pourra comparer que des conformères ou des stéréoisomères entre eux. Un moyen de remédier à ce défaut est le calcul de grandeurs thermodynamiques ($\Delta_r H^\circ$) à partir de l'énergie de contrainte [10]. Certains champs de force en sont spécialistes. Il faut toutefois ne pas oublier qu'il s'agit d'enthalpies et non d'enthalpies libres. Les énergies sont calculées pour des molécules gelées, et aucun effet entropique n'est pris en compte. La comparaison de telles grandeurs

avec des constantes d'équilibre doit donc se faire avec précaution.

Choisir un champ de force, c'est donc se préoccuper de son domaine de validité. Dans le cas de molécules organiques, les champs de force créés par Allinger (MM1, puis MM2 et MM3) et leurs variantes (MM+, MMX...) font autorité [7]. Dans le domaine de la biophysique, de nombreux champs de forces existent pour un spectre de molécules restreint (protéines, acides nucléiques, sucres) : le plus répandu est AMBER. OPLS en est une version destinée à prendre en compte des effets de solvation. CHARMM est un champ de force généraliste dont les différentes variantes correspondent chacune à un domaine de molécules.

Minimisation

Une fois l'énergie de contrainte précisément définie, on peut donc la calculer pour une molécule donnée. Le but étant de trouver la structure la plus stable possible, il faut donc trouver un minimum de V en fonction de toutes les coordonnées de chaque atome, c'est-à-dire se déplacer sur la surface de potentiel jusqu'à en trouver un puits. Les méthodes mathématiques utilisées dans ce but calculent les dérivées premières et parfois secondes de V et travaillent avec les coordonnées cartésiennes de chaque atome. L'avantage immédiat de la mécanique moléculaire est d'avoir une expression analytique de V , donc facilement dérivable.

Plusieurs méthodes de minimisations existent. Les plus précises requièrent le calcul de matrices correspondant aux dérivées premières et secondes de V selon toutes les coordonnées. C'est la technique de Newton Raphson. L'avantage est de tenir compte à la fois de la pente et du rayon de courbure de la surface de potentiel, l'inconvénient est le besoin en mémoire pour calculer la matrice des dérivées secondes (Hessian matrix). Une approximation (méthode block diagonal Newton-Raphson) consiste à ne prendre en compte que les termes diagonaux de cette matrice, c'est-à-dire à négliger les dérivées croisées.

Une approximation beaucoup plus sévère consiste à la considérer constante. C'est la méthode de la plus grande pente (steepest descent) qui ne tient compte que de la dérivée première, c'est-à-dire que, à chaque itération, les coordonnées sont changées selon la direction et la taille du gradient d'énergie. La conséquence en est que le processus est de plus en plus lent près du minimum, et que la minimisation peut passer à côté d'un puits de potentiel sans le voir. En contrepartie, c'est la méthode la plus efficace quand on est loin d'un minimum (figure 7).

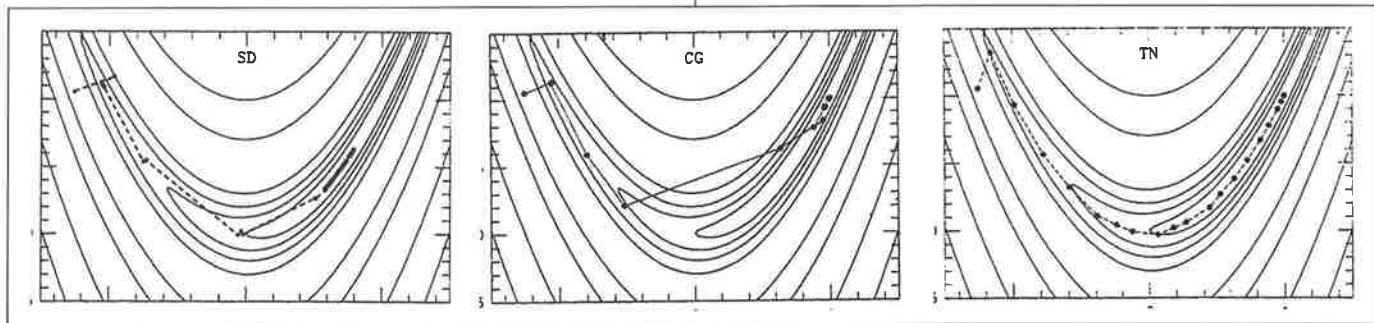


Figure 7 - Sur ces trois figures sont représentées les itérations parcourues lors d'une minimisation (de la gauche vers la droite) par méthode steepest descent (SD), conjugate gradient (CG) et Newton-Raphson (TN) sur une surface de potentiel représentée par des courbes isopotentielle. On remarque pour la méthode steepest descent, la vitesse au début de la minimisation et la lenteur proche de la fin. D'après référence [18].

Une méthode plus fine consiste à prendre en compte la direction du gradient de l'itération précédente dans le calcul du gradient suivant : c'est la méthode des gradients conjugués (conjugate gradients). Les minimums sont alors atteints de manière plus rapide [3].

Dans tous les cas, la paramétrisation des champs de force, réalisée à partir de structures à l'équilibre, implique que les surfaces d'énergie potentielle sont moins réalistes quand on s'écarte d'un minimum. Quand on cherche à reproduire des états de transition, il faut donc prendre des précautions. Une fois encore, la comparaison de champs de force différents permet de mieux appréhender cet inconvénient [1].

Enfin et surtout, la minimisation mathématique ne peut trouver qu'un minimum local (un puits de potentiel) sans pour autant qu'on puisse affirmer qu'il s'agit de la structure de plus faible énergie (minimum global). Il faut alors partir de structures de départ (initial guesses) différentes pour balayer le mieux possible l'espace conformationnel. Ainsi des résultats complètement différents peuvent être trouvés avec les mêmes champs de forces et les mêmes méthodes de minimisation selon les coordonnées initiales de la molécule.

Construire une structure initiale peut se faire de deux manières : partir d'une structure déjà connue (souvent un résultat de diffraction de rayons X) où construire une molécule à partir du logiciel qu'on utilise. La plupart des logiciels possèdent en effet un module « builder » qui correspond, en fait, à un champs de force très simplifié et à des paramètres les plus généraux possibles. On obtient ainsi une structure approchée de la molécule qui permettra au calcul effectif de démarrer par une structure la moins fantaisiste possible.

Utilisations de la mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire trouve des applications, logiquement, dans tous les domaines concernés par la structure de molécules et, corrélativement, par les interactions entre molécules, donc par la réactivité. Dans les paragraphes qui suivent, quelques exemples significatifs de son utilisation sont présentés.

Analyse conformationnelle

Si la mécanique moléculaire calcule l'énergie d'une molécule et en trouve le minimum, l'application la plus évidente est l'analyse conformationnelle. De fait, la rapidité de calcul de cette technique permet l'analyse conformationnelle de macromolécules, dont le nombre de degrés de liberté rend impossible un calcul quantique. Le domaine le plus étudié est donc naturellement celui des protéines [8].

Les diagrammes de Ramachandran sont un moyen commode de visualiser les conformations adoptées par les différents acides aminés constituant la protéine. A l'origine utilisés en cristallographie de rayons X, ces diagrammes consistent à reproduire chaque valeur d'angle dièdre ϕ et ψ , caractéristiques de chaque liaison peptidique (figure 8), sur un graphe. Les domaines conformationnels ainsi représentés définissent des zones dans l'espace du graphe qui caractérisent les conformations traditionnelles des protéines (struc-

ture en hélice, en feuillet...) (figure 9). En mécanique moléculaire, ce type de diagramme peut se réaliser en calculant l'énergie d'un dipeptide (par exemple) en fonction de ϕ et de ψ . On peut alors tracer une surface d'énergie potentielle, sous forme de lignes de niveaux, qui montre ainsi les énergies relatives de chaque conformation et l'énergie nécessaire pour passer d'un puits de potentiel à l'autre (figure 10).

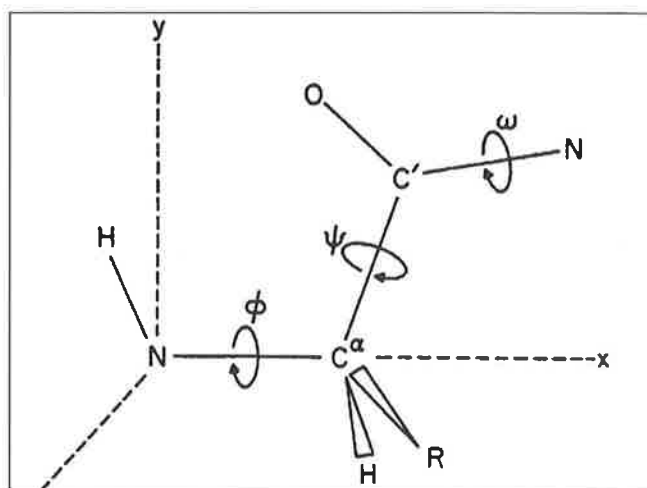


Figure 8 - Définition des angles dièdres ϕ et ψ d'une liaison peptidique. D'après référence [19].

