



HAL
open science

Apologie de la synthèse

Roald Hoffmann

► **To cite this version:**

Roald Hoffmann. Apologie de la synthèse. *Alliage : Culture - Science - Technique*, 1991, 9, pp.65-75.
hal-03409257

HAL Id: hal-03409257

<https://hal.science/hal-03409257>

Submitted on 5 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

É l o g e d e

LA CHIMIE

La chimie est sans nul doute la Cendrillon des sciences. On reconnaît volontiers son efficacité ménagère, on la répute sorcière à ses heures, mais on ne l'invite guère à sortir de sa cuisine pour se mêler aux brillantes conversations culturelles ou intellectuelles du salon où se pavent mathématiques, physique et biologie. *Alliage* joue ici les bonnes fées.



LA SAGA DES PLASTIQUES

Jean Jacques

LA CHIMIE COMME ROMANESQUE

Pierre Laszlo

DU DÉVOILEMENT AU DESIGN

Jean-Paul Malrieu

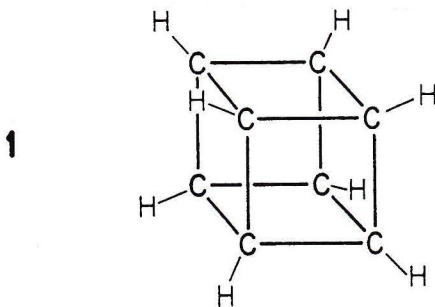
APOLOGIE DE LA SYNTHÈSE

Roald Hoffmann

APOLOGIE DE LA SYNTHÈSE

Roald Hoffmann

La création nous émerveille. Nous admirons d'abord les œuvres de la nature - simples comme la gelée blanche déposée à l'aube sur le rouge de ces érables en fleur, ou complexes et répétées par milliers chaque jour comme la naissance d'un petit d'homme. Puis la création humaine - Mozart et Lorenzo DaPonte, Elly Ameling et un orchestre anglais -, distants de deux cents ans sur l'échelle du temps, collaborant dans une interprétation de «Voi che sapete», si douce et claire qu'elle amène au bord des larmes. Ou David Hockney assemblant quelques 50 images sommairement développées en un photomontage, une sorte de collage, sur lequel la caméra, Hockney, et nous, l'œil, nous nous concentrons sur un détail ici, sautons là, zoomons sur un détail du fond. Et Phil Eaton et Thomas Cole, synthétisant une molécule simple, en forme de cube, le cubane, constituée de huit atomes de carbone portant chacun un d'hydrogène (figure 1)



C'est la fabrication des molécules, la synthèse chimique, dont je veux faire l'éloge ici. La synthèse est une activité remarquable, au cœur de la chimie, qui la rapproche de l'art, et pourtant si logique que certains ont essayé d'enseigner aux ordinateurs à concevoir les stratégies requises pour fabriquer les molécules.

Mais, tout d'abord, explorons la différence entre la Nature de l'Homme, évoquée plus haut dans le contexte de l'art, car la même question se pose pour la chimie. Les hommes et les femmes ne font-ils pas partie de la nature, et leurs activités ne sont-elles pas aussi naturelles que la croissance d'une mauvaise herbe ou un coucher de soleil ? Oui et non. Bien sûr, nous faisons partie du

monde naturel. Nos corps nous le rappellent en permanence. Mais l'art et la science sont clairement le produit d'une interaction, quelquefois d'une collision, entre la nature, d'un côté, et l'esprit humain, ou l'âme, de l'autre. Les créations de Mozart et de Hockney se distinguent facilement d'assemblages naturels de sons ou de couleurs, par le fait d'être des compositions. Nous percevons, chacun à notre façon, imparfaitement, l'ordre subtil des créations de leurs esprits et des œuvres issues de leurs mains.

