



# CHIMIE NOUVELLE

LA REVUE DE CONTACT DE LA SOCIÉTÉ ROYALE DE CHIMIE

39<sup>ème</sup> année - décembre 2021



CN 138

## Biomacromolécules désordonnées

### Propriétés associées au désordre et mécanisme d'agrégation d'une nouvelle IDP amyloïdogène : la protéine à doigts de zinc DPF3a

J. MIGNON

1

## Autoassemblage de biomacromolécules

### Folding and self-assembly of sequence-defined oligomers containing nucleobases

D. DELLEMME

7

## Histoire des sciences

### Évolution historique des idées sur l'eau

A. DUMON

13

#### Directeurs de rédaction

Bernard Mahieu  
UCLouvain, Ecole de Chimie  
Place Pasteur, 1  
Boite L4.01.07  
1348 Louvain-la-Neuve  
bernard.mahieu@uclouvain.be

Benoît Champagne  
UNamur,  
Département de Chimie  
Rue de Bruxelles, 61  
5000 Namur  
benoit.champagne@unamur.be

#### Infographisme

emmanuel@norproduction.eu

#### Comité de rédaction

Kristin Bartik, ULB  
Nicolas Blanchard, Université de Haute-Alsace-Université de Strasbourg  
Sophie Carenco, Sorbonne Université, Paris  
Frédéric Castet, Université de Bordeaux  
André Colas, Dow Corning  
Damien Debecker, UCLouvain  
Karolien De Wael (UAntwerpen)  
Philippe Dubois, UMONS  
Anne-Sophie Duwez (ULiège)  
Gwilherm Evano, ULB  
Danielle Fauque, Université de Paris Sud  
Stéphane Gérard, Faculté de Pharmacie, Reims  
Bernard Joris, ULiège  
Sophie Laurent, UMONS  
Tatjana Parac-Vogt (KULeuven)  
Raphaël Robiette, UCLouvain  
Cédric Samuel, École des Mines de Douai  
Armand Soldera, Université de Sherbrooke  
Johan Wouters, UNamur

#### Secrétariat

Violaine SIZAIRE  
ULB  
avenue Franklin Roosevelt 50, CP 160/07 1050 Bruxelles  
Tel : +32 2 650 52 08 Fax : +32 2 650 51 84 - email : src@ulb.be  
Fortis : BE60 2100 4208 0470

#### Comité directeur

##### Conseil de gestion

Président	L. Provins, UCB	laurent.provins@ucb.com
Vice-présidente	A.-S. Duwez, ULiège	asduwez@uliege.be
Président sortant	B. Champagne, UNamur	benoit.champagne@unamur.be
Secrétaire générale	C. Buess-Herman, ULB	cbuess@ulb.ac.be
Trésorier	P. Laurent, ULB	plaurant@ulb.ac.be
Délégué relations extérieures	P. Baekelmans, Solvay	paul.baekelmans@solvay.com

##### Divisions

Chimie Médicinale	L. Provins, UCB	laurent.provins@ucb.com
Jeunes Chimistes	M. Neumann, UNamur	myriam.neumann@unamur.be
Histoire et Enseignement de la Chimie	B. Van Tiggelen	vantiggelen@memosciences.be
Délégué Essenscia Wallonie	C. Moucheron, ULB	cmouche@ulb.ac.be
	T. Randoux, Certech	Thierry.Randoux@certech.be

##### Sections locales

Bruxelles	G. Evano, ULB	Gwilherm.Evano@ulb.be
Louvain-la-Neuve	B. Elias, UCLouvain	benjamin.elias@uclouvain.be
Mons	P. Gerbaux, UMONS	pascal.gerbaux@umons.ac.be
Liège	A. S. Duwez, ULiège	asduwez@ulg.ac.be
Namur	B. Champagne, UNamur	benoit.champagne@unamur.be

##### Membres protecteurs de la SRC

ALLNEX  
CERTECH  
DOW CORNING  
EXXONMOBIL CHEMICAL  
LHOIST  
SOLVAY  
TOTALENERGIES  
UCB

#### Parution : trimestrielle

Avec le soutien du Fonds National de la Recherche Scientifique.  
Les articles paraissant dans Chimie nouvelle sont repris dans CHEMICAL ABSTRACTS

Editeur responsable : Claudine Buess-Herman,  
ULB, CP 160/07,  
avenue Roosevelt 50, 1050 Bruxelles

Les articles sont soumis à un processus de reviewing.  
Les annonces publicitaires sont établies sous la responsabilité des firmes.