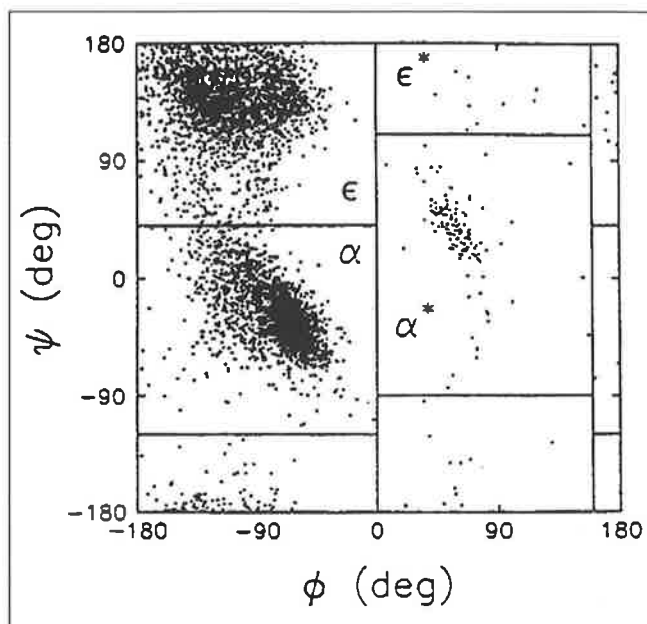


Figure 9 - Diagramme de Ramachandran de 5 986 résidus autres que glycine et proline obtenus par structures cristallographiques de plusieurs protéines. Les régions ϵ , α et α^* correspondent respectivement aux familles de structures feuillet β , hélice α et hélice gauche. D'après référence [19].

Étude des liaisons de faible énergie

Puisque l'énergie de contrainte contient des termes d'interactions entre termes non liés, les interactions de faible énergie inter- ou intramoléculaires y sont donc modélisées. Les interactions de molécules avec un solvant, ou entre un substrat et le site d'un enzyme peuvent être caractérisées [3].

Le programme GRID a été conçu pour déterminer les sites d'interaction énergétiquement favorables entre un substrat et une macromolécule biologique [9]. GRID utilise son

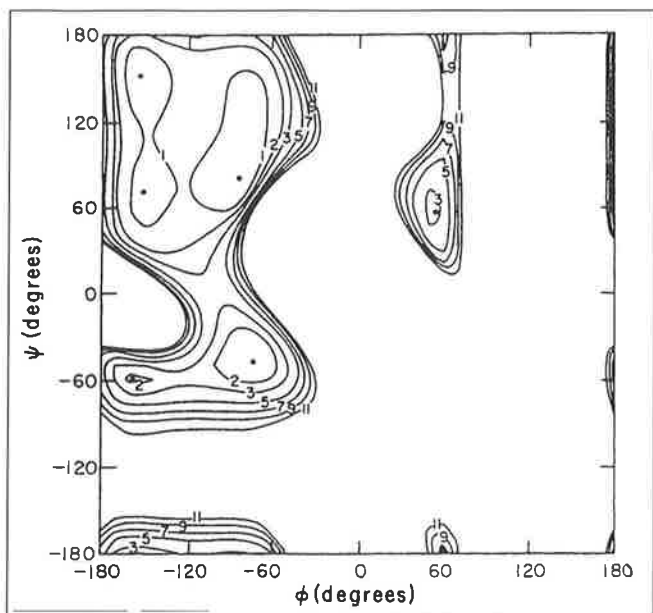


Figure 10 - Diagramme énergétique obtenu par mécanique moléculaire de la N-acétyl-N'-méthylamide. Les minimums trouvés correspondent à des régions de l'espace conformationnel qu'on retrouve dans les diagrammes de Ramachandran cristallographiques. D'après référence [19]¹.

propre champ de forces, dans lequel ne sont représentés que des termes d'interaction entre atomes non liés (terme de van der Waals, d'interaction électrostatique, de liaison hydrogène). Autour de la macromolécule à laquelle on s'intéresse, un cube est matérialisé, puis gradué dans les trois dimensions (figure 11). Sur chaque position, ainsi définie, est calculée l'interaction entre un groupement test, à choisir parmi une liste de groupements représentant toute une gamme d'interactions (de la molécule d'eau jusqu'au groupement méthyle, censé caractériser une interaction de type hydrophobe). Le but est de définir les régions de l'espace où les

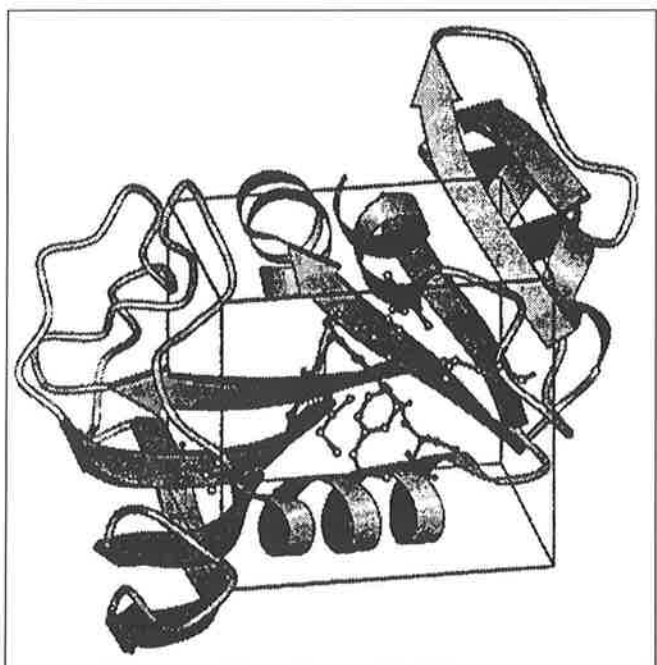


Figure 11 - Cage de 18 x 18 x 20 Å entourant le site actif de la dihydrofolate reductase de E. Coli. Cette cage est ensuite divisée en graduations de 1 Å, et sur chacun des points ainsi définis, l'interaction entre molécule test et l'ensemble du site actif est calculée. D'après référence [20].

interactions entre molécule cible et groupement test sont les plus favorables. En visualisant ces régions, les sites où une interaction avec un substrat est possible sont ainsi caractérisés (figure 12).

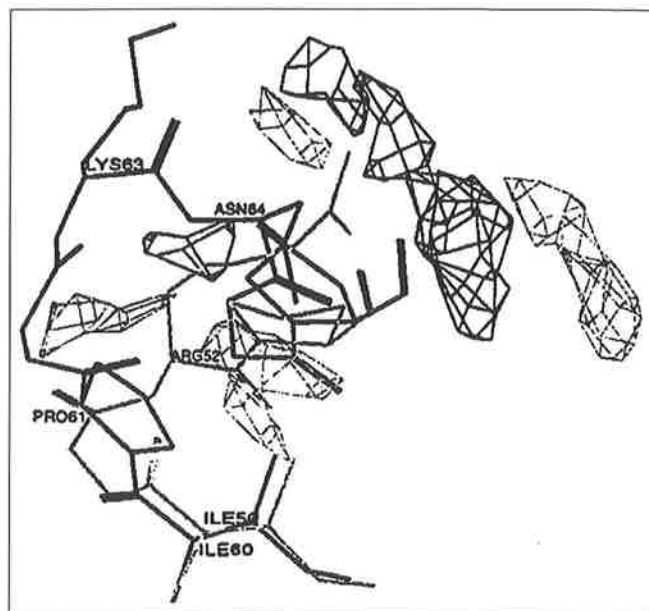


Figure 12 - Vue partielle du site actif de la dihydrofolate reductase de E. Coli. Le squelette de la protéine est inscrit en trait plein. Les volumes dessinés autour du site actif correspondent aux régions où l'interaction entre la molécule test et la protéine est particulièrement favorable. D'après référence [20].

