aux frontières de la chimie : chercher, lutter, trouver et ne rien céder (1/2)

publié le 15.09.26 |par philippe compain

dans cet article en deux volets, philippe compain élabore une réflexion sur la position du chercheur face à l'immensité de ce qu'il ne connaît pas. donnant en particulier des exemples en synthèse organique, il nous laisse à voir combien le savoir et l'intelligence, bien qu'absolument nécessaires, ne sont pas suffisants dans un processus de recherche. le sens stratégique et la ténacité sont aussi indispensables à la réalisation de grandes découvertes.

1. introduction

« *chercher, lutter, trouver et ne rien céder* »[1] ? la recherche aux frontières de la chimie serait donc un combat ? la dynamique de production des savoirs reste un processus mystérieux pour les non-scientifiques. de la science, il n'est aperçu bien souvent que la façade lisse et bien ordonnée des manuels scolaires, rigoureuse et méthodique. françois jacob la nomme *science de jour* dont la *« majestueuse ordonnance » suscite une admiration équivalente à « celle d'un tableau de vinci ou d'une fugue de bach »* [1]. les avancées scientifiques y apparaissent comme découlant d'un enchaînement logique de raisonnements et de résultats sans ambiguïté, « *un peu comme si l'on écrivait l'histoire d'une guerre d'après les seuls communiqués d'état-major* [1] ». mais avant cela, il y a la *science de nuit*, la science en train de se faire, qui doute et marche à tâtons dans l'obscurité, et ne sait pas encore si elle passera « *un jour au stade de science de jour* » [1]. activité d'explorateurs et de pionniers, la recherche fondamentale s'engage souvent à l'aveugle dans des voies sans issue. comme pour la conquête d'un nouveau sommet, la première tentative est rarement la bonne. une nouvelle expérience ne marche jamais du premier coup, ni même du deuxième, et seulement, peut-être, un dixième essai conduira à une piste. alors, oui, la recherche fondamentale est un sport de combat. un combat contre l'inconnu, aux limites de nos connaissances actuelles. un combat pour imposer des idées neuves et être le premier dans la course à la découverte. une lutte constante, mais choisie par passion de l'aventure, mêlant audace, danger et art de la stratégie.



figure 1 - le chercheur face à l'immensité de l'espace chimique

auteur(s)/autrice(s) : science photo library / gary waters / ikon images source : science photo library

2. origines



figure 2 - portrait de jöns jacob berzelius (1779-1848), chimiste suédois

auteur(s)/autrice(s) : science photo library / royal institution of great britain source : science photo library

dans son *traité de chimie animale* publié en 1806 [2], le chimiste suédois jöns jacob berzelius introduit le terme « chimie organique » (*organisk kemi*), discipline définie comme « *la partie de la physiologie qui décrit la composition des corps vivants ainsi que les processus chimiques qui s'y déroulent* ». dès l'origine, on voit donc que cette notion est fortement associée au vivant, par opposition à la chimie minérale associée à la matière inerte (chimie *in*organique). ainsi dans les traités de chimie du début du xix^{e} siècle, tel celui de justus von liebig, il est indiqué que « *la chimie organique traite des matières qui se produisent dans les organes par l'action de la force vitale* » [3]. cette force vitale est définie ci-après par berzelius [4].

> ***[cette force vitale est] « une force particulière qui réside dans la nature vivante et l'emporte sur les forces unissant les éléments de la matière inorganique […]. cette force nouvelle détermine exclusivement les produits chimiques que l'on observe dans les êtres vivants*. »**
>
> **— berzelius**

ces molécules organiques, d'une complexité plus grande que les molécules minérales, et qui semblent échapper aux règles physico-chimiques classiques, nécessiteraient donc l'intervention d'une force vitale pour pouvoir être générées. la conclusion s'impose d'elle-même pour les chimistes de l'époque : synthétiser des molécules du vivant *in vitro* à partir de molécules inorganiques est impossible.