Certes, la séparation Homme / Nature est riche d'ambiguïtés. A la base, l'esprit est manifestement de nature biologique et les sens que nous utilisons à la fois pour créer et pour percevoir une image, sont hautement naturels. Il se peut que l'attrance de l'esprit pour telle création - Pourquoi l'image de Hockney me touche-t-elle plus que d'autres ? - soit enracinée, au moins en partie, dans la biologie de notre cerveau.

En chimie, la dichotomie naturel / artificiel - montre une histoire curieuse. Les distinctions initiales entre les substances organiques et inorganiques s'estompèrent quand il fut démontré, la première fois par Wöhler en 1828 pour l'urée, que les molécules synthétisées à partir de sources entièrement inorganiques étaient identiques à celles que produisent les organismes vivants. Mais ceci ne résolvait qu'un aspect de la question ; d'autres aspects de la dichotomie persistent. Par définition, la biochimie s'intéresse à la nature et au mécanisme des processus chimiques fondamentaux dans les organismes vivants. Les chimistes parlent de méthodes *biomimétiques*. Lorsqu'on considère la synthèse de produits naturels, c'est-à-dire la fabrication de molécules existant dans la nature, on la distingue de la synthèse de molécules non présentes sur la Terre auparavant (produits artificiels?). Mais le génie génétique rend plus floue la frontière entre le naturel et l'artificiel : des organismes biologiques complets sont utilisés comme des machines dans une usine, pour fabriquer des molécules qu'on aurait pu, sinon, faire synthétiquement.

Mais ceci est une digression ; ni la division entre le corps et l'esprit, ni la distinction entre le naturel et l'artificiel ne seront résolues ici. Les chimistes fabriquent des molécules. Ils font d'autres choses, bien sûr - ils étudient les propriétés de ces molécules ; ils établissent des théories pour comprendre ce qui rend une molécule stable, ce qui leur donne telle forme ou telle couleur ; ils essaient d'expliquer comment les molécules réagissent. Mais au cœur de leur science se trouve la molécule, synthétisée, soit par un processus spontané, soit par un être humain (voyez la dichotomie naturel-artificiel qui resurgit !). Sans molécules, aucune propriété ne peut être étudiée, aucun mécanisme ne peut être élucidé. C'est aussi ce qui fait de la chimie une science centrale par rapport aux autres : ces nouveaux supraconducteurs à haute température, ou ces médicaments actifs contre le virus du SIDA, seront des molécules - quoi d'autre ? Il faut

donc, avant tout, les synthétiser, ou les isoler de la nature si elles y existent, afin d'étudier leur conductivité ou de tester leur activité biologique.

Cette fabrication des molécules place la chimie très près des arts. Nous créons des objets afin de pouvoir - nous-mêmes ou d'autres - les étudier ou apprécier. C'est exactement ce que font les écrivains, les plasticiens et les compositeurs. En cela, les chimistes sont uniques parmi les autres scientifiques¹. Les mathématiciens étudient également les objets de leur propre création, mais ces objets, sans que cela ôte à leur originalité, sont des constructions mentales plutôt que des structures réelles. Certaines branches de l'ingénierie, cependant sont proches de la chimie par ce caractère de synthèse. Ceci est peut-être à l'origine de la parenté que le chimiste-auteur de ce texte ressent pour le constructeur Faussone, le personnage principal du roman de Primo Levi, *La Clé à molette*^{2,3}.

Il n'existe pas une seule mais plusieurs façons de synthétiser des molécules. Elles sont choisies en fonction de besoins scientifiques, de considérations économiques et du poids des traditions. Considérons les différents types.