« CHIMIE NOUVELLE » est un titre déposé

ISSN 0771-730X

Julien MIGNON<sup>a, \*</sup>, Eric A. PERPETE<sup>a, b, c</sup>  
et Catherine MICHAUX<sup>a, b, d</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de Chimie Physique des Biomolécules, UCPTS,  
Université de Namur, 5000 Namur, Belgique

<sup>b</sup> Namur Institute of Structured Matter,  
Université de Namur, 5000 Namur, Belgique

<sup>c</sup> Institute of Life, Earth, and Environment,  
Université de Namur, 5000 Namur, Belgique

<sup>d</sup> Namur Research Institute for Life Sciences, Université de  
Namur, 5000 Namur, Belgique  
julien.mignon@unamur.be



# Propriétés associées au désordre et mécanisme d'agrégation d'une nouvelle IDP amyloïdogène : la protéine à doigts de zinc DPF3a

## Résumé

Les protéines intrinsèquement désordonnées (IDPs) doivent leurs diverses fonctions biologiques à leur désordre intrinsèque. Elles sont particulièrement impliquées dans des pathologies humaines sévères telles que les maladies neurodégénératives par fibrillation amyloïde dont le ciblage thérapeutique réclame l'élaboration de nouvelles stratégies médicamenteuses, ce qui requiert l'étude de leur comportement *in vitro*. DPF3 est une protéine à doigts de zinc, existant sous deux isoformes, DPF3b et DPF3a et dont il n'existe aucune donnée structurale. Par combinaison de techniques de caractérisation biophysiques, nous avons mis en lumière le caractère désordonné de DPF3a ainsi que sa propension à l'agrégation en fibrilles amyloïdes.

**Disorder properties and aggregation mechanism of a new amyloidogenic IDP: the zinc finger protein DPF3a**

## Abstract

*Intrinsically disordered proteins (IDPs) owe their various biological functions to their intrinsic disorder. They are particularly involved in severe*

*human pathologies such as neurodegenerative diseases occurring by amyloid fibrillation, whose therapeutic targeting requires new drug design strategies involving the study of their *in vitro* behaviour. DPF3 is a zinc finger protein, existing in two isoforms, DPF3b and DPF3a, for which no structural data are available. By using a combination of biophysical characterisation techniques, we were able to highlight the DPF3a disordered character as well as its propensity to aggregate into amyloid fibrils.*

## 1. Les protéines intrinsèquement désordonnées comme nouvelles cibles thérapeutiques

La compréhension et le ciblage thérapeutique du cancer et des protéinopathies (modification de l'état de repliement des protéines) représentent des enjeux majeurs de santé publique. A titre d'exemple, le nombre de nouveaux cas de cancer en 2020 est estimé à 19.3 millions à l'échelle mondiale et le nombre de morts associé à 10.0 millions [1]. Dans le paysage protéique de ces pathologies, un groupe est particulièrement surreprésenté : les protéines

intrinsèquement désordonnées (IDPs pour *intrinsically disordered proteins*).

Introduit depuis la fin des années 1990, le « désordre » est un concept relativement jeune dans le domaine de la biochimie, qui bouscule le paradigme selon lequel une séquence en acides aminés correspond à une structure tertiaire définie menant à une seule fonction [2, 3]. Les IDPs sont des protéines remarquables en ce sens qu'elles demeurent tout à fait fonctionnelles en l'absence d'une structure tertiaire bien déterminée (Figure 1). Par ailleurs, leur plasticité conformationnelle les pourvoit d'une certaine multifonctionnalité dans de nombreux processus cellulaires cruciaux au sein desquels elles sont capables d'interagir avec une grande variété de partenaires moléculaires comme des protéines, des peptides, des acides nucléiques ou encore des lipides [4, 5].

Les IDPs sont présentes dans tous les protéomes répertoriés, avec une prévalence chez les eucaryotes (environ 30 %). Quant à leur distribution dans les pathologies humaines, 52 à 67 % des protéines impliquées dans le cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives seraient des IDPs [6]. Il est par ailleurs estimé que plus de 70 % des protéines identifiées dans différents cancers présentent des régions désordonnées dans leur séquence [7]. Certaines IDPs sont

également sensibles à l'agrégation [8]. Parmi elles se retrouvent les protéines dites amyloïdogènes telles que l' $\alpha$ -synucléine ou la protéine tau, respectivement impliquées dans les maladies de Parkinson et d'Alzheimer. Elles participent activement aux processus de neurodégénérescence via la formation d'oligomères cytotoxiques et de fibrilles amyloïdes [9]. Ces dernières résultent de l'association de filaments au sein desquels les protéines sont repliées en brins  $\beta$  et empilées perpendiculairement à l'axe de la fibrille, résultant en une structure en feuillets  $\beta$  croisés (Figure 2) [10].