figure 3 - portrait de friedrich wohler (1800-1882), chimiste allemand

auteur(s)/autrice(s) : science photo library source : [science photo library]

c'est pourtant ce que fait en 1828 friedrich wöhler, un jeune chimiste allemand de 28 ans. il ne le fait pas pour pourfendre un dogme mais parce qu'il a besoin de préparer du cyanate d'ammonium dans le cadre de ses recherches sur une des grandes questions de l'époque en chimie organique : comment deux isomères de même formule brute (chno), l'acide cyanique et l'acide fulminique, peuvent-ils avoir un comportement aussi différent (figure 4a) [5,6]. le premier est inerte, tandis que le second explose sous l'effet d'un choc ou de la chaleur et lance littéralement la foudre comme le suggère son nom (du latin *fulminans*). en combinant du cyanate d'argent et du chlorure d'ammonium, wöhler synthétise dans un premier temps le cyanate d'ammonium attendu, mais en prolongeant le temps de chauffage, c'est de l'urée qui est finalement obtenue (figure 4b). il publie son travail dans *annalen der physik* où toute l'importance de sa découverte est indiquée dès le titre : « *de la formation artificielle de l'urée* » (*über künstliche bildung des harnstoffs*) [7]. entre temps il a écrit à son maître berzelius. l'euphorie du jeune chimiste allemand transparaît dans chacune des phrases de sa lettre. le langage y est relâché et l'humour plus que trivial : « *je ne peux, pour ainsi dire, retenir une envie chimique pressante (chemisches wasser nicht halten) et je dois vous dire que je peux faire de l'urée sans avoir besoin de reins ou même d'un animal, qu'il soit humain ou*

canin […] l'urée-pisse (pisse-harnstoff), que j'avais produite moi-même et l'urée-cyanate [ont] exactement la même composition » [5]. l'enthousiasme de wöhler est grand car il pressent sans doute que la réponse à la question posée à son maître berzelius – « *cette préparation artificielle de l'urée peut-elle être considérée comme un exemple de formation de substance organique à partir de composés inorganiques ?* » – sera positive. ce sont donc les débuts « officiels » de la chimie organique moderne. il est possible de faire des molécules du vivant hors du vivant sans besoin d'une quelconque force vitale. c'est une avancée majeure. mais que dire des paroles de wöhler, après presque une décennie d'exploration de cette nouvelle discipline, lorsqu'il affirme en 1835 : « *la chimie organique pourrait bien rendre fou n'importe qui. elle m'apparait comme une forêt vierge dans laquelle on n'ose se risquer* » [8] ? le temps de l'euphorie est terminé. à travers les mots du chimiste allemand, on devine un combat, un combat difficile contre l'inconnu, et contre cette forêt vierge qu'il faut explorer malgré ses dangers.

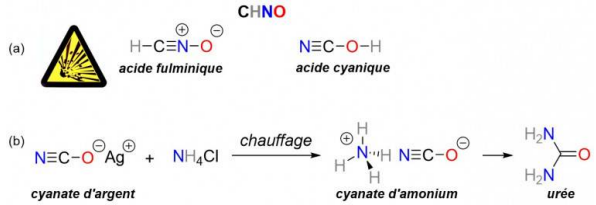


figure 4 - naissance officielle de la chimie organique moderne : (a) deux acides isomères aux propriétés différentes ; (b) synthèse artificielle de l'urée par f. wöhler en 1828.

auteur(s)/autrice(s) : philippe compain licence : cc-by-nc-nd

3. une forêt vierge dans laquelle on n'ose se risquer ?