Spectroscopies

La mécanique moléculaire trouve son origine dans le domaine de la spectroscopie de vibration. C'est pourtant avec la RMN qu'aujourd'hui les interactions sont les plus fortes. Puisque le champ d'application le plus important de ces deux techniques est celui de la macrobiomolécule, l'analyse conformationnelle de ces composés est souvent effectuée par la conjonction des renseignements fournis par ces deux techniques. Certains champs de force utilisent même des termes d'énergie correspondant aux renseignements spatiaux fournis par les constantes de couplage [11]. L'information peut fonctionner dans l'autre sens : la structure d'un sucre protégé a récemment été élucidée par RMN : les constantes de couplage des protons attachés au cycle correspondent à une conformation twist du sucre (figure 13). Cette conformation twist est plus stable que la conformation chaise, comme le confirme (pour une molécule isolée, et non

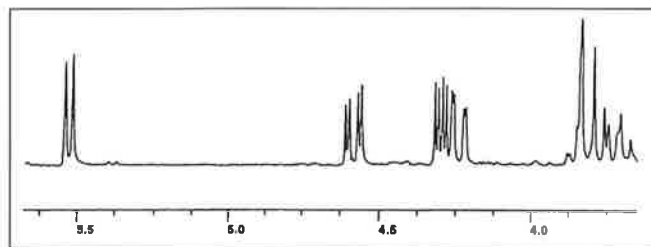


Figure 13 - Spectre RMN du proton du 1,2:3,4-di-o-isopropylidène-α-D-galactopyranose. Les constantes de couplage de chaque proton permettent non seulement d'attribuer chaque signal à chaque proton, mais en plus d'estimer la conformation du sucre grâce aux courbes de Karplus. D'après référence [12].

en solution) la mécanique moléculaire (figure 14), à partir de laquelle on a pu calculer des constantes de couplage théoriques d'après un calcul de Karplus liant constante de couplage entre deux protons vicinaux et angle dièdre correspondant à la liaison HCCH [12].

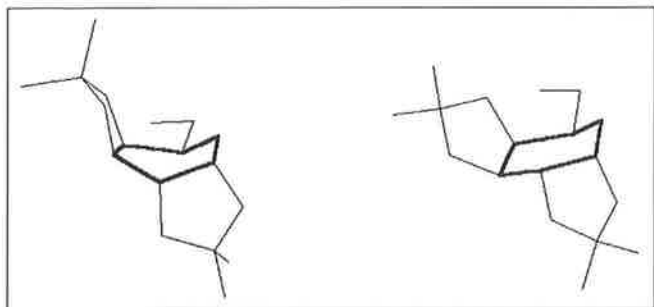


Figure 14 - Conformations twist (à droite) et chaise (à gauche) du 1,2:3,4-di-*o*-isopropylidène- α -D-galactopyranose (le cycle pyranose est en gras). La conformation chaise implique des tensions pour les deux cycles à cinq atomes. Elle est donc moins stable que la forme twist. D'après référence [12].

Réactivité, mécanismes

La mécanique moléculaire peut être utilisée pour calculer l'énergie de molécules instables, intermédiaires réactionnels, ou états de transition [13]. Localiser un état de transition sur une surface d'énergie potentielle est mathématiquement simple. Alors qu'un intermédiaire réactionnel (ou toute autre molécule stable) doit correspondre à un minimum d'énergie, et ce dans toutes les directions de l'espace, un état de transition, par définition, puisqu'il représente un col d'énergie, doit être un minimum vis-à-vis de toutes les coordonnées sauf une, pour laquelle il est un maximum. Il est donc analytiquement réalisable de localiser les états de transition sur une surface d'énergie potentielle. Le problème posé par la mécanique moléculaire est que la paramétrisation du champ de force est réalisée pour des molécules stables, donc la surface n'est correctement définie qu'autour des minimums. Une paramétrisation spécifique est souvent nécessaire [13].

L'attaque d'une fonction carbonyle par un nucléophile a été l'objet de nombreux modèles pour comprendre la stéréosélectivité de ces réactions et, très tôt, des études de mécanique moléculaire ont été conduites sur ce thème [4]. En utilisant une version modifiée du champ de forces MM2, on a pu mettre en évidence les stéréosélectivités comparées de cyclohexanones et de benzocycloheptanones [13] (figure 15). Les tensions relatives calculées dans les états de transition permettent de comprendre les préférences opposées de ces deux types de molécules pour l'approche axiale

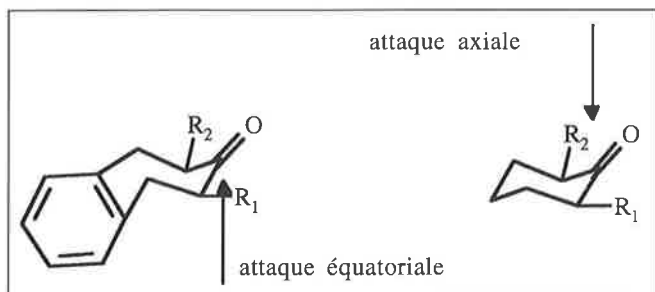


Figure 15 - En dépit de leur similitudes, les réactivités vis-à-vis de LiH des cyclohexanones et des benzocycloheptanones impliquent des stéréosélectivités opposées. D'après référence [14] et [15].

ou équatoriale. Intuitivement, les deux sites réactifs se ressemblent pourtant beaucoup [14, 15].

Dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire consiste à donner une vitesse initiale à chaque atome de la molécule, puis à calculer le mouvement de cette molécule d'après le principe de la dynamique. On obtient ainsi une simulation newtonienne des mouvements de la molécule. Cette utilisation de la mécanique moléculaire constitue en fait un domaine de la modélisation à part entière [16] et a plusieurs avantages. Elle permet de simuler des grandeurs physiques dépendant du temps. Elle permet de balayer l'espace conformationnel de la molécule, si l'énergie cinétique de la molécule est suffisante pour sortir des puits de potentiel. En revanche, cette technique demande un temps de calcul beaucoup plus long.

C'est par dynamique moléculaire qu'on a réussi à caractériser le processus dynamique de l'oxygène dans l'hémoglobine [16]. D'après la structure cristallographique de cette protéine, l'hème censé interagir avec la molécule d'oxygène est profondément enterré à l'intérieur de la protéine, et apparemment inaccessible. Pour comprendre comment une molécule d'oxygène peut se frayer un chemin, une étude de dynamique fut entreprise. Pour supprimer l'inconvénient de l'improbabilité du succès de l'événement (une molécule d'oxygène au centre de la molécule a une probabilité faible de sortir de la protéine), plusieurs centaines de molécules d'oxygène furent placées autour de l'hème, toutes invisibles les unes par rapport aux autres, mais chacune pouvant interagir avec la protéine. Ainsi le labyrinthe énergétique a pu être résolu.

Conclusion

Les exemples d'utilisation de la mécanique moléculaire présentés ici sont loin d'être exhaustifs. Le domaine d'applications de cette technique peut intéresser aussi bien le physico-chimiste ou le spectroscopiste que le chimiste de synthèse, le chimiste organicien comme le chimiste inorganicien, le biophysicien comme le pharmacien, le polymériste comme le chimiste du solide. Concept simple d'application générale, la mécanique moléculaire rend des services dans quasiment tous les domaines de la recherche. Pour ces mêmes raisons, nous verrons dans la deuxième partie de cette présentation comment il peut s'insérer dans le cursus universitaire de chimie.

Remerciements

La société ChemCAD, le Laboratoire de chimie analytique de l'École Supérieure de Physique et Chimie Industrielles, le département de chimie de l'École Normale Supérieure de Cachan, Marie Terrien (université de Pau) Josette Fournier (université d'Angers), Céline Couot (lycée Janson de Sailly) et Jean-Michel Lefour (École Polytechnique) ont tous contribué, de manière directe ou indirecte à la réalisation de cet article. D'autre part, cet article a pour origine un stage de la Mission Académique de

Formation Professionnelle de l'Éducation Nationale (Académie de Paris) organisé par l'auteur et destiné aux enseignants de classes préparatoires. Tous les participants à ce stage ont collaboré par leurs remarques à l'amélioration de cet article.

Note

¹NDLR : Les termes anglais des figures ne sont pas traduits car ils sont extraits de figures autorisées à être reproduites sans modification. Ils sont cependant explicités dans le texte ou dans les légendes.