1- Élémentaire

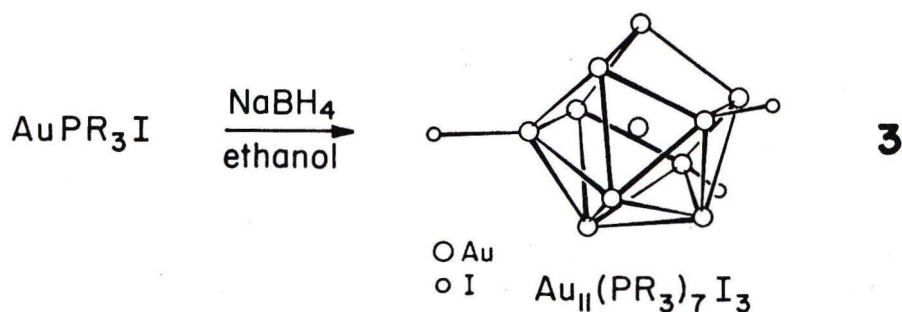
Vous prenez la substance A, soit sous forme d'élément, soit sous forme de composé, vous la mélangez avec la substance B, vous la rudoyez avec de la chaleur, de la lumière, ou une décharge électrique. Une bouffée de fumée pestilentielle, un éclair, une explosion, il en surgit de ravissants cristaux de la substance désirée C. C'est le stéréotype de la synthèse chimique pour bande dessinée. Une telle synthèse élémentaire, n'est pas, en général, considérée par la communauté des chimistes comme une façon élégante de fabriquer des molécules, à moins que la molécule soit intéressante, et qu'elle n'existât pas sur terre auparavant. XeF₄ a été fait de cette façon⁴ (figure 2), sans pyrotechnie, mais par une synthèse élémentaire. Derrière cette création, se trouvait un astucieux raisonnement de Neil Bartlett⁵ qui permit aux fabricants de XeF₄ d'imaginer que le composé pouvait exister. Ce fut le premier composé simple entre un gaz rare et un halogène. L'originalité de la création peut faire taire toute réserve de style sur la manière dont le produit est préparé.



2- En partie par l'étude, en partie par le hasard

C'est ainsi que la majorité des synthèses chimiques ont lieu. On a une vague idée de ce que l'on veut faire : rompre une liaison ici, en former une autre là. On s'est documenté sur des réactions analogues de molécules qui ressemblent vaguement à celles que l'on a en mains, et on essaie donc (ou plus vraisemblablement on demande à un thésard d'essayer) une de ces réactions. Cela peut marcher comme cela peut ne pas marcher - il faut peut-être jongler avec les conditions de réaction, modifier la température ou changer l'ordre dans lequel on ajoute les réactifs, leur donner plus ou moins de temps pour se mélanger. On ne s'avoue donc pas vaincu au premier essai. Puis, à la septième tentative, quelque chose se passe. La plupart du temps, on retrouve une pâte marron et collante au fond du récipient à réaction, mais si on peut séparer le liquide, l'extraire avec un autre solvant, laisser le produit cristalliser, alors il en sort des cristaux translucides couleur lilas. Est-ce le produit désiré ? Eh bien, on a des spectromètres à 100 000 \$ pièce, nos esprits et la littérature pour nous aider à déterminer de façon précise ce qui a été synthétisé. Quelquefois ce n'est pas ce qu'on voulait - quelquefois ça l'est...

Comme exemple d'une telle synthèse, laissez-moi vous présenter une réaction dans laquelle un spectaculaire amas d'or s'est formé. (fig.68)



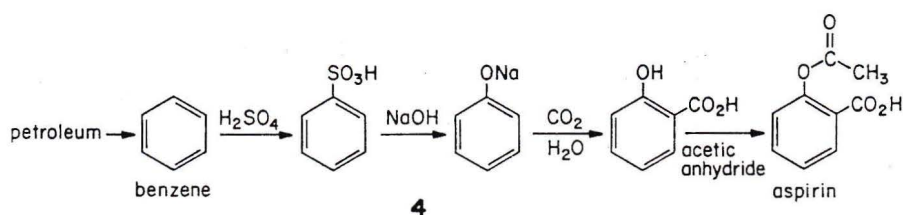
Les chimistes de Milan qui découvrirent cette réaction partirent d'un dérivé iodé de phosphine d'or. Ils le soumirent à des conditions de réaction (NaBH_4 , éthanol) qui dans d'autres cas avaient conduit à de nouvelles liaisons or-or. Mais je crois juste de dire qu'ils n'avaient pas anticipé ce qui arriva ; cependant, et ceci est très important, ils étaient parfaitement formés pour suivre et déterminer exactement quelles molécules s'étaient formées dans leur flacon . En fait, un merveilleux amas, avec un atome d'or au centre de dix autres (icosaèdre moins deux)⁶.