en quelques mots, la chimie organique pourrait être décrite comme un jeu de lego dont les briques sont des atomes. l'atome de carbone y tient le rôle central. grâce à ce jeu de lego et ses règles d'assemblage très simples – l'atome de carbone forme toujours quatre liaisons, l'atome d'azote trois, l'atome d'oxygène deux et l'atome d'hydrogène une seule –, il est possible de construire des molécules, c'est-à-dire des objets tridimensionnels de taille nanométrique. ainsi, les différentes combinaisons de trois atomes de carbone, six atomes d'hydrogène et un seul atome d'oxygène, conduisent à dix structures moléculaires distinctes – cycliques ou acycliques, saturées ou insaturées – possédant la même formule brute (c_3h_6o) (figure 5). un des aspects les plus fascinants de la chimie organique est qu'à partir d'une poignée d'atomes différents et de règles d'assemblage très simples, des milliards de milliards de molécules différentes pourraient théoriquement être construites. pour être plus précis, il a été estimé que ce jeu de lego possède plus de 10^{62} combinaisons moléculaires possibles en se limitant uniquement aux « petites » molécules organiques, par opposition aux macromolécules telles que les protéines ou les polymères synthétiques (figure 5) [9]. le nombre de molécules référencées dans les *chemical abtracts* qui ont été découvertes ou synthétisées à ce jour, est proche de 300 millions (3×10^8). le territoire chimique connu ne serait donc réduit qu'à quelques nanomètres carrés à l'échelle de la terre dont la surface est de 5×10^{20} mm^2 ! on comprend mieux maintenant le vertige de f. wöhler devant cette *terra incognita* chimique, aussi grande qu'une moitié d'infini, dont il pressentait l'immense complexité [10].

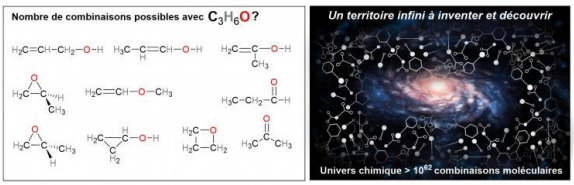


figure 5 - lego moléculaire et chimiodiversité

auteur(s)/autrice(s) : philippe compain licence : cc-by-nc-nd

4. jouer sa peau

la chimie organique est donc bien une aventure et, par définition, il n'est pas d'aventures sans le risque – même symbolique – « de jouer sa peau ». une molécule n'est pas seulement définie par sa structure, elle l'est aussi par ses propriétés. l'exploration de l'univers chimique (*chemical space* [11]) peut conduire à l'identification d'un nouveau médicament mais aussi à une molécule explosive ou extrêmement toxique. les pionniers de la chimie moderne au xix^{e} siècle pratiquaient avec ferveur cette discipline. portés par la volonté de comprendre et domestiquer la matière, ils n'hésitaient pas à s'exposer, conscients des risques de toute science expérimentale. la liste est longue des chimistes ayant été grièvement blessés par une explosion.



figure 6 - portrait de pierre louis dulong (1785-1838), chimiste français

licence : domaine public source : wikipédia

c'est le cas de pierre louis dulong qui, en 1811, découvre le chlorure d'azote (ncl_3), l'explosif le plus puissant jamais observé alors. il y perd un œil et deux doigts. mais pierre louis dulong qui, selon son collègue jules jamin « travaillait avec une puissance de volonté que rien n'arrêtait » et « un courage qu'aucun danger ne faisait reculer » [12], persiste néanmoins dans ses recherches, en bon soldat de la chimie. ses travaux sur cette molécule d'un grand intérêt pratique et

théorique suscitent l'attention de sir humphrey davy qui reproduit la synthèse de dulong avec les mêmes mésaventures. blessé à la cornée et privé temporairement de la vue, il demande à son jeune assistant, un certain michael faraday, de poursuivre ses expériences. malgré de nombreuses précautions, le jeune chimiste anglais échappe à quatre explosions. il écrira plus tard : « *la plus terrible est survenue lorsque je tenais, entre le pouce et l'index, un petit tube à essai contenant sept grains de trichlorure d'azote. l'explosion se produisit soudainement […] mes doigts furent tellement brûlés que je ne peux toujours pas les utiliser comme avant* » [13]. aujourd'hui, malgré toutes les précautions – manipulation sous hotte, port de blouse et de lunettes de sécurité –, le risque ne peut jamais être éliminé et l'erreur de manipulation reste toujours possible.