Références

- [1] Lipkowitz K., Abuses of molecular mechanics, *J. Chem. Ed.*, **1995**, 72, p. 1070.
- [2] Atkins P., *Quanta : a handbook of concepts*, Oxford University Press, Oxford, **1991**.
- [3] Grant G., Richards W., *Computational chemistry*, Oxford Chemistry Primers, Oxford, **1995**.
- [4] Lomas J., La mécanique moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entités moléculaires, *L'Actualité Chimique*, mai **1986**, p. 7.
- [5] Boyd D., Lipkowitz K., Molecular mechanics : the method and its underlying philosophy, *J. Chem. Ed.*, **1982**, 59, p. 269.
- [6] Hyperchem, Computational chemistry, Hypercube Inc., Waterloo, **1994**.
- [7] Eliel E., Wilen S., *Stereochemistry of organic compounds*, Wiley, New York, **1994**.
- [8] Bachrach S., Population analysis and electron densities from quantum mechanics, dans *Reviews in Computational Chemistry*, vol. 5, Boyd, Lipkowitz Ed., VCH, New York, **1994**.
- [9] Goodford P., A computational procedure for determining energetically favorable binding sites on biologically important macromolecules, *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, p. 849.
- [10] Engler E., Adose J., von Ragué Schleyer P., Critical evaluation of molecular mechanics, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 24, p. 8005.
- [11] Torda A., van Gusteren W., Molecular modeling using nuclear magnetic resonance data, dans *Reviews in Computational Chemistry*, vol. 5, Boyd, Lipkowitz Ed., VCH, New York, **1994**.
- [12] Midland M., Beck J., Peters J., Rennels R., Asirwathan G., Synthesis and conformational analysis of 1,2:3,4-di-o-isopropylidene- α -D-galactopyranose, *J. Chem. Ed.*, **1994**, 71, p. 897.
- [13] Eksterowicz J., Houk K., Transition state modeling with empirical force fields, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, p. 2439.
- [14] Wu Y., Houk K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, p. 908.
- [15] Mukherjee D., Wu Y., Fronczek F., Houk K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, p. 3328.
- [16] Karplus M., Petsko G., Molecular dynamics simulations in biology, *Nature*, **1990**, 347, p. 631.
- [17] DeKock R., Madura J., Rioux F., Casanova J., Computational chemistry in the undergraduate curriculum, dans *Reviews in Computational Chemistry*, vol. 4, Boyd, Lipkowitz Ed., VCH, New York, **1993**.
- [18] Schlick T., Optimisation methods in computational chemistry, dans *Reviews in Computational Chemistry*, vol. 3, Boyd, Lipkowitz Ed., VCH, New York, **1992**.
- [19] Scheraga H., Predicting three dimensional structures of proteins, dans *Reviews in Computational Chemistry*, vol. 3, Boyd, Lipkowitz Ed., VCH, New York, **1992**.
- [20] Pastor M., Cruciani G., A novel strategy for improving ligand selectivity in receptor based drug design, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, p. 4637.

Publication du Recueil des olympiades de la chimie

Du fait de l'abondance des articles, la publication du Recueil des Olympiades nationales de la chimie n'est pas assurée dans ce numéro.

Nous prions nos lecteurs de nous en excuser.

Cette publication sera reprise dans le numéro 8-9 d'août-septembre 1997.

L'approvisionnement en sucre sous le Blocus continental

II - Jean-Antoine Chaptal et le sucre de betterave

Denis Brançon* docteur en pharmacie, **Claude Viel**** professeur à la faculté de pharmacie

Summary : *The sugar supply under the Continental Blockade. II - Jean-Antoine Chaptal and the beet sugar*

After a short reminder of Chaptal's career in science, industry and politics (he was minister of Buonaparte), the authors examine the different reasons for which Chaptal takes his interest to beet sugar.

As curious and perfectionist agronomist, as chemist by his critiques of Marggraf's and Achard's works, as politics by his decisions, he was constantly present at the time of young beet sugar industry development.

In his domain of Chanteloup near Amboise, in Touraine, he develops an agricultural exploitation and creates a sugar house which are the theatre of great successes.

A considerable correspondence between Chaptal and Mathieu Charlot, his steward, gave numerous and precious informations on the Chanteloup's sugar activity from 1817 to 1823.

Mots clés : *Jean-Antoine Chaptal, Blocus continental, sucre de betterave, Chanteloup, culture de la betterave, sucrerie, naissance de l'industrie sucrière.*

Key-words : *Jean-Antoine Chaptal, Continental blockade, beet sugar, Chanteloup, beet cultivating, sugar refinery, birth of sugar industry.*

De l'impressionnante carrière de Chaptal, il ne sera pas inutile de retracer brièvement les grandes lignes, ne serait-ce que pour mieux situer ensuite à l'intérieur de celle-ci la question du sucre de betterave.

Quelques données biographiques

Jean-Antoine Chaptal est né le 3 juin 1756 à Nojaret en Lozère. Après des études de médecine à Montpellier, il renonce à prendre la succession de son oncle, Claude Chaptal, un des tout premiers praticiens de cette ville, pour approfondir ses connaissances à Paris et, dès 1779, il enseigne la chimie à Montpellier d'abord, puis à Toulouse.

Parallèlement à ses travaux théoriques et grâce à la fortune de son oncle

et à la dot de son épouse, Anne-Marie Lajard, il achète une usine près de Montpellier dans laquelle il tente la mise en pratique industrielle de ses théories (fabrication d'acides, de blanc de plomb, teintures). On ne peut manquer de rappeler son premier grand ouvrage paru en 1790 : les « *Elémens de chymie* », et le grand succès qu'il rencontre.

Bien qu'anobli en 1787, il traverse sans inquiétude les temps agités qui suivent. Homme de progrès, franc-maçon, il met ses connaissances au service de la Révolution tout en restant à l'écart des remous politiques. Le procédé qu'il a mis au point pour raffiner le salpêtre lui vaut de présider à sa production pour tout le Midi de la France, en 1794, et de diriger également la poudrière de



Figure 1 - Jean-Antoine Chaptal (1756-1832). Gravure. Collection particulière (DR).

* 10, avenue du Général Maunoury, 41000 Blois. Tél. : 02.54.78.07.72.

** Université de Tours, faculté de Pharmacie, 31, avenue Monge, 37200 Tours. Tél. : 02.47.36.71.73. Fax : 02.47.36.72.39.

Grenelle, dont l'explosion le 31 août de la même année, causa la catastrophe que l'on sait. A cela Chaptal survit, comme il a survécu à la Terreur et il se réjouit, selon ses propres mots de voir que « *le 18 Brumaire a rendu la Nation à sa dignité primitive* ». Il s'exalte à l'idée de pouvoir enfin contribuer à la construction d'une France moderne et prospère : « *Qu'une généreuse émulation féconde nos arts et notre industrie, que d'utiles travaux embellissent cette France* ».

C'est dans ce dessein qu'il publie successivement son traité sur « *Les Mordants dans la teinture rouge* » (1799), sa « *Méthode de blanchiment du coton* » (1800) et, bien entendu, son « *Essai sur le perfectionnement des arts en France* » la même année et c'est là qu'on peut voir le point de départ de sa grande carrière politique. De janvier 1801 à juin 1804, comme ministre de l'Intérieur, il a la charge du commerce et de l'industrie, des travaux publics, de l'instruction, des beaux-arts et de l'agriculture, autant de domaines où sa compétence de chimiste et d'universitaire peut s'exercer.

Et quand, à la proclamation de l'Empire il se voit, selon ses propres mots « *rendu à [lui-] même dans [ses] occupations favorites* », il se consacre à sa « *Chimie appliquée aux arts* » (1807) et plus tard à sa « *Chimie appliquée à l'agriculture* » (1823), et à ce qui reste son ouvrage le plus ambitieux, « *De l'industrie française* » (1819). Sous la Restauration, membre de la Chambre des pairs et de l'Académie des sciences, il ne tombe pas en disgrâce mais sa vieillesse est assombrie par de graves difficultés financières dues aux dettes que son fils a contractées. Il meurt à Paris le 29 juillet 1832.

Le sucre de betterave

Cette vie de Chaptal ayant été résumée aussi succinctement que possible, voyons maintenant dans quelles circonstances il s'est intéressé au sucre et quels ont été ses travaux dans ce domaine. De 1790 à 1798, les démêlés de nos navires avec la flotte anglaise et les difficultés d'approvisionnement qui en découlent font grimper de 18 à 100 sous la livre le sucre de canne des Antilles. Dès 1800, une première

commission, composée de Cels, Chaptal, Darcet, Deyeux, Fourcroy, Guyton de Morveau, Parmentier, Tessier et Vauquelin avait été chargée par l'Institut de France de vérifier les expériences de Marggraf et d'Achard au sujet de la betterave. Tablant sur un meilleur rendement du tubercule sous nos climats, la commission rendait des conclusions très favorables à l'exploitation de cette culture. Mais il ne semble pas que ce premier avis ait eu des suites fécondes si l'on excepte le seul Benjamin Delessert qui mit tout de même presque dix ans avant de produire un sucre de bonne qualité.

Le « *Dictionnaire universel du commerce* », publié en 1805, résume parfaitement la situation à cette époque : « *Depuis quelques années ce légume a occupé les savants et attiré l'attention du commerce. On a cru que l'on pouvait tirer de la betterave un sucre comparable à celui que donne la canne ou du moins susceptible de le remplacer. Il a été fait plusieurs expériences pour constater cette découverte. Il paraît en résulter que si l'on tire annuellement un sucre de la betterave ce ne peut être ni en assez grande quantité, ni à un prix tel qu'il puisse remplacer celui des Indes Occidentales* ».

Mais alors la pénurie de sucre n'est pas encore dramatique comme elle va le devenir à partir de 1807 lorsque le Blocus continental va supprimer tout approvisionnement autre que les saisies de marchandises de contrebande. On n'importe plus que 2 000 tonnes par an au lieu de 25 000 autrefois et le prix du kilogramme grimpe jusqu'à 12 francs.