Bien que les IDPs apparaissent comme des candidats thérapeutiques de première importance, leur ciblage spécifique requiert de nouvelles stratégies de conception de médicament. En effet, les méthodes traditionnelles basées sur des structures rigides se trouvent vite limitées face aux systèmes dynamiques. Actuellement, quatre voies d'action sur les IDPs et leurs fonctions biologiques sont répertoriées (Figure 3). La première consiste en la conception de principes actifs capables d'inhiber les interactions protéine-protéine (PPIs pour *protein-protein interactions*) entre l'IDP et son partenaire ordonné, notamment en induisant une transition structurale de ce dernier, empêchant ainsi l'assemblage en un complexe fonctionnel. La seconde, à défaut de prévenir la formation du complexe, cherche à en bloquer la

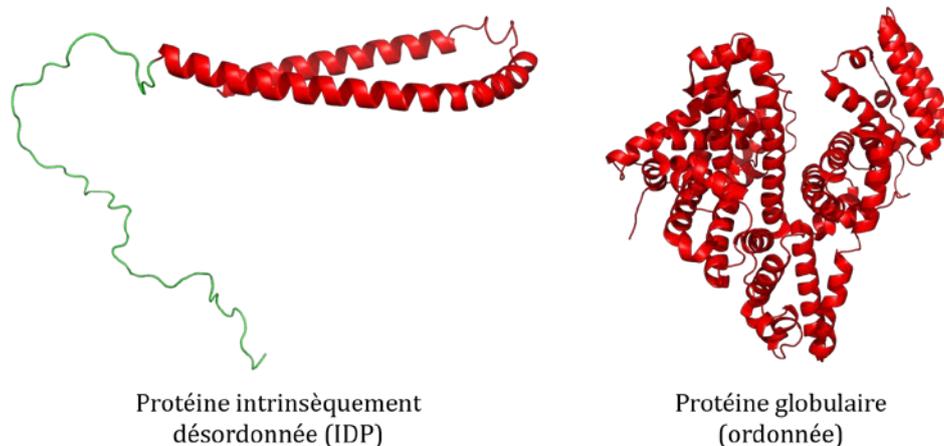


Figure 1. Comparaison de la structure tertiaire typique d'une protéine intrinsèquement désordonnée (à gauche l' $\alpha$ -synucléine ; entrée PDB : 2KKW) et d'une protéine globulaire (à droite l'albumine de sérum bovin ou BSA ; entrée PDB : 4F5S). Les segments ordonnés (hélices  $\alpha$ ) sont colorés en rouge et la région désordonnée en vert.

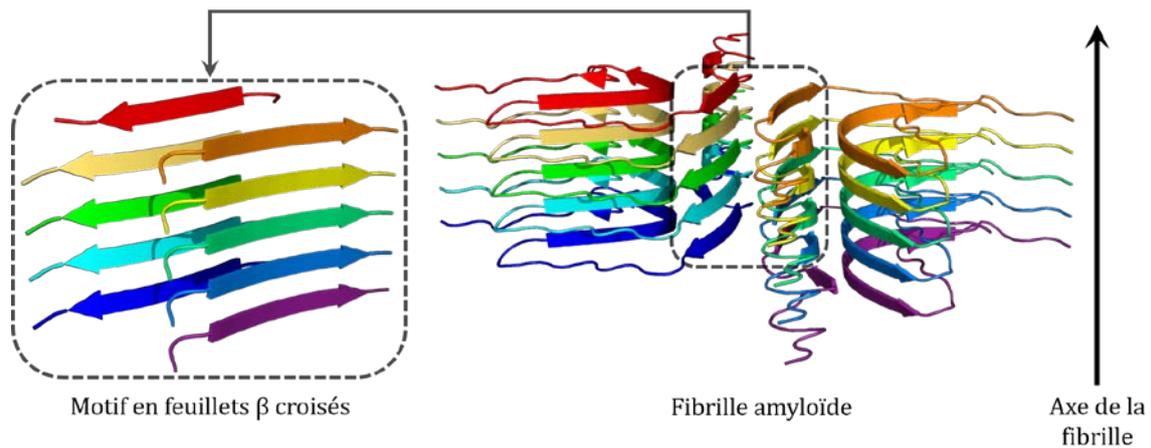


Figure 2. Arrangement structural d'une fibrille amyloïde d' $\alpha$ -synucléine (à droite ; entrée PDB : 6OSJ) caractérisé par un motif en feuillets  $\beta$  croisés au centre de la fibrille (à gauche). Les brins  $\beta$  sont orientés perpendiculairement à l'axe de la fibrille. Chaque couleur représente une molécule distincte d' $\alpha$ -synucléine.

fonction en améliorant sa stabilité ou en inhibant les interactions du complexe avec les acides nucléiques, par exemple. La troisième stratégie est sans doute la plus ambitieuse puisqu'elle vise à déplacer l'ensemble conformationnel de l'IDP vers une distribution plus ordonnée ; autrement

dit il s'agit de « figer » l'IDP dans un état de repliement particulier. La dernière alternative s'attache à développer des agents antiagrégants afin d'entraver l'organisation de certaines IDPs en oligomères de haut ordre ou en fibrilles amyloïdes [11, 12].