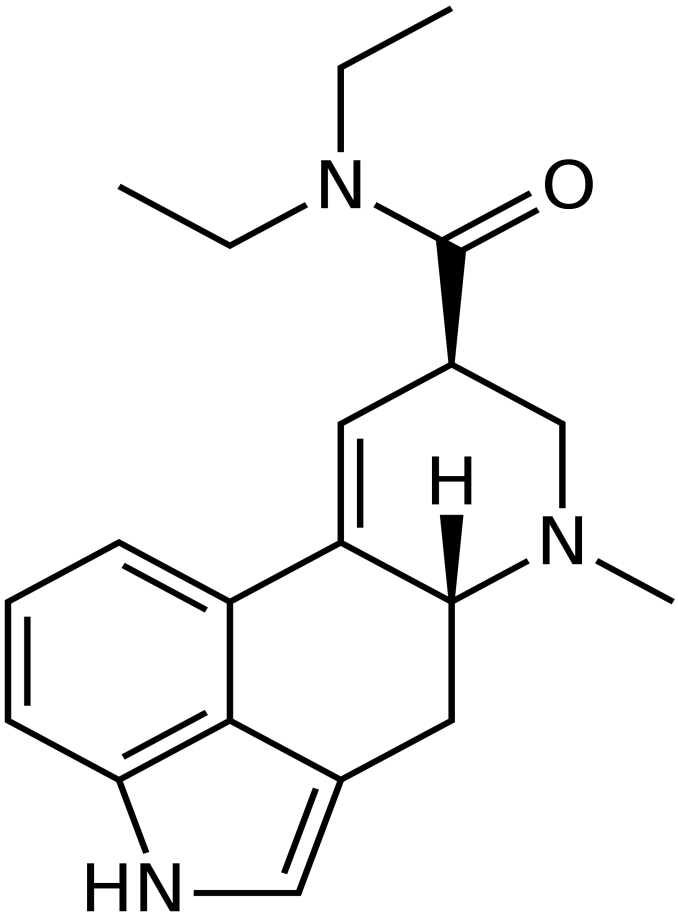


figure 7 - formule topologique du diéthylamide de l'acide lysergique, connu sous l'abréviation lsd

licence : domaine public source : wikipédia

dans l'immense *terra incognita* chimique, vous pouvez aussi rencontrer un jour l'un des plus puissants hallucinogènes jamais découverts. c'est ce qui arriva à albert hofmann en 1943 lorsqu'il travaillait chez sandoz à bâle sur le développement de nouveaux stimulants du système respiratoire à partir de dérivés de l'acide lysergique. contaminé par accident, sans doute en s'étant frotté les yeux, il éprouve pendant quelques heures une expérience profondément altérée de la réalité, où, de façon incroyable, les sons semblent se muer en sensations visuelles [14,15]. curieux de comprendre les causes de cette expérience inédite, il s'administre quelques jours plus tard volontairement une dose de la molécule qui deviendra plus tard célèbre sous le nom de lsd (de l'allemand *lysergsäurediethylamid*, figure 7). cette exposition contrôlée a pour but de mieux analyser les sensations ressenties. albert hofmann choisit alors de prendre une dose de 250 µg qu'il pense être très faible, mais suffisante pour obtenir un effet psychotrope [15]. il ne sait pas encore que, au regard de la puissance du lsd, cette dose est en réalité extrêmement forte. assailli par diverses visions kaléidoscopiques colorées, il

décide néanmoins de rentrer à vélo chez lui pour se reposer. le 19 avril 1943[2] est ainsi connu auprès des adeptes de substances hallucinogènes sous le nom de « bicycle day » qui célèbre le premier trip « officiel » au lsd. albert hofmann fait l'expérience de sensations beaucoup plus intenses que lors de sa première rencontre avec le lsd, allant jusqu'à la paralysie. pris de panique à l'idée de mourir empoisonné, il absorbe plusieurs litres de lait, se raccrochant à la croyance populaire de son prétendu effet antipoison. son médecin est finalement appelé à la rescousse. un examen complet révèle qu'en dehors de pupilles très dilatées, tout semble normal sur le plan physiologique. albert hofmann résumera sobrement cette mésaventure par une belle formule : « le lsd est venu à moi ».