Ce type de synthèse va de la planification complète à la découverte accidentelle. Rappelez-vous que dans une découverte heureuse et inattendue figure interviennent non seulement le hasard, mais aussi l'esprit entraîné. L'intuition

joue un rôle central dans cette sorte de synthèse, de même que l'expérience et la maturité. Les choix doivent être faits parmi des alternatives impondérables, sur la base de connaissances partielles. Ce n'est pas un hasard si la précocité est pratiquement inconnue en chimie comme en littérature. La créativité nécessite de la maturité.

3- Synthèse industrielle

La figure 4 présente la synthèse utilisée dans la chimie pour la préparation de l'aspirine. Le nombre de cachets fabriqués aux Etats-Unis chaque année est comparable au nombre de dollars du Budget de la Défense du pays.



A partir d'une fraction pétrolière, on sépare le benzène et on le fait réagir séquentiellement avec l'acide sulfurique, l'hydroxyde de sodium (soude), la neige carbonique et de l'eau, l'anhydride acétique, pour conduire à l'acide acétylsalicylique qui est l'aspirine.

Que représentent ces petits hexagones? Ce sont des formules structurales, des abréviations chimiques, un peu de la sémiotique chimique. Le benzène C_6H_6 est une molécule dans laquelle tous les atomes de carbone sont disposés en un hexagone parfait avec un atome d'hydrogène lié à chaque carbone. Le chimiste organicien se fatigue de toujours écrire cette brique très ordinaire de la chimie et, à la place, il se contente de dessiner un hexagone. Celui qui est initié au code de la chimie (le rite prend place en deuxième année de l'enseignement de la chimie) sait qu'il faut placer un atome de carbone à chaque sommet d'un tel hexagone, et ajouter autant d'atomes d'hydrogène que nécessaire pour que le carbone atteigne son complément normal de quatre liaisons. Pour le benzène, ceci exige un hydrogène par carbone. De même, le symbole abrégé pour le cubane (figure 1) pourrait être un simple cube.

Il y a quelques années, Punch fit quelques vers pertinents sur la synthèse et ses matières premières chimiques :

There's hardly a thing a man can name
of beauty or use in life's small game,
But you can extract in alembro or jar,

From the physical basis of black coal tar:
 Oil and ointment, and wax and wine,
 And the lovely colours called aniline :
 You can make anything, from salve to star
 (if only you know how), from black coal tar.

La fabrication de l'aspirine, comme la plupart des synthèses industrielles de produits chimiques élaborés, commence à partir d'une fraction de pétrole raffiné. Mais les ressources pétrolières sont limitées ; dans le futur, on peut prévoir des problèmes pour l'industrie chimique. Et un défi : comment fabriquer des produits chimiques à partir de sources de carbone plus abondantes - charbon, gaz naturel, CO₂.

L'un des facteurs importants de n'importe quelle synthèse industrielle est la sécurité. La procédure de fabrication ne doit pas nuire à la santé des travailleurs ; le produit final ne doit pas être dangereux pour les consommateurs. Si la question de la mise sur le marché de l'aspirine se posait aujourd'hui, il n'est pas certain qu'elle pourrait être autorisée à la vente sans ordonnance !