C'est la possibilité d'un essor industriel de la betterave et la chance qu'elle représente pour l'agriculture nationale qui encouragent les entrepreneurs. L'enjeu économique paraît si grand que l'aventure mérite d'être tentée. Chaptal publie coup sur coup deux ouvrages :

– en 1810 : « *Mémoire sur l'extraction en grand du sucre de betterave et quelques considérations sur la culture de la betterave* »,

– en 1812 : « *Rapport sur la fabrication du sucre de betterave* ».

Le 29 mars 1811, un décret impérial ordonne que soit ensemencés dans tout le pays 32 000 hectares de betteraves, et accorde un crédit de 1 million à tous les

promoteurs de cette industrie. Si Chaptal qui depuis 1806 mène des expériences sur ses terres de Chanteloup, près d'Amboise, n'est pas étranger à cette décision de l'Empereur, il ne faut pas manquer de rendre à Delessert tout le mérite qui lui revient. Dans sa fabrique de Passy, il a le premier obtenu par épuration chimique des pains de sucre cristallisés d'un blanc parfait. L'Empereur qui lui rendit visite le 2 janvier 1811 fut si enthousiaste devant la qualité de ses travaux qu'il lui offrit sur le champ sa propre croix de la Légion d'honneur. Ce geste spectaculaire témoigne bien de l'espoir que mettaient les autorités dans cette industrie naissante.

Arrêtons nous un instant sur deux documents, publiés en 1812, l'un par le ministère du Commerce : « *Description des moyens et procédés employés, à Paris, par le sieur Bonmatin pour extraire le sucre de la betterave* » ; l'autre par Chaptal - nous en avons déjà fait mention - le « *Rapport sur la fabrication du sucre de betterave* ». Il s'agit de deux publications à caractère officiel, destinées à être distribuées par les préfets des départements aux entrepreneurs, aux présidents des chambres de commerce et, selon l'expression même du ministre Sussy : « *aux pharmaciens les plus distingués par les connaissances qu'exige leur état* ».

Mais ces deux documents sont de caractère très différent : le premier, le procédé Bonmatin, n'est qu'une méthode simple d'extraction et de raffinage en quatre étapes : clarification du suc, saturation, préparation du sirop, grenage.

Chaptal lui-même reconnaît la valeur de cette méthode : « *Ce procédé est le plus simple, le plus sûr et le plus économique que je connaisse [...]. Le sieur Bonmatin a eu l'heureuse idée d'employer l'acide après la chaux ce qui clarifie et épuise très bien* ».

Le rapport de Chaptal aborde plutôt les aspects économiques de la question depuis, et c'est essentiel, la culture de la betterave jusqu'à la formation des entrepreneurs : « *On pourrait ajouter, écrit-il, qu'il ne suffit pas d'avoir des connaissances chimiques pour pouvoir diriger sans erreur une branche d'industrie toute nouvelle [...]. Je crois donc que le véritable moyen d'assurer*

la prompte prospérité de cette branche d'industrie serait d'ériger en École normale un des établissements existants et d'y réunir 30 à 40 jeunes gens déjà versés dans les connaissances chimiques et 40 autres pris parmi les enfants des raffineries d'Orléans, Anvers, Gand, Marseille, Nantes, Hambourg, Amsterdam, et parmi les chefs des raffineries de ces grandes villes ». Un décret qui suit de quelques jours la présentation officielle du rapport de Chaptal (6 janvier-15 janvier 1812) décide, conformément au vœu du chimiste, la création de cinq fabriques impériales comprenant chacune une école spéciale de chimie. Elle seront situées à Wachenheim, Douai, Strasbourg, Castelnau-dary et Paris.

Ce même décret accorde 500 licences à des fabriques de moindre importance et prévoit de tripler la surface des terres semées en betteraves.

Mais ces mesures entrent en vigueur alors même que le sucre colonial réapparaît sur le marché français.

Dès 1810, soit à l'époque où le Blocus continental est dans sa deuxième phase, quelques importateurs se voient accorder des licences.

Aussi le sucre de betterave, qui vient à peine de trouver sa place dans l'industrie, doit-il conquérir son marché en concurrence avec un produit déjà connu, d'un prix de revient inférieur et de bien meilleure qualité.

On conçoit donc aisément que, sans le soutien du gouvernement, en particulier sur le plan fiscal, la jeune industrie se serait épuisée bien vite au retour du sucre colonial. D'autant que les progrès sont lents : on ne produit en 1824 que 2 500 tonnes de sucre de betterave sur tout le territoire français et ce, dans plus de 100 usines.

C'est ainsi que dans ses « Mémoires » Joseph Fouché peut exprimer ce jugement sévère : « La grande renommée de notre industrie reposait alors sur la fabrication du sucre de betterave. C'était une heureuse exploitation pour certains aventuriers d'industrie nationale qui arrachaient au gouvernement avances, primes, concessions de terrains. L'administration s'épuisait pour ces jongleries, dont les bateleurs nous promettaient du sucre de betterave à un prix colonial ».

Il nous apparaît que la cause la plus profonde de ces débuts difficiles est à rechercher dans le manque d'enthousiasme des agriculteurs. Par exemple, on raconte qu'un membre du conseil général des Hospices de Paris qui, en 1814, avait engagé une fortune pour créer deux fabriques, l'une en Indre-et-Loire, l'autre dans l'Allier, manqua de tout perdre simplement pour n'avoir pas pu trouver de betteraves à acheter à plus de 10 kilomètres à la ronde. Sans doute n'eût-il pas connu les mêmes empêchements s'il avait établi ses usines dans le Nord ou le Bas-Rhin, les deux seuls départements où la culture des betteraves prit un bon départ.

Et c'est là dans le domaine de l'agriculture que se situe l'originalité et la supériorité des travaux de Chaptal. Car ce n'est pas tant comme chimiste que comme économiste doté d'une compétence encyclopédique qu'il nous apparaît avoir joué un rôle primordial dans cette affaire.

Quant aux procédés d'extraction et de raffinage, on ne lui doit rien que d'avoir rassemblé et fait connaître les travaux de ses prédécesseurs, à commencer par ceux des allemands Marggraf, le découvreur en 1745 du sucre de betterave, et Achard à la fin du XVIII^e siècle. Mais pour ce qui est de l'industrie sucrière moderne en tant que telle, non seulement il est à l'origine de tous les décrets qui lui ont donné naissance, mais encore, il est un des tout premiers à l'avoir pratiquée, disons même risquée, à Chanteloup sur ses propres terres. Cette entreprise est exemplaire à plus d'un titre. Nous avons à son sujet une importante documentation aux archives d'Indre-et-Loire avec le lot des lettres de Chaptal à Mathieu Charlot, son régisseur, concernant l'exploitation de la sucrerie et le lot relatif à la cession du domaine : 115 lettres dans lesquelles Baudrand, mandataire de Chaptal, après la promesse de vente de Chanteloup au général Perron, continue depuis Paris à diriger la sucrerie. Cette correspondance s'étale entre 1817 et 1823. L'impression d'ensemble que l'on ressent à la lecture de ces lettres c'est que, dans ces années là, l'entreprise « tournait » très bien et que son personnel à tous les niveaux avait acquis une grande compétence.



Paris, le 15 Janvier 1808

Le Sénateur CHAPTAL, Trésorier du Sénat, Grand-Officier de la Légion d'honneur, et membre de l'Institut de France.

à Monsieur Alphonse Vée

Je vous prie de m'excuser de ne vous avoir rien écrit de plus intéressant que les lettres de Chaptal sur le sucre de betterave. Je vous prie de m'excuser de ne vous avoir rien écrit de plus intéressant que les lettres de Chaptal sur le sucre de betterave. Je vous prie de m'excuser de ne vous avoir rien écrit de plus intéressant que les lettres de Chaptal sur le sucre de betterave.

Figure 2 - Lettre de Chaptal à Alphonse Vée (17, rue du Fer-à-Moulin à Paris) à propos de la vente d'une maison contiguë à la sienne. Collection particulière (DR).

Chanteloup

Nous allons passer très vite sur les circonstances dans lesquelles Chaptal est devenu propriétaire de Chanteloup en 1802, de même que sur l'histoire du domaine avant lui. On retiendra que c'était l'ancienne propriété du duc de Choiseul, dont les fermes et spécialement les élevages bovins avaient fait en leur temps l'admiration de tous. Jusqu'en 1804, on ne sait même pas si Chaptal a séjourné à Chanteloup. Mais, lorsqu'il se décide à exploiter son domaine, il le fait avec une énergie considérable : élevage de moutons mérinos de race pure (457 bêtes en 1823), culture du blé, distillation. S'il ne reste rien aujourd'hui du château, hormis la curieuse « Pagode » (un pavillon d'agrément du parc), la sucrerie est toujours debout mais garde bien peu de traces de l'activité qu'elle abritait jadis. La ville d'Amboise a envisagé un moment de l'acquérir pour y installer un musée national du sucre, mais le projet a malheureusement tourné court.