figure 8 - portrait de youyou tu, chercheuse en pharmacie chinoise, née en 1930, lauréate du prix nobel de médecine en 2015

auteur(s)/autrice(s) : bengt nyman licence : cc-by source : wikipédia

parfois, ce sont de futurs médicaments qui viennent aux chimistes. ce fut le cas pour youyou tu. en 1967, elle se voit confier la lourde responsabilité d'un projet top secret, le projet 523, qui a pour but de développer un anti-paludique [16]. le sujet est d'importance pour le parti communiste chinois qui veut venir en aide aux combattants nord-vietnamiens qui luttent contre l'armée américaine mais aussi face à un ennemi presque aussi mortel : le parasite du paludisme. en pleine révolution culturelle chinoise, la pression est maximale sur les épaules de youyou tu pour qui l'échec n'est pas une option : « *en tant que jeune scientifique, j'ai été à la fois submergée et motivée par cette confiance et cette responsabilité. j'ai également ressenti une énorme pression en raison de la forte exposition, de l'importance, des défis et du calendrier serré de cette mission […]. [ce] travail étant la priorité absolue, j'étais tout à fait prête à sacrifier ma vie personnelle* » [17]. et c'est ce qu'elle fit en quittant les siens pour l'ile d'hainan, à l'extrême sud de la chine. quand elle retrouvera ses très jeunes enfants après trois années, ils ne la reconnaitront pas. formée à la

médecine traditionnelle chinoise, youyou tu collecte plus de deux milles prescriptions dans des traités médicaux datant parfois du iv^{e} siècle. après une évaluation systématique, les premiers résultats encourageants sont obtenus avec des extraits de l'herbe qinghao (*artemisia annua*). ces résultats sont malheureusement non reproductibles car la méthode d'extraction à chaud du principe actif conduit à sa dégradation partielle. enfin après un combat acharné, travaillant « de très longues heures chaque jour, y compris les week-ends », une méthode d'extraction à froid est mise au point et la structure du principe actif, l'artémisinine, est identifiée (figure 9).