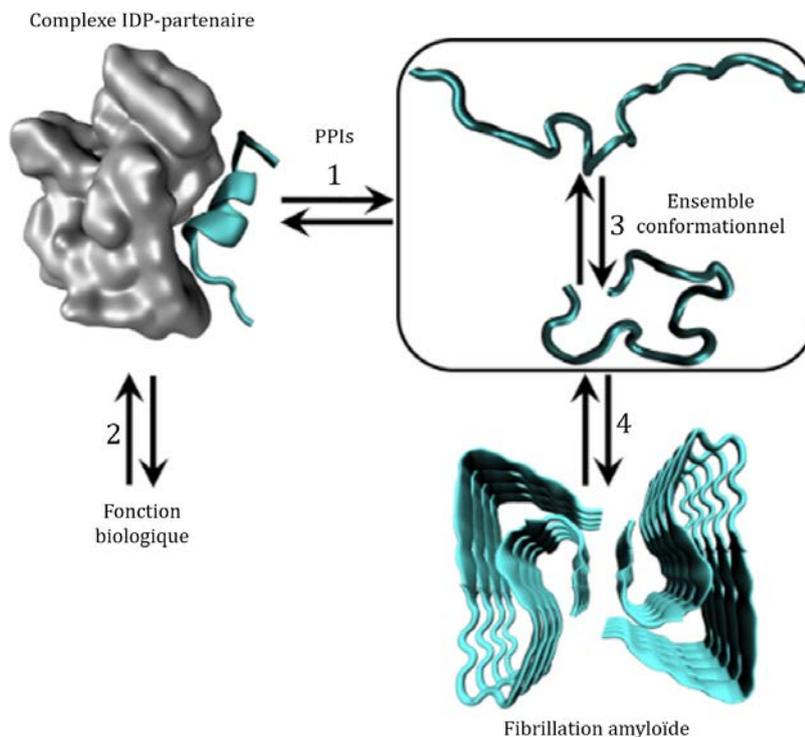


Figure 3. Stratégies de ciblage des IDPs par (1) inhibition des PPIs entre l'IDP et son partenaire d'interaction, (2) blocage de la fonction biologique du complexe IDP-partenaire, (3) déplacement de l'ensemble conformationnel de l'IDP et (4) prévention de l'agrégation en fibrilles amyloïdes. Adaptation de réf. 11 (Fuentes G., *et al.*, 2019).

## 2. DPF3, une nouvelle IDP amyloïdogène

Le laboratoire de Chimie Physique des Biomolécules développe de nombreuses recherches visant entre autres i) l'élucidation des processus de repliement et renaturation des protéines, ii) l'étude de protéines membranaires en vue d'applications nanotechnologiques et biomédicales ainsi que (iii) la caractérisation biophysique des PPIs, des propriétés de désordre et d'agrégation d'IDPs à des fins thérapeutiques. C'est dans ce dernier axe que s'inscrit la présente publication.

DPF3 (pour *Double PHD Fingers 3*) est un régulateur épigénétique au sein d'un complexe multiprotéique impliqué dans le remodelage de la chromatine, à savoir qu'il autorise (ou non) la transcription de certains gènes. Cette protéine existe sous deux isoformes désignées par DPF3b et DPF3a. Tandis que la forme canonique (DPF3b) contient dans sa séquence le tandem de doigts de zinc de type PHD (pour *plant homeodomain*), caractéristique de la famille des DPF et servant de lecteur d'histones, la seconde isoforme (DPF3a) voit ce domaine tronqué et sa fonction demeure inconnue [13]. D'un point de vue pathologique, la DPF3 apparaît comme un candidat sérieux dans le développement de nouvelles stratégies de ciblage des IDPs puisque d'une part, sa structure a été prédite comme fortement désordonnée et que d'autre part, elle a d'ores et déjà été identifiée dans les cancers du sein et du rein [14-16].

Actuellement, il n'y a que très peu de données structurales sur ces isoformes, en particulier DPF3a pour laquelle il n'en existe aucune. Néanmoins, dans un de nos récents travaux, nous sommes parvenus à mettre en lumière les premiers indices expérimentaux relatifs à un caractère intrinsèquement désordonné ainsi qu'à une propension à la fibrillation *in vitro* de l'isoforme DPF3a [17].

Une caractérisation spectroscopique en absorption et en émission UV-visible a confirmé les prédictions de désordre de DPF3a, plus désordonnée que DPF3b, dévoilant des

signatures propres aux IDPs. Par fluorescence intrinsèque du tryptophane (ITF pour *intrinsic tryptophan fluorescence*), nous avons observé que les deux résidus tryptophane (Trp) de DPF3a ne sont pas localisés au sein d'un noyau hydrophobe mais sont au contraire fortement exposés au solvant (milieu polaire). Cet état d'exposition résulte en un déplacement bathochrome typique de leur bande d'émission de 330 vers 355 nm, indiquant que les résidus Trp sont localisés dans une chaîne flexible. Les spectres obtenus par dichroïsme circulaire (CD pour *circular dichroism*) révèlent une seule bande négative aux alentours de 202 nm, rendant compte d'une structure de type *random coil*, c'est-à-dire désordonnée (Figure 4A).

Nous avons en outre montré qu'à l'instar de protéines amyloïdogènes bien connues, telles que l' $\alpha$ -synucléine et la protéine tau, DPF3a est aussi capable de se fibriller spontanément au cours du temps dans un environnement proche des conditions physiologiques. La présence d'agrégats est de prime abord confirmée par diffusion dynamique de la lumière, qui permet d'observer des espèces avec des diamètres hydrodynamiques de l'ordre de 250 nm alors que la gamme attendue pour une IDP monomérique varie de 5 à 22 nm.

Afin de déterminer la nature des agrégats de DPF3a, nous avons employé deux types de spectroscopie d'émission. Dans un premier temps, la fluorescence extrinsèque de la thioflavine T (ThT), un fluorophore se liant spécifiquement aux fibrilles, résulte en une forte augmentation de l'intensité d'émission à 485 nm, témoignant de la formation d'agrégats de type amyloïde. Dans un second temps, l'autofluorescence dans le bleu-vert (dbAF pour *deep-blue autofluorescence*) indique la présence de fibrilles par l'apparition d'une bande d'émission intense à 456 nm après excitation à 350 nm (Figure 4B). Il s'agit d'un phénomène d'émission intrinsèque récemment étudié dans la littérature qui est observé durant le processus de fibrillation et dont l'origine demeure débattue [18].

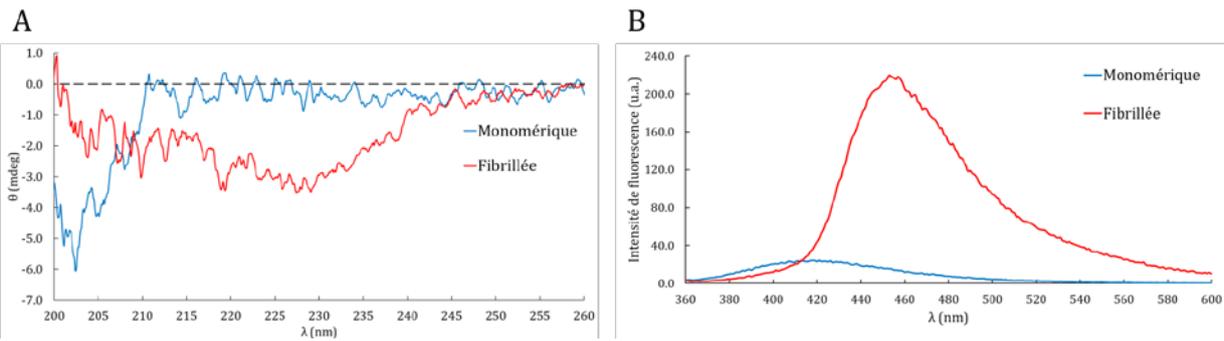


Figure 4. Spectres (A) CD et (B) dbAF de DPF3a sous forme monomérique (en bleu) et agrégée en fibrilles amyloïdes (en rouge). La fibrillation s'accompagne d'un enrichissement en feuillets  $\beta$  et de l'émergence d'une signature d'auto fluorescence dans le bleu-vert.

Le phénomène d'agrégation de DPF3a s'accompagne d'importantes modifications conformationnelles mises en évidence par ITF et CD. Les résidus Trp, initialement fortement exposés à un milieu polaire, gagnent en degré d'enfouissement, ce qui se manifeste par un déplacement hypsochrome de leur bande d'émission vers 335 nm. Parallèlement aux spectres de la ThT et en dbAF, la nature amyloïde est soutenue par un déplacement de l'empreinte CD de 202 à 227 nm, ce qui rend compte d'une réorganisation du *random coil* en feuillets  $\beta$  antiparallèles et/ou « twistés » formant le noyau structural des fibrilles amyloïdes (Fig. 4A).

Enfin, une certaine diversité morphologique a pu être observée par microscopie électronique à transmission au sein des agrégats de DPF3a, renseignant sur son mécanisme de fibrillation. Dans un premier temps, DPF3a s'agrège en

premier lieu en oligomères sphériques de haut ordre (Figure 5A), qui se regroupent et s'allongent ensuite en protofibrilles granulaires, ayant l'apparence de colliers de perles (Figure 5B). Nous supposons que c'est durant l'étape d'oligomérisation que s'opère l'enrichissement en feuillets  $\beta$ . Les protofibrilles poursuivent la voie d'agrégation soit en se ramifiant soit en s'assemblant finalement en fibrilles amyloïdes matures en forme d'aiguille (Figure 5C).

### 3. Conclusions et perspectives

Les IDPs représentent un large ensemble de protéines extrêmement diversifiées mais dont la fonctionnalité biologique est majoritairement définie par leur caractère désordonné. Alors que leur existence fut longtemps occultée par le paradigme « une séquence - une structure -

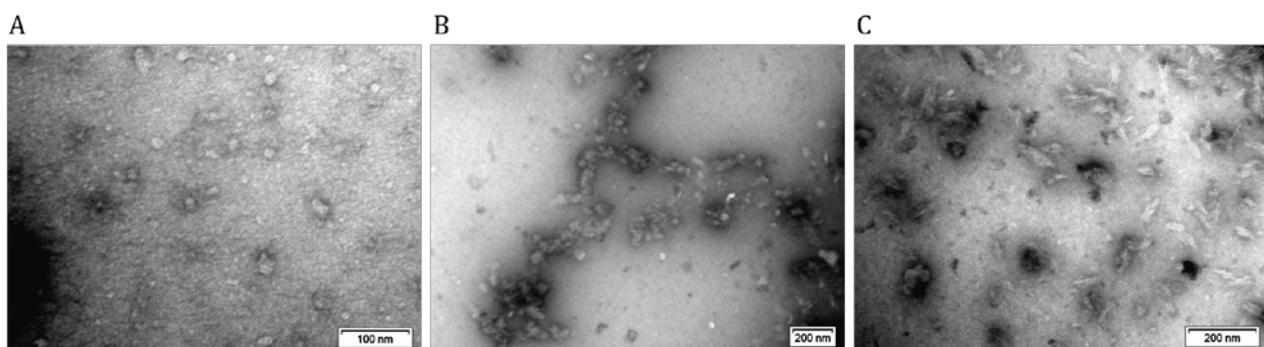


Figure 5. Micrographies des états agrégés de DPF3a assemblée en (A) oligomères sphériques de haut ordre, (B) protofibrilles granulaires et (C) fibrilles en forme d'aiguille.

une fonction », leur prépondérance dans des mécanismes cellulaires clés ainsi que leur implication dans des pathologies sévères gagnent de plus en plus en intérêt de recherche. Certaines IDPs, dites amyloïdogènes, sont en outre connues pour s'assembler en agrégats de type amyloïde responsables de maladies neurodégénératives. De par leur caractère dynamique, les protéines désordonnées requièrent le développement de stratégies de ciblage spécifiques, nécessitant l'élucidation en amont de leur propriétés physico-chimiques et structurales.

Nous avons entamé la caractérisation d'une protéine à doigts de zinc, DPF3a, retrouvée notamment dans différentes formes de cancer. Par une combinaison de méthodes spectroscopiques, microscopiques et de diffusion, nous avons démontré que DPF3a présente à la fois des caractéristiques propres au désordre, ainsi qu'une sensibilité à la fibrillation, suggérant qu'il s'agit d'une IDP amyloïdogène. Une meilleure compréhension des relations existant entre ces propriétés ainsi que la mise en évidence de partenaires d'interaction permettraient par ailleurs la découverte de nouvelles fonctions biologiques et une confirmation supplémentaire de l'implication de DPF3a dans des mécanismes de neurodégénérescence. Ainsi, DPF3a se présente comme une cible prometteuse dans la conception de stratégies d'inhibition des IDPs et des protéines prompts à l'agrégation.

#### 4. Remerciements

J. Mignon remercie le Fonds de la Recherche Scientifique (FNRS) pour son poste de doctorant FRIA. C. Michaux et E. A. Perpète remercient également le FNRS pour leur poste respectif de Chercheur qualifié et de Maître de recherches.

## Références

- [1] Sung, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* **71**, 209–249 (2021).
- [2] Dunker, A. K. *et al.* Intrinsically disordered protein. *J. Mol. Graph. Model.* **19**, 26–59 (2001).
- [3] Uversky, V. N. & Kulkarni, P. Intrinsically disordered proteins: Chronology of a discovery. *Biophys. Chem.* **279**, (2021).
- [4] Dyson, H. J. & Wright, P. E. Intrinsically unstructured proteins and their functions. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **6**, 197–208 (2005).
- [5] Uversky, V. N. Intrinsically disordered proteins and their 'Mysterious' (meta)physics. *Front. Phys.* **7**, 8–23 (2019).
- [6] Metallo, S. J. Intrinsically disordered proteins are potential drug targets. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **14**, 481–488 (2010).
- [7] Santofimia-Castaño, P. *et al.* Targeting intrinsically disordered proteins involved in cancer. *Cell. Mol. Life Sci.* **77**, 1695–1707 (2020).
- [8] Morris, O. M., Torpey, J. H. & Isaacson, R. L. Intrinsically disordered proteins: Modes of binding with emphasis on disordered domains. *Open Biol.* **11**, (2021).
- [9] Vasili, E., Dominguez-Mejide, A. & Outeiro, T. F. Spreading of  $\alpha$ -synuclein and tau: A systematic comparison of the mechanisms involved. *Front. Mol. Neurosci.* **12**, (2019).
- [10] Almeida, Z. L. & Brito, R. M. M. Structure and aggregation mechanisms in amyloids. *Molecules* **25**, (2020).
- [11] Fuertes, G., Nevola, L. & Esteban-Martín, S. Perspectives on drug discovery strategies based on IDPs. in *Intrinsically Disordered Proteins 275–327* (Elsevier Inc., 2019).
- [12] Michaux, C., Mignon, J. & Perpète, E. A. Promising Drug Design Strategies: Intrinsically Disordered Proteins. *Ann. Adv. Biomed. Sci.* **3**, (2020).
- [13] Lange, M. *et al.* Regulation of muscle development by DPF3, a novel histone acetylation and methylation reader of the BAF chromatin remodeling complex. *Genes Dev.* **22**, 2370–2384 (2008).
- [14] Hadidy, N. El & Uversky, V. N. Intrinsic disorder of the baf complex: Roles in chromatin remodeling and disease development. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, (2019).
- [15] Lin, W. hao *et al.* Downregulation of DPF3 promotes the proliferation and motility of breast cancer cells through activating JAK2/STAT3 signaling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **514**, 639–644 (2019).
- [16] Colli, L. M. *et al.* Altered regulation of DPF3, a member of the SWI/SNF complexes, underlies the 14q24 renal cancer susceptibility locus. *Am. J. Hum. Genet.* **108**, 1590–1610 (2021).
- [17] Mignon, J. *et al.* Revealing Intrinsic Disorder and Aggregation Properties of the DPF3a Zinc Finger Protein. *ACS Omega* **6**, 18793–18801 (2021).
- [18] Sirangelo, I., Borriello, M., Irace, G. & Ianuzzi, C. Intrinsic blue-green fluorescence in amyloid fibrils. *AIMS Biophys.* **5**, 155–165 (2018).

David DELLEMME<sup>(1)\*</sup>, Maxime LECLERCQ<sup>(1)</sup>,  
Mathieu FOSSEPRE<sup>(1)</sup>, Jie LI<sup>(2)</sup>, Qian QIN<sup>(2)</sup>,  
Alain M. JONAS<sup>(2)</sup>, Karine GLINEL<sup>(2)</sup>, Mathieu SURIN<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Laboratory for Chemistry of Novel Materials,  
Centre of Innovation and Research in Materials and Polymers  
(CIRMAP), University of Mons – UMONS, 20 Place du Parc,  
7000 Mons, Belgium. E-mail: [david.dellemme@umons.ac.be](mailto:david.dellemme@umons.ac.be)

<sup>(2)</sup> Institute of Condensed Matter and Nanosciences,  
Bio- and Soft Matter, Université catholique de Louvain,  
1348 Louvain-la-Neuve, Belgium.



# Folding and self-assembly of sequence-defined oligomers containing nucleobases

## Summary

*The synthesis of oligomers and polymers is constantly improving since its inception. Nowadays, we are far from the uncontrolled, heterogeneous mixtures of polymer chains that used to be characteristic of the samples. Synthesis has now reached a stage where it is possible to precisely control the sequence of monomers and the length of each individual chain, allowing us to obtain homogeneous samples. This has long been achieved by Nature, exhibiting a myriad of tailor-made biopolymers, such as proteins or DNA, to perform various biological functions. Sequence-defined polymers (SDPs) and sequence-defined oligomers (SDOs) constitute thus a blooming field, finding applications in various domains.*

*However, even if it is now clear that the sequence of monomers is a powerful tool to tune the properties of polymeric materials, our understanding of the links between the sequence, the 3D structure and the function of sequence-defined macromolecules remains elusive. The present work aimed at studying short synthetic SDOs functionalized with nucleobases. During the research works of this Master's thesis, their conformations and self-assemblies were studied by means of circular dichroism spectroscopy, molecular dynamics simulations and atomic force microscopy. This*

*joint experimental and theoretical approach helped to understand supramolecular assembly and the dynamics of interactions.*

## Keywords

*Supramolecular chemistry, Sequence-defined oligomers, Folding, Self-assembly*

## 1. Introduction

### 1.1. General introduction to sequence-defined macromolecules

Sequence-defined macromolecules are ubiquitous in Nature, whose functional aspects are built through complex and highly organized networks of interactions and self-assembly of discrete molecules [1]. Proteins or nucleic acids illustrate well the prime importance of the order of monomers within a chain, with a perfectly defined organization of amino acids and nucleotides, respectively. This definition in the primary structure, or sequence, allows these molecules to exhibit remarkable properties like, for example, biocatalysis for enzymes or genetic information storage for DNA. It is also clear that modifying

the primary structure, even a single monomer or only one atom, can sometimes lead to major alterations in the functions, as exemplified by post-translational modifications of proteins [2].

It is thus tempting to reproduce this absolute control of the sequence within synthetic chains to fine-tune the properties of soft materials. For years, research focused on finding efficient ways to synthesize these sequence-defined macromolecules, which led to the emergence of various synthetic routes [3]. Thanks to these progresses, sequence-defined polymers (SDPs) and sequence-defined oligomers (SDOs) can now be envisioned for a broad range of applications inspired by their natural counterparts, e.g. catalysis, information storage, controlled folding, and self-assembly [4].

## 1.2. Objectives and studied compounds

By controlling the position of each monomer unit along the chain, SDOs can be designed to reach specific 3D structures for targeted properties and functions. Furthermore, the self-assembly of chains, such as the formation of duplexes, can be harnessed by carefully pre-organizing complementary units in the primary structure along the backbones [5]. Following this idea, several studies reported the functionalization of

molecules with nucleobases in order to drive the self-assembly through complementary hydrogen-bonding [6, 7, 8]. In this work, complementary SDOs were designed with a control in the sequence of pending nucleobases, which are thought to promote self-assembly through molecular recognition. SDOs have been functionalized with three canonical bases (guanine, **G**; thymine, **T**; cytosine, **C**) and one non-canonical base (a 2,6-diaminopyridine derivative, **D**), see Figure 1. They are complementary by pairs: thymine with diaminopyridine, and guanine with cytosine. The objective of my research during this Master's thesis was to better understand the relevant conformations of these SDOs, their folding and the dynamics of interactions. These SDOs are being synthesized in the group of UCLouvain, controlling both sequence definition and chirality at the monomer level [9, 10]. In this report, we focus only on the TG dimer, which shows a unique behaviour among other oligomers studied during our Master's thesis. The TG dimer is isotactic with a chirality *R* at the monomer level.

## 1.3. Methods

To study these SDOs, a joint experimental and theoretical approach was developed, as briefly described below.

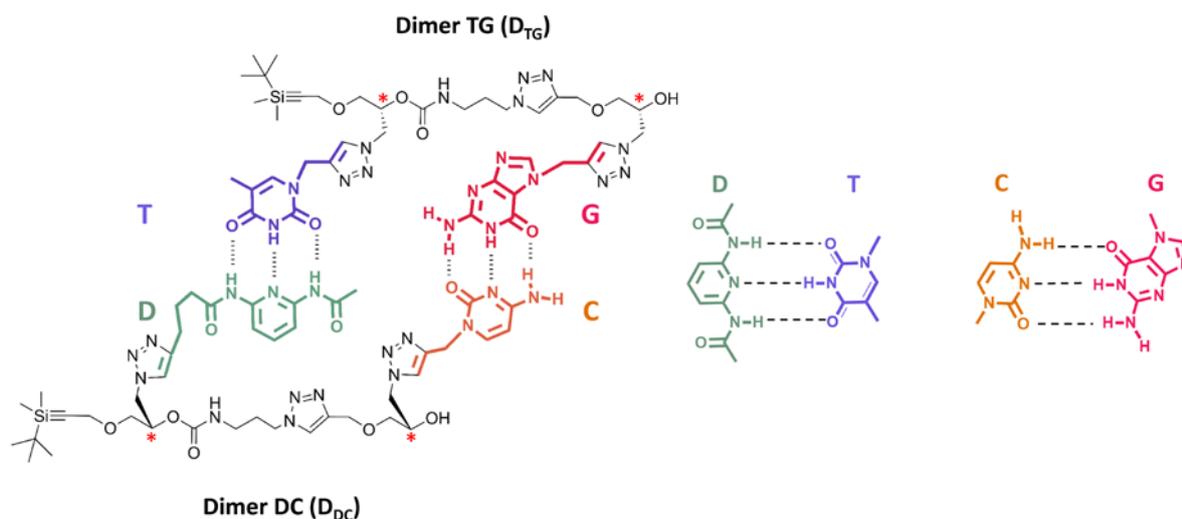


Figure 1. Chemical structures of some of the molecules studied in this work. The nucleobases are guanine, **G**, in pink; thymine, **T**, in purple; cytosine, **C**, in orange; and 2,6-diaminopyridine derivative, **D**, in cyan. The complementary hydrogen-bonding patterns are shown on the right as black dotted lines. Stereocenters are shown with a red asterisk.

As an experimental technique, circular dichroism (CD) spectroscopy is a powerful tool to study the conformations of chiral molecules in solution. It has been broadly used to study biomolecules, like proteins or DNA, for which the CD signals can be linked to specific secondary structures. However, it is much more difficult to clearly interpret the CD signal of a molecule of unknown structure [11]. Still, the CD signal is very sensitive to conformational changes and it is thus possible to detect the formation or deformation of a chiral self-assembled supramolecular structure while varying several parameters such as solvent, temperature, concentration. Circular dichroism is the difference in absorbance,  $\Delta A$ , between left- and right-circularly polarized light and can be developed following the Beer-Lambert law:

$$CD = \Delta A = A_{left} - A_{right} = (\varepsilon_{left} - \varepsilon_