Le principal impératif en synthèse industrielle demeure le prix de revient. Les produits et réactifs de départ doivent être le plus proche possible de la terre, de l'air, du feu et de l'eau (et le feu est de plus en plus cher). Tous les réactifs intervenant dans la synthèse de l'aspirine font partie de la liste du «top-50», du hit-parade de la production chimique en volume de production et en moindre coût. La dépense amène aussi les industriels à optimiser l'efficacité d'une synthèse. Si certaine étape d'une synthèse montre un rendement de 90% (ce qui veut dire que 90% de la quantité théorique possible est obtenue), une amélioration à 95% à l'aide d'un nouveau catalyseur, peut permettre une économie de millions de dollars. Dans le passé ceci a conduit à des procédés d'amélioration tels que «Prenez le premier produit se présentant sur l'étagère et essayez-le». Aujourd'hui, l'industrie de pointe investit dans des études fondamentales sur les mécanismes de réactions, une façon plus rationnelle d'améliorer les procédés.

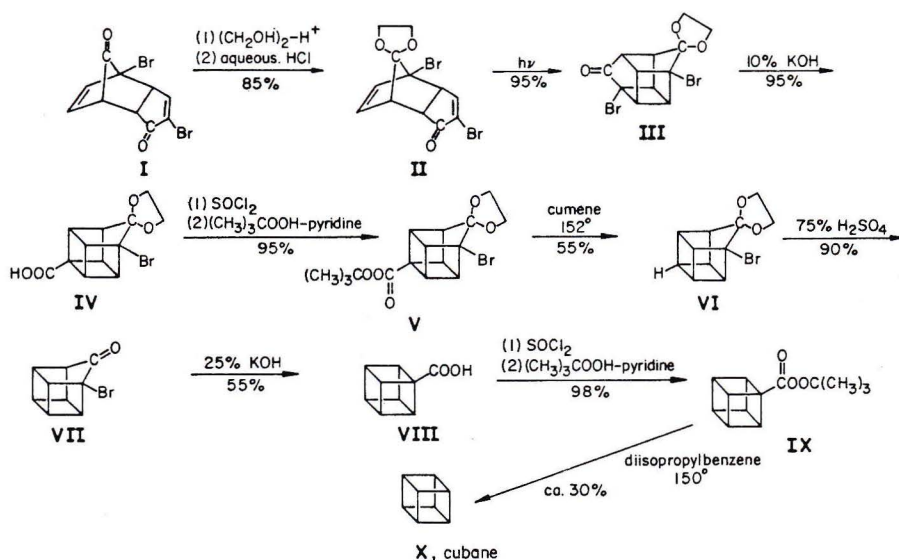
L'effet de la concurrence sur la diminution du prix de revient est une source abondante de créativité en synthèse industrielle. Le chimiste universitaire, si sa synthèse ne marche pas, peut passer au problème suivant qui l'intéresse. Le chimiste industriel n'a pas ce choix. Ainsi, il ou elle doit poursuivre, souvent, jusqu'à des solutions ingénieuses⁷.

4- Synthèse planifiée

En fait, c'est dans la recherche publique que beaucoup des chefs-d'œuvre de la synthèse sont créés. Les contraintes concernant le prix de revient sont moins exigeantes, bien qu'elles existent. L'imagination est libérée. De nombreuses synthèses en résultent. L'une, déjà mentionnée, est celle du cubane. Ce dé de carbones est un produit non naturel ; il a été fabriqué non pas parce qu'il est utile⁸, mais parce qu'il est beau, au sens fort et simple de Pythagore et aussi parce qu'il était là, attendant d'être fabriqué, comme la montagne proverbiale attend d'être gravie.

Plusieurs échouèrent dans sa synthèse, avant que Eaton et Cole n'y parviennent en 1964⁹.

Voici le schéma de leur publication montrant comment ils s'y prirent.



Nous avons dans ce schéma dix molécules avec neuf flèches, ou réactions, entre elles. Au-dessus de chaque flèche se trouve la plus courte description mnémotechnique des conditions de la réaction. Chaque réaction peut comprendre cinq à vingt manipulations physiques distinctes : peser les réactifs, les dissoudre dans un solvant, mélanger, agiter et chauffer, filtrer, sécher, etc. Une

étape peut prendre une heure ou une semaine. Et ce schéma n'inclut pas l'ingénieuse et laborieuse chimie analytique nécessaire pour identifier ces molécules intermédiaires.