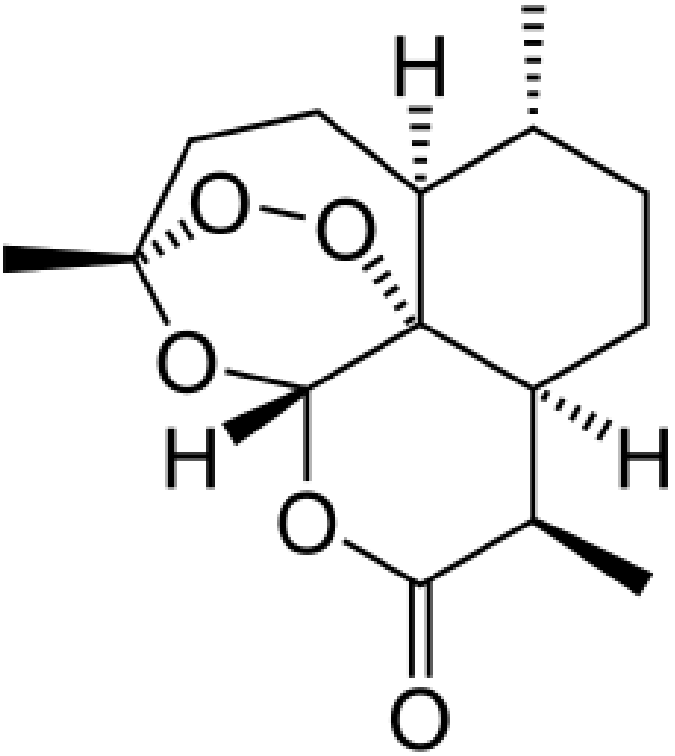


figure 9 - formule topologique de l'artémisinine

licence : domaine public source : wikipédia

ce sesquiterpène polycyclique possède une architecture très originale comprenant un pont endopéroxydé qui, en générant des radicaux libres, est capable d'endommager les parasites du paludisme dans les globules rouges[3]. pour convaincre sa hiérarchie de lancer les premiers tests cliniques au plus vite, youyou tu n'hésite pas à tester la molécule sur elle-même. comme elle le dira plus tard, au moment des honneurs et du prix nobel de physiologie ou médecine reçu en 2015 à l'âge de 85 ans, « *comme cheffe de ce groupe de recherche, j'en avais la responsabilité* » [18]. en première ligne aussi, le véritable leadership se montre avant tout par l'exemple. à saint-cyr, le texte *être chef* du capitaine michel menu, grand résistant, a inspiré des générations d'élèves-officiers dans l'art du commandement : « *si tu ralentis, ils s'arrêtent. si tu faiblis, ils flanchent, […] mais si tu marches devant, ils te dépasseront* ».

5. le ridicule en embuscade

jouer sa peau, c'est prendre parfois des risques physiques comme nous venons de le voir. c'est aussi risquer de perdre ce qu'un chercheur possède de plus précieux : sa crédibilité scientifique, cette réputation qu'il a patiemment construite année après

année. avancer à tâtons dans l'inconnu est parfois synonyme d'une peur diffuse chez le chercheur : peur de se tromper lourdement et d'être ridicule sous les yeux de ses collègues. sans parler du regard amusé des générations futures, pour lesquelles ils apparaîtront comme ces joueurs aux yeux bandés dans le jeu de la *piñata*, cherchant à frapper désespérément une cible que tout le monde voit. nous pouvons ainsi observer, rétrospectivement, dans le confort de nos connaissances actuelles, les plus grands esprits scientifiques faire des hypothèses absurdes parce qu'un élément clé du problème leur était inconnu à l'époque. en février 1953, l'immense linus pauling, qui n'est pas encore double prix nobel – de chimie et de la paix –, publie dans le prestigieux journal *pnas* une structure complètement fausse de l'adn et qui semble parfaitement ridicule aujourd'hui. dans l'arrangement proposé, les quatre bases sont à l'extérieur d'une triple hélice [19]. ses concurrents, jim watson et francis crick sont soulagés. celui qui constituait leur plus grande menace s'est trompé. ils seront bien les premiers à publier la structure correcte de l'adn dans *nature* (figure 10).



figure 10 - watson et crick posant avec leur modèle moléculaire géant de l'adn

auteur(s)/autrice(s) : science photo library / photograph by a. barrington brown, copyright gonville and caius college, cambridge source : science photo library

l'euphorie est grande chez les deux jeunes scientifiques. jim watson écrira dans son livre *la double hélice* que francis crick racontait partout qu'à eux deux, ils venaient de « découvrir le secret de la vie » [20]. la découverte de la structure en double hélice de l'adn avec un appariement spécifique de deux brins complémentaires laissait présager en effet des conséquences majeures sur son rôle comme support de l'information génétique. malgré cet apparent succès, la peur du ridicule plane encore au-dessus de la tête du jeune watson. lors de la rédaction du fameux article publié dans *nature* le 25 avril 1953 [21], celui-ci ne veut pas que les conséquences de l'arrangement en double brin soient évoquées, car il continue à douter de la structure de l'adn. watson redoute la plus grande honte si le modèle proposé s'avérait finalement faux [22]. « du sublime au ridicule, il n'y a qu'un pas » devait être alors sa pensée, en empruntant les mots que prononça napoléon lors de son retour vers la france pendant la pitoyable retraite de russie. mais crick insiste car ce serait aussi un terrible écueil que d'autres tirent à leur place les immenses conséquences de leur découverte. le compromis est trouvé avec une dernière phrase de conclusion qui semble aujourd'hui un peu timorée au regard de l'ampleur de cette découverte [21] :

> *« il n’a pas échappé à notre attention que l’appariement spécifique des bases que nous avons proposé suggère immédiatement un mécanisme possible de réplication pour le matériel génétique. »*
>
> **— j.d. watson et f. crick**

6. références

[1] f. jacob, *la statue intérieure,* odile jacob, 1987.

[2] j. j. berzelius, *föreläsningar i djurkemien.* t. i-ii, carl delén, 1806.