La vente de Chanteloup ne fut pas une mince affaire et, là encore, il ne nous apparaît pas utile de la relater en détail ; en revanche, il est important de dire pourquoi Chaptal dut se défaire de sa propriété en 1823. Nous allons voir qu'à cette époque la sucrerie produisait un confortable bénéfice, mais il n'en allait pas de même des autres exploitations du domaine, en particulier de l'activité céréalière. Ainsi, dans une

lettre en date du 22 août 1822, Chaptal « *persiste à regarder la culture des grains comme la cause principale de la ruine de l'exploitation* ». A cette époque, il avait largement dépassé la soixantaine et, nous l'avons déjà dit, les dettes de son fils menaçaient de le ruiner.

Les terres seront vendues au général Perron et à son gendre le comte Alfred de Montesquiou et le château lui-même, peu après, sera livré à des marchands de biens blésois qui le démoliront pour en revendre les matériaux.

Le Préfet de la Seine, de Chabrol, se porte acquéreur du mobilier de la sucrerie pour sa propre exploitation de la région parisienne, comme le relate une lettre de Chaptal en date du 23 février 1823 : « *Mon cher Charlot... J'ai vendu à M. le Préfet de la Seine pour compte de M. Baudrand tout ce qui constitue la fabrique ; ces objets m'ont coûté 35 000 francs j'en ai retiré 18 000. Je pense que MM. de Chabrol et Baudrand ont fait chacun une bonne affaire. On viendra [en] prendre livraison d'une grande partie dans le mois de mars. On peut emporter de suite manège, presses, râpes, canaux, 4 grandes chaudières et les deux moyennes carrées, une grande partie des formes et pots, tout les poêles, les briques et fers des fourneaux, les pierres du manège et les 3 presses à bras, la grande caisse de plomb, etc. J'ai proposé Moriette pour construire les fourneaux ; il y aura là du travail pour 6 mois. Il fera son prix. J'ai aussi proposé Gérin pour conduire la fabrique et les dispositions de l'atelier. Il aura 1 000 francs et 200 francs de gratification assurée et il [Gérin] sera bien logé* ». De même, dans le courrier suivant du 6 mars, il précise : « *Je ferai engager Pinnier aux appointements de 600 francs et je pourrai le faire placer ailleurs comme chef. Il sera logé chez le préfet* ».

Si nous sommes donc abondamment renseignés sur les sept dernières années de la sucrerie de Chanteloup, nous n'avons rien trouvé qui concerne la fondation de celle-ci et nous regrettons d'ignorer de quelle façon les rendements ont progressé, quand les machines ont été installées...

On sait en tout cas que Chaptal procéda par étapes puisque entre 1806 et

1812 la surface du domaine ensemencée de betteraves passa de vingt à plus de cinquante hectares.

Si c'est Vilmorin qui opéra, en 1820, la première sélection des types les plus adaptés à l'industrie sucrière, Chaptal dès 1812 avait noté que « *la betterave du poids d'une à cinq livres est plus sucrée et moins aqueuse que celle d'un poids supérieur* ».

Onze ans plus tard, dans sa « *Chimie appliquée à l'agriculture* », il donne les conseils suivants : semer en avril, au plus tard début mai, dans une terre riche, de type terre à blé sur laquelle la betterave provoquera un assolement bénéfique. Pratiquer les semailles à la volée à raison de cinq à six kilogrammes de graines par hectare ou, mieux, en rayons dans des sillons d'un demi à un pouce (2,7 cm) de profondeur, tracés à l'aide d'une herse à quatre dents distantes de dix-huit pouces les unes des autres, les graines étant déposées tous les seize pouces, puis recouvertes. On n'utilise dans ces conditions que trois kilogrammes de semences par hectare, le sarclage des betteraves est plus facile, moins coûteux. Sarcler à deux reprises dans la saison. Pour obtenir des betteraves bien sucrées, il faut compter sur une fin d'été plutôt sèche. Chaptal préconise d'arracher les tubercules début octobre, aux premières gelées nocturnes et, après séchage, de les conserver sur une couche de paille à une température comprise entre 0 et 8°C, en attendant de les travailler en sucrerie.

On notera la précision de tous ces conseils. C'est le grand mérite de Chaptal que de les avoir donnés, sans rien négliger d'un domaine qui, pour un chimiste, aurait pu apparaître, à juste titre, un peu terre à terre.

S'il faut donner une autre preuve de cette bonne volonté agricole, une lettre de janvier 1818 nous la fournira : Chaptal recommande à Charlot un visiteur en ces termes : « *Il est essentiel qu'il connaisse la culture des betteraves et je vous recommande son éducation sous ce rapport* ».

Il est onéreux de transporter les betteraves vers les usines, de plus on n'a rien à gagner à trop attendre avant de les râper. Aussi l'idéal est-il d'installer, comme à Chanteloup, l'usine au milieu des champs.

Avant de râper les betteraves, il convenait de les débarrasser de la terre qu'elles retenaient, d'en couper le collet, d'enlever les radicules, puis d'extraire la pulpe par râpage, effectué à l'aide de cylindres en tôle dont la surface était garnie de lames de fer armées en dents de scie. L'ensemble était actionné par deux chevaux. L'opération devait être rapidement menée sinon la pulpe brunissait et une fermentation pouvait commencer à se produire.

Pour extraire le suc, il fallait ensuite presser la pulpe, ce qui pouvait être fait dans un pressoir à vendange. L'opération étant menée à l'étage, on faisait s'écouler le suc par des canaux jusque dans une chaudière de 1 600 litres environ, située au rez-de-chaussée. On procédait ensuite à la dépuración et à la défécation du suc en chauffant celui-ci vers 80 °C et en ajoutant un lait de chaux, en agitant le mélange et en le portant à ébullition. La chaux neutralisait l'acide malique et les mucilages acides.

On concentrait ensuite le sirop par ébullition en présence de noir animal à raison de 25 kilogrammes de charbon pour 1 600 à 1 800 litres de suc. Lorsque la densité du sirop atteignait 27 à 28 degrés au pèse-liqueur, il était filtré, le charbon était lessivé à l'eau tiède et cette eau de lavage réunie au sirop était de nouveau portée à ébullition. A 45 degrés de concentration, le suc était coulé dans un rafraîchissoir puis versé dans des moules en terre cuite de forme conique, percés d'une petite ouverture à la pointe, appelés grandes bâtarde, de 90 cm de hauteur environ, et qui pouvaient contenir quarante cinq kilogrammes de sirop. Ces moules une fois remplis étaient portés dans la pièce la plus fraîche de la fabrique et restaient là pendant trois jours, tête en bas, l'extrémité ouverte étant bouchée par un tampon. Lorsqu'on retirait ce tampon il s'écoulait un résidu brunâtre, la mélasse. On procédait ensuite au lessivage du sucre en versant sur chaque pain environ une demi-livre de sirop blanc, et ce par trois fois pour entraîner toute la mélasse. Après quoi on abandonnait les moules pendant un mois vers 22-25 °C avant d'en extraire les pains bien secs que l'on conservait en magasin en vue du raffinage.

Celui-ci consistait en deux opérations : clarification dans la chaudière et blanchiment dans les formes.

La clarification consistait à traiter à ébullition 400 kilogrammes de sucre brut avec de la chaux et du charbon animal puis après, filtration avec du blanc d'œuf. « *Le blanc d'œuf* [écrit Chaptal dans ses « *Elémens de chimie* »], est employé avec succès pour clarifier les sucs des végétaux, le petit-lait, les liqueurs, etc. par la propriété qu'il a de devenir concret par la chaleur; il monte alors à la surface de ces liqueurs et entraîne toutes les impuretés qui peuvent y être contenues ».

Après filtration, on procédait de nouveau à une cuite, à un passage dans le rafraîchissoir et le sucre clarifié était cette fois coulé dans des demi-bâtards, moules identiques à ceux déjà décrits mais plus petits, ne pouvant contenir que dix à douze kilogrammes de sucre.

Blanchir consistait à entraîner les dernières impuretés au moyen d'eau mêlée d'argile blanche. Au bout de huit à dix jours, on lochait les pains (on les démoulait délicatement en frappant le moule à l'aide d'un maillet), puis on les séchait par étuvage.

Cette exploitation n'était rentable que parce qu'à chaque stade de l'extraction et du raffinage le produit obtenu pouvait être récupéré, voire commercialisé : ainsi la pulpe de betterave servait à nourrir le bétail. Pour les mélasses, il y avait plusieurs débouchés possibles : d'une part, et nous citons là le rapport de Chaptal de 1812 : « *Le seul moyen de maintenir la valeur de la mélasse et de consommer l'énorme quantité qui s'en fera serait d'en multiplier l'usage chez l'agriculteur qui, en la mêlant avec le moût de raisin de mauvaise qualité vineuse, obtiendrait des vins plus spiritueux et susceptibles de vieillir sans altération, en s'améliorant* ».