A la fin de la synthèse apparaît le cubane. Le symbole que lui attribue le chimiste est un simple polyèdre, le professionnel initié au code sait que chaque sommet représente un CH. La molécule I se trouve au départ de la synthèse. Elle ne paraît pas simple, et l'on pourrait penser qu'au début d'une telle construction devraient se trouver des produits facilement accessibles. En fait le produit de départ I est facile à faire. Le groupe de Chicago l'avait synthétisé plus tôt, en trois étapes, à partir d'une autre molécule qui coûte quelques centimes le gramme.

Au-dessous de chaque flèche est indiqué un pourcentage. C'est le rendement, le pourcentage de produit qui est en fait obtenu par rapport à la quantité possible théoriquement. Si vous partez d'une molécule $C_{10}O_2Br_2H_6$ et fabriquez à partir d'elle $C_{12}O_3Br_2H_{10}$ (I \rightarrow II), vous avez ajouté à I deux carbones, un oxygène et quatre hydrogènes. Chaque atome a une masse définie, les poids relatifs approximatifs étant C12, O 16, Br 80, H1. Si l'on a une certaine quantité de I, disons 318 grammes, ce qui en fait correspond à une «mole», on peut en principe, obtenir à partir de I, 362 grammes de II. Les 44 grammes gagnés représentent le poids relatif de C_2OH_4 qui a été ajouté. Il est impossible d'en obtenir davantage, d'aucune façon.

Nos chimistes ont obtenu 85% du rendement théorique. Pour les réactions suivantes, ils ont eu des rendements situés entre 30 et 98%. Vous devez penser que la raison principale qui les a amenés à écrire ces rendements est de démontrer leur efficacité. En fait, il est facile de calculer combien de wagons du produit de départ I leur auraient été nécessaires pour obtenir un milligramme de cubane, si chaque étape avait été efficace à 10%. Mais ce n'est pas la raison principale pour laquelle les chercheurs ont indiqué le rendement.

Le rendement d'une réaction chimique est un critère esthétique. Pour l'apprécier, imaginons comment nous pourrions n'obtenir qu'un rendement de 10%. Une réaction est une séquence de manipulations physiques effectuées par un être humain faillible utilisant des instruments imparfaits. Une façon d'obtenir un rendement de 10% est de renverser 90% de la solution au cours du transvasement d'un flacon à travers un entonnoir filtrant. Le manque de soins n'impressionne personne, pas plus en science que dans les arts.

Supposons que chaque transvasement soit méticuleusement effectué. La dextérité manuelle n'est plus en cause. Pourtant le rendement ne s'élève qu'à 10%. Maintenant ce ne sont plus les mains humaines qui sont fautives, mais l'esprit. La nature n'a pas prêté attention à notre plan, mais a décidé de faire

quelque chose d'autre avec 90% de notre produit. Ceci montre que l'esprit ne contrôle pas la matière, et que personne ne sera admiratif devant un tel plan : il existe peut-être une meilleure façon de procéder lors de cette étape de la réaction. Une séquence de réactions à haut rendement, telles que celles que contient la synthèse de cubane, est un critère d'élégance.

Il y a beaucoup de logique dans une stratégie de synthèse. Le plan d'une synthèse à plusieurs étapes ressemble à la résolution d'un problème d'échecs. A la fin, le cubane représente le coup décisif d'échec et mat. Entretemps, les coups, avec les règles pour les jouer. Les règles de la synthèse sont beaucoup plus intéressantes et libres que celles du jeu d'échecs. Le problème du chimiste de synthèse est d'imaginer une situation sur l'échiquier, dix coups avant le mat, qui est une apparence des plus ordinaires. Mais à partir de cette position, un joueur (ou une équipe de chimistes), par une habile succession de coups, obtient le mat quelques soient les réponses de l'adversaire récalcitrant le plus formidable de tous, la Nature.