[3] j. liebig, *traité de chimie organique.* t. i, fortin, masson, 1840.

[4] j. jacques, le vitalisme et la chimie organique pendant la première moitié du xixème siècle*. revue d'histoire des sciences et de leurs applications*, tome 3, n°1, 1950. pp. 32-66.

[5] c. wentrup, origins of organic chemistry and organic synthesis. *eur. j. org. chem.* 2022, e202101492.

[6] s. tomic, les origines de la chimie organique au-delà du mythe fondateur. *c. r. chimie* 2012, *15*, 553-568.

[7] f. wöhler, über künstliche bildung des harnstoffs*. ann. phys.* 1828, *12,* 253-256.

[8] cité par m. tubiana dans *les chemins d’esculape, histoire de la pensée médicale*, flammarion, 1995.

[9] (a) a. w. czarnik, combinatorial organic synthesis using parke-davis's diversomer method. *acc. chem. res.* 1996, *29*, 114-122. (b) w. p. walters, virtual chemical libraries. *j. med. chem.* 2019, *62*, 1116-1124. (c) d. r. spring, diversity-oriented synthesis; a challenge for synthetic chemists. *org. biomol. chem.* 2003, *1*, 3867-3870.

[10] p. compain, le pari de la simplexité : le simple et le complexe en synthèse organique, *l’act. chim.*, avril-mai 2003, 129-134.

[11] (a) j.-l. reymond, m. awale. exploring chemical space for drug discovery using the chemical universe database. *acs chemical neuroscience* 2012, *3*, 649-657. (b) r. s. bohacek, c. mcmartin, w. c. guida, the art and practice of structure-based drug design: a molecular modeling perspective. *med. res. rev.*, 1996, *16*, 3-50.

[12] r. piazza, the strange case of dr. petit and mr. dulong. *arxiv,* 2018*,* 1807.02270v1.

[13] j. m. thomas, *michael faraday and the royal institution: the genius of man and place* , taylor & francis group, 1991.

[14] a. hofmann, *lsd, mon enfant terrible*, l'esprit frappeur, 2003.

[15] d. e. nichols, dark classics in chemical neuroscience: lysergic acid diethylamide

(lsd). *acs chemical neuroscience* 2018, *9*, 2331-2343.

[16] d. mazier, m. thellier, youyou tu, from mao zedong to the nobel prize. *med. sci.* 2016, *32,* 106-109.

[17] tu youyou – biographical. nobelprize.org. nobel prize outreach 2025. 04/12/2025. .

[18] h. merle-béral, *17 femmes prix nobel de sciences*, odile jacob, 2016.

[19] l. pauling, r. h. corey, a proposed structure for the nucleic acids. *proc. natl. acad. sci. usa* 1953, *39*, 84-97.

[20] j. d. watson, *la double hélice,* pluriel, 1999.

[21] j. d. watson, f. crick, molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *nature* 1953, *171*, 737-738.

[22] f. crick, *une vie à découvrir : de la double hélice à la mémoire*, odile jacob, 1989.

CRÉDITS

AUTEUR(S)/AUTRICE(S)

philippe compain

philippe compain est professeur de chimie à l'université de strasbourg.

RELECTURE SCIENTIFIQUE

jean-bernard baudin

professeur à l'ecole normale supérieure

MISE EN LIGNE

morgane gomes lopes

stagiaire au sein de l'équipe éditoriale du site culturesciences-chimie

RELECTURE SCIENTIFIQUE, RELECTURE ÉDITORIALE ET MISE EN LIGNE

claire vilain

responsable éditoriale de culturesciences-chimie

notes

1. ce titre est inspiré du dernier vers du poème ulysse d'alfred tennysson : « to strive, to seek, to find, and not to yield ».
2. de façon plus dramatique, cette date marque aussi le début du soulèvement du ghetto de varsovie.
3. pour en savoir plus, lire l'article *le fer de l'hème : cible pour la chimiothérapie du paludisme*. https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-organique/chimie-pharmaceutique/le-fer-de-l-heme-cible-pour-la-chimiotherapie-du