D'autre part, et Chaptal lui-même l'a pratiqué à Chanteloup, on peut distiller les mélasses : après addition d'eau, celles-ci sont mises à fermenter en présence de levain. La fermentation se produit sur deux ou trois jours. On chauffe la liqueur une fois filtrée, dans un alambic en présence de noir animal. L'eau de vie ainsi obtenue, qui titre de 22 à 25° Baumé, est redistillée à feu nu toujours en présence de charbon et fournit

un alcool titrant 34°. On obtient vingt cinq litres de cet alcool à partir de deux cents kilogrammes de mélasses.

Quant au sucre proprement dit, le pain raffiné de qualité supérieure se vend 2,5 francs le kilogramme mais on commercialise aussi à 2,25 francs le kilogramme des pains de moins belle qualité, fabriqués à partir de la cuite des sirops d'écoulement (on les appelle lumps ou bâtards). Les vergeoises, sucres roux pulvérolents, ont aussi une valeur marchande de 1 franc le kilogramme.

Le personnel de la sucrerie de Chanteloup comprenait huit femmes qui servaient les râpes et transportaient les betteraves, un conducteur pour les deux chevaux employés au manège des râpes, deux hommes aux presses, deux aux chaudières, un homme de peine, un chef et un sous-chef raffineur, soit au total seize personnes. Après avoir terminé l'exploitation des betteraves et fabriqué le sucre brut, tous les ouvriers étaient renvoyés à l'exception des deux raffineurs. Le rendement en sucres de première et seconde qualités, par rapport au poids de betteraves traitées était d'environ 2 % et la sucrerie laissait un bénéfice net de 6 650 francs pour 100 jours d'exploitation effective par an.

Conclusion

Voilà donc ce que nous pouvons dire de l'œuvre de Chaptal dans le domaine du sucre de betterave. L'industrie sucrière qui lui doit, plus qu'à tout autre, sa naissance et ses premiers succès n'a pas cessé, depuis le premier Empire et jusqu'à une époque récente, de progresser et de s'étendre. Mais, les bases théoriques et pratiques ayant été parfaitement établies au départ, c'est au machinisme qu'elle doit son développement ultérieur - en particulier vers 1830 - aux progrès que constituent la cuite sous vide et la purification des cristaux par la vapeur d'eau.

Sources bibliographiques

- Achard, Sur la culture de la betterave, *Ann. Chim.*, an VIII (1799), 33, p. 67-79.
- Baud P., *L'industrie chimique en France, étude historique et géographique*, Masson, Paris, 1932, p. 291-296.
- Brançon D., *Chimistes et pharmaciens français face aux pénuries de sucre sous le premier Empire*, diplôme d'État de docteur en pharmacie, Tours, 1^{er} février 1985.

- Brançon D., Viel C., Quelques lettres de Chaptal à Monsieur Charlot, régisseur de son domaine de Chanteloup, à propos de la sucrerie, *Bull. liaison Ass. Amis Musée de la Pharm. (Montpellier)*, 1994, n° 19, p. 24-42.
- Chaptal, *Lettres à Mr. Mathieu Charlot, régisseur de son domaine de Chanteloup*, Archives départementales d'Indre et Loire (Tours), dossier 1 J 833.
- Chaptal J.A., *Elémens de chimie*, Deterville, Paris, an V (1796) (3^e éd.), tome 3, p. 138-143 et p. 432.
- Chaptal - *Mémoire sur l'extraction en grand du sucre de betterave et de quelques considérations sur la culture de la betterave*, Mme Huzard, Paris, 1810.
- Chaptal, *Rapport sur la fabrication du sucre de betterave*, Imprimerie Nationale, Paris, 1812.
- Chaptal, *Chimie appliquée à l'agriculture*, Mme Huzard, Paris, 1823, tome II, p. 382-468.
- Chaptal, *Mes souvenirs sur Napoléon* (publiés par son arrière-petit-fils le vicomte A. Chaptal), E. Plon, Nourrit et Cie, Paris, 1893.
- Deyeux, Du rapport fait à la classe des sciences mathématiques et physiques de l'Institut National par la commission chargée de répéter les expériences de M. Achard sur le sucre de betterave, *Ann. Chim.*, an VII (1798), 35, p. 134-152.
- Dubois J., La sucrerie de Chanteloup, *Bull. Soc. Archéol. Touraine*, 1993, 43, p. 993-1014.
- Fouché J., *Mémoires*, Jean de Bonnot, Paris, 1967, p. 273.
- Hallays A., André R.E., Engerand R., *Chanteloup*, A. Mame et fils, Tours, 1928.
- Mathieu de Dombasle C.J.A., *Faits et observations sur la fabrication du sucre de betteraves*, Mme Huzard, Paris, 1820.
- Margraf (sic), Expériences chimiques faites dans le dessein de tirer un véritable sucre de diverses plantes qui croissent dans nos contrées, dans : *Opuscules chimiques*, Vincent, Paris, 1762, tome I, p. 213-244.
- Peronnet M. (sous la direction de), *Chaptal*, Privat, Toulouse, 1988.
- Pigère J., *La vie et l'œuvre de Chaptal (1756-1832)*, Spès, Paris, 1932.
- Poulot - Moreau M., *La science appliquée : le sucre de betterave*, dans : M. Peronnet (sous la direction de), *Chaptal*, Privat, Toulouse, 1988, p. 219-229.
- Viel C., Les apports de Chaptal, ministre de Napoléon, comte de Chanteloup, dans le domaine agroalimentaire, *Bull. Soc. Archéol. Touraine*, 1993, 43, p. 981-992.
- Viel C., Deux propriétaires terriens éminents : Lavoisier, dans le Blésois et Chaptal, en Touraine, *Mémoires de l'Académie des Sciences, Arts et Belles Lettres de Touraine*, 1995, 8, p. 75-92.

Cet exposé a été présenté au Club d'histoire de la chimie le 27 mars 1995, comme celui de Mme J. Fourrier sur Proust et le sucre de raisin (*L'Actualité Chimique*, juin 1997, p. 31-37).

Spectroscopie infrarouge

Application à la caractérisation des surfaces de matériaux catalytiques divisés

Dans le domaine de la catalyse, la spectroscopie infrarouge (IR) est une méthode qui permet l'étude des propriétés de surface des catalyseurs. L'utilisation d'espèces adsorbées comme sondes spectroscopiques renseigne sur la structure et les propriétés électroniques des sites d'adsorption.

Principe

En général un solide, même divisé, présente des vibrations de réseau (phonons) dans le domaine infrarouge des bas nombres d'onde ($< 1000 \text{ cm}^{-1}$). La surface du matériau, d'intérêt catalytique, est difficilement caractérisable par des vibrations qui lui sont spécifiques, d'où l'utilisation de molécules-sondes pour l'étude de cette surface. Le domaine spectral ainsi expérimenté s'étend classiquement de 4200 cm^{-1} jusqu'au domaine de forte absorption des vibrations du réseau. Si on exclut quelques transitions électroniques (comme dans le cas de cations de terres rares, ou de défauts électroniques créés dans l'activation des catalyseurs), ce domaine spectral correspond essentiellement à celui des vibrations fondamentales des molécules adsorbées. Dans l'interaction espèce adsorbée-surface, la perturbation des vibrations des molécules-sondes judicieusement choisies renseigne sur les propriétés locales de la surface.

Le matériau catalytique divisé, de surface spécifique importante, peut être étudié sous forme de poudre par réflexion diffuse du rayonnement infrarouge ou, plus communément et après compactage de l'échantillon, par transmission de ce rayonnement. L'utilisation de la réflexion diffuse peut s'avérer particulièrement utile quand la texture de l'échantillon provoque une diffusion importante du rayonnement IR.

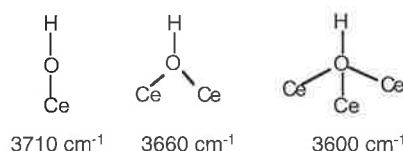
Applications

Morphologie des surfaces cristallines

La surface d'un cristal est modélisable par des clivages suivant les plans du réseau cristallin. Les faces ainsi formellement obtenues peuvent être cependant reconstruites en structures thermodynamiquement plus stables.

Dans le cas des oxydes métalliques ioniques, l'adsorption dissociative de l'eau (ou du méthanol) crée des espèces hydroxy (ou méthoxy) situées dans la sphère de coordination des cations de surface coordinativement insaturés. La

fréquence de la vibration $\nu(\text{O-H})$ de la sonde hydroxy [ou $\nu(\text{O-CH}_3)$ du méthoxy] dépend de la coordinence de cette espèce dans son site d'adsorption. Par exemple, dans le cas de la cérine (CeO_2) on observe les coordinences (1), (2) et (3) :



Pour quelques métaux de transition supportés sur oxydes métalliques, la chimisorption du monoxyde de carbone conduit à l'évaluation d'un coefficient d'absorption apparent pour la vibration $\nu(\text{CO})$ de CO adsorbé sur le métal et à la mesure de la fraction de métal exposé. Dans le cas favorable du palladium (figure 1), le spectre (a) de CO adsorbé sur des cristallites de palladium déposés sur silice rend compte de la présence de faces (100) et (111) par comparaison avec les spectres (b et c) de CO adsorbé sur des monocristaux respectivement.

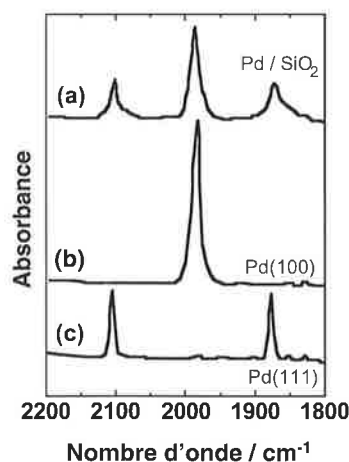


Figure 1 - $P_{\text{CO}} = 10^{-6} \text{ Torr}$, $T = 100 \text{ K}$ - J. Szanyi, X. Xu et D. Goodman, Prepr. - Am. Chem. Soc. Div. Pet. Chem., 1993, 38(4), p. 834-836.

Acido-basicité de Lewis : oxydes métalliques ioniques

Pour les catalyseurs non activés, les insaturations des ions de surface sont généralement compensées par hydroxylation. La déshydroxylation du catalyseur par traitement thermique (activation) génère alors des sites acides et basiques de sur-

face de force variable : cations insaturés, anions O^{2-} , OH résiduels.

L'acidité ou la basicité des sites sont mesurées par l'adsorption de sondes respectivement basiques ou acides. L'interaction de la sonde avec la surface doit être la plus faible possible pour ne pas perturber les propriétés de surface, mais suffisante pour répondre à ces propriétés. Dans la gamme étendue des sondes basiques (donneurs d'électrons) les électrons 5s localisés sur C pour CO confèrent au monoxyde de carbone un caractère faiblement basique tandis que la paire électronique de l'azote confère à la pyridine un caractère fortement basique. Par contre, peu de sondes permettent de cerner la basicité si l'on excepte CO_2 et SO_2 qui, dans le cas des oxydes peu basiques, conduisent à la formation d'espèces carbonates ou sulfates de surface. La structure soit monodentée, bidentée ou pontée des carbonates de surface renseigne sur la géométrie des sites, tandis que leur stabilité thermique est liée à la force basique du site. Dans le cas des oxydes très basiques, la formation de phase carbonate (carbonates de cœur et non de surface) complique l'interprétation des données spectrales.

Acidité de Brønsted : zéolithes acides

L'acidité de Brønsted peut être mise en évidence par protonation, notée PyH^+ , de la pyridine (Py). Cette interaction doit cependant être distinguée de l'interaction, notée PyL , avec des sites acides de Lewis. La figure 2 présente

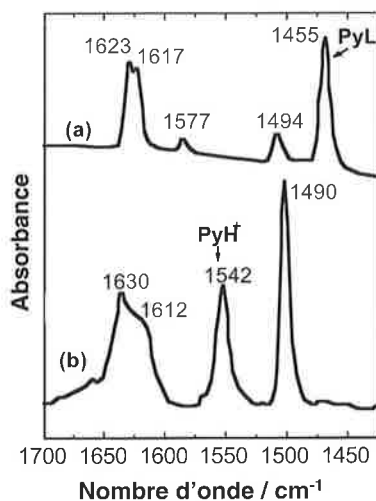


Figure 2.

les spectres de la pyridine adsorbée sur les sites acides de Lewis de l'alumine (a) et sur les sites acides de Brønsted d'une zéolithe HY (b). Les deux vibrations du cycle de la pyridine situées à 1582 et 1440 cm^{-1} sont nettement perturbées par l'acidité des sites. La première est déplacée vers 1620 cm^{-1} (PyL) ou 1612 et 1630 cm^{-1} (PyH^+). Le déplacement de la seconde distingue très nettement les deux acidités : 1455 cm^{-1} (PyL) et 1542 cm^{-1} (PyH^+).

Caractère rédox

Outre son comportement de base de Lewis, la molécule-sonde CO interagit avec les éléments dont la sous-couche électronique d est insaturée. Son orbitale $2\pi^*$ antiliante est acceptrice d'électrons et la vibration $\nu(CO)$ alors observée à des nombres d'onde inférieurs à 2143 cm^{-1} (CO non perturbé), à l'opposé du comportement de Lewis. L'interaction $d-2\pi^*$ renseigne sur l'état électronique de l'élément. On distingue ainsi, par exemple, les oxydations Cu^{2+} , Cu^+ et Cu^0 du cuivre.

La figure 3 présente l'adsorption de CO, à -170 °C, sur un catalyseur $CoMo/Al_2O_3$ sulfuré. L'interaction du type Lewis avec les ions Al^{3+} ou hydroxy du support Al_2O_3 conduit à $\nu(CO)$ supérieur à 2143 cm^{-1} . L'interaction $d-2\pi^*$ avec Mo seul ou Co seul ou Mo promu par Co conduit à $\nu(CO)$ inférieur à 2143 cm^{-1} ; on peut ainsi titrer ces différents sites.

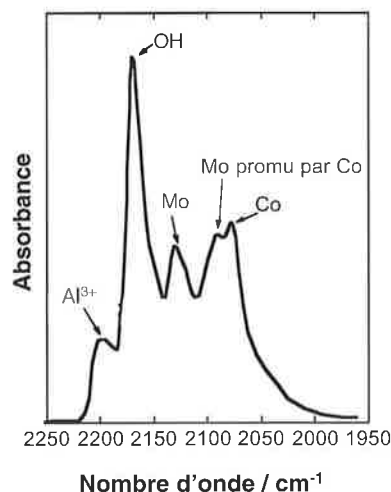


Figure 3.

Cette fiche a été préparée avec le concours de **J. Saussey** et **J.C. Lavalley**.

Pour en savoir plus :

K. Nakamoto, *Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds*, 4^e ed., John Wiley & Sons, 1986.

A.A. Davydov, *Infrared spectroscopy of adsorbed species on the surface of transition metal oxides*, John Wiley & Sons, 1990.



Abonnement à *L'Actualité Chimique* 1997

11 numéros par an

Nom.....Prénom.....

Adresse.....

Code Postal..... Ville..... Pays.....

• **Je désire m'abonner à L'Actualité Chimique pour 1997**

Particuliers/institutions

France.....10 50 F

Étranger.....1 260 F

Étudiants*

France.....420 F

Étranger.....630 F

• **Je désire adhérer à la Société Française de Chimie et recevoir un bulletin d'adhésion**

• **Je désire m'abonner à L'Actualité Chimique pour 1997 en tant que membre de la Société Française de Chimie :**

Personnes physiques

Sociétaire en activité.....525 F

Autres catégories.....265 F

Personnes morales

France.....895 F

Étranger.....1 050 F

Joindre obligatoirement un chèque bancaire ou postal à l'ordre de la SFC ou bon de commande.

Société Française de Chimie, 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris.

Tél. : 01.40.46.71.60. Fax : 01.40.46.71.61.

E-mail : sfc@sfc.fr



UNIVERSITÉ BORDEAUX I - TALENCE

 **CONGRÈS DE LA
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE CHIMIE
SFC 1997** **7-12 SEPTEMBRE 1997**

COMITÉ SCIENTIFIQUE

F. Argoul, L. Bonneviot, P. Braunstein, B. Brunie, J.C. Brunie, F. Cansell, J. Claverie, M. Combarous, P. Coutrot, A. Deffieux, M. Delamar, P. Dixneuf, O. Donard, E.J. Dufourc, J. Dunoguès, O. Dutuit, N. El Murr, J. Etourneau, G. Ferey, M. Fontanille, Y. Garrabos, P. Garrigues, J.P. Genet, R. Guilard, C. Guimon, J. Jousot-Dubien, M. Julia, O. Kahn, P.C. Lacaze, D. Langevin, G. Lartigau, R. Lavery, J. Livage, J.P. Majoral, G. Montel, C. Mordini, R. Naslain, A. Pacault, M. Pereyre, J.C. Rayez, T. Roulet, J. Rouxel, C. Sanchez, J.M. Schmitter, C. Sourisseau, A. Tadjeddine, J.P. Vairon, J. Védrine

COMITÉ D'ORGANISATION

E.J. Dufourc, C. Sourisseau (Présidents)
M. Combarous, F. Hardouin (Présidents d'honneur)
F. Carmona, J.B. Léonetti, J.P. Picard, B. Darriet, H. Frank, R. Lapouyade, S. Moreau, E. Papon, T. Roulet, J.M. Sotiropoulos, A. Guette, F. Langlais, Y. Lepetitcorps

INFORMATIONS : ISC - Organisation de congrès, 166 cours Galliéni, 33400 Talence
tél. : 05 56 96 83 41, fax : 05 56 24 99 48 - email : isc@atinternet.com