Le contenu logique d'une synthèse a conduit certains à écrire des programmes d'ordinateur pour simuler l'esprit d'un chimiste de synthèse, et pour suggérer de nouvelles synthèses. La création de tels programmes est un défi important pour les chercheurs en intelligence artificielle et en systèmes experts aussi bien que pour les chimistes. La programmation est une activité éducative d'une certaine valeur ; les chimistes qui ont travaillé sur ces programmes, en analysant leurs propres modes de pensée, ont beaucoup appris sur leur propre science. L'utilisation de ces programmes est maintenant courante dans certains laboratoires industriels. Ils peuvent aider en synthèse de routine.

Ces programmes de synthèse sont-ils capables de suggérer des synthèses intéressantes, du genre usuellement publié dans un bon journal de chimie ? Je pense que c'est une question ouverte. Les publications des chercheurs en synthèse assistée par ordinateur illustrent la capacité de leurs programmes en démontrant qu'ils suggèrent pour des objectifs difficiles, des voies identiques aux chemins conçus par d'autres bons chimistes (dépourvus d'ordinateurs). Mais j'attends encore le papier qui commencera ainsi : «Un nouvel agent antiviral, Bussacomycin-F17, isolé à partir des sécrétions de la levure *Castela manuelensis*, présente un grand intérêt. Nous avons entrepris la synthèse totale de cette molécule à 15 centres asymétriques, mais sans succès. Nous avons alors recouru au Magnasyn-3 ; il a suggéré la synthèse présentée en figure 1, qui en fin de compte a réussi...»

La psychologie d'un être humain s'accommode mal du fait qu'il puisse être remplacé par un programme d'ordinateur, même s'il admet que d'autres peuvent l'être...

Une synthèse chimique est de façon évidente un processus de création. Ainsi y voit-on des considérations architecturales, et l'esthétique de l'architecture y figure de façon prononcée. Notez, par exemple, que les intermédiaires dans la synthèse du cubane sont plus compliqués que le réactif de départ ou le produit. Pourquoi en va-t-il ainsi? Eh bien, un échafaudage doit être construit pour maintenir en place les morceaux de la structure tandis que les autres parties sont assemblées. Un détail spécifique éclairera mieux ce point. Dans I, il y a deux CO, ou groupes cétones. La réaction I \rightarrow II transforme un de ces groupes (celui du «haut») en un cycle à cinq membres, mais ne touche pas à l'autre. Ensuite les chimistes travaillent sur cet autre, le transforment de CO en COOH (III \rightarrow IV), de $\text{COOH}_n(\text{CH}_3)_3\text{COOCO}$ (IV \rightarrow V), puis en H (V \rightarrow VI). Lors de VI \rightarrow VII, ils dégarnissent le second groupe CO et ensuite procèdent avec lui comme ils l'avaient fait avec le précédent (VII \rightarrow VIII \rightarrow IX \rightarrow X). Quelle perte d'efforts, pourquoi ne pas faire les deux à la fois? Ce que vous voyez ici est l'idée simple et fondamentale de "groupe protecteur": envelopper ou masquer une partie de molécule pour transformer une autre partie. Ensuite, on enlève le groupe protecteur. Quand le cubane a été fabriqué pour la première fois, Eaton et Cole ont eu peur que ce squelette moléculaire ne soit instable. Aussi procédèrent-ils par petites étapes prudentes en utilisant cette stratégie de protection. Ils n'avaient pas besoin de s'inquiéter. Nous savons aujourd'hui qu'en fait les deux CO ou groupes cétones peuvent être convertis en COOH en une seule étape¹⁰. Que ceci n'ait pas été tenté la première fois où la molécule a été faite, ne dévalue en rien la réalisation. Ceci met en évidence l'"historicité" de cette activité humaine, à l'égal de toutes les autres: quelque chose a été accompli, peut-être pas aussi bien que cela pourrait être fait aujourd'hui, en étapes hésitantes, mais malgré tout créé pour la première fois par l'intelligence et les mains de l'homme.

La synthèse est un processus de construction, mais une merveilleuse sorte de construction, où la main n'intervient pas! Il ne s'agit pas de l'assemblage, à l'aide de clous, d'une caisse en bois découpée ni même d'une villa palladienne. Dans le flacon de réaction, il n'y a pas une seule molécule, mais 10^{20} . Elles sont minuscules. Elles rebondissent toutes chaotiquement, chacune à sa guise. Pourtant, en moyenne, elles sont contraintes à faire ce que nous désirons, dirigées uniquement par des conditions macroscopiques externes que nous imposons au flacon, et par les puissantes lois de la thermodynamique. Nous créons, sur ordre, un ordre local au prix d'une augmentation de désordre dans le milieu.

La synthèse chimique ne se contente pas de partager quelques uns des critères de l'art. Je pense qu'elle *est* art. En même temps, elle est logique. Pour citer un maître moderne, E.J.Corey¹¹:

Le chimiste de synthèse est plus qu'un logicien ou un stratège ; il est un explorateur fortement motivé pour spéculer, imaginer et même créer. Ces éléments combinés apportent la touche d'art qui peut difficilement être incluse dans un exposé des principes de base de la synthèse, mais ils sont très réels et extrêmement importants...

On peut avancer l'idée que de nombreuses synthèses parmi les plus distinguées ont comporté un équilibre entre deux philosophies de recherches différentes, l'une englobant l'idéal d'une analyse déductive basée sur une méthodologie connue et une théorie courante, l'autre mettant l'accent sur l'innovation et même la spéculation. On peut comprendre que le charme et l'attrait d'un problème de synthèse atteignent un tel niveau hors de proportion avec toute considération pratique s'il vient à présenter un clair défi évident à la créativité, l'originalité et l'imagination de l'expert en synthèse.

Traduction de Nancy Daucy

1. Cette idée a été exprimée par Marcellin Berthelot, *Chimie Organique Fondée sur la Synthèse*, Tome 2, Paris, Mallet-Bachelier, 1860. Je suis redevable à Jean-Marie Lehn de cette référence.
2. Primo Levi, *La clé à molette*, Julliard, 1980; publiée originellement sous le titre *La Chiave a Stella*, Einaudi, 1978. (Voir *Alliage* n° 5, pp. 45 et 94, 1990)
3. Le rôle particulier de la chimie, ses contrastes avec certaines parties de la physique et ses ressemblances avec l'art et la technique ont été traités dans un récent article de J.-P. Malrieu : "Du dévoilement au design", *L'Actualité Chimique*, n°3, IX (1987). Pour caractériser la chimie, il a fabriqué le terme approprié de "technopoïèse".
4. H. H. Claassen, H. Selig, H.G. Malm. *J. Amer. Chem. Soc.* 84, 3593 (1964).
5. N. D. Bartlett, *Proc. Chem. Soc.* 218 (1962).
6. L. Malatesta, L. Naldini, G. Simonetta and F. Cariati, *Coord. Chem. Revs.* 1, 255 (1966), V. G. Albano, P. L. Bellon, M. Manassero and M. Sansoni, *Chem. Comm.*, 1210 (1970); F. Cariati and L. Naldini, *Inorg. Chim. Acta*, 5, 172 (1971). La structure cristalline décisive qui révéla l'amas Au₁₁ fût celle d'un dérivé SCN : M. McPartlin, R. Mason and L. Malatesta, *Chem. Comm.*, 334 (1969).
7. Pour des observations plus fines sur le contraste de la chimie dans l'industrie et dans les universités voir G. S. Hammond; *Chemtech*, 140 (1987).
8. Vingt ans après cette synthèse, certains dérivés du cubane présentent quelques intérêts comme produits pharmaceutiques, explosifs et combustibles. Une production pilote se poursuit avec des quantités de l'ordre du kilogramme.
9. P. E. Eaton and T. W. Cole, Jr., *J. Amer. Chem. Soc.* 86, 3157 (1964).
10. P. E. Eaton, communication privée.
11. E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* 14,30 (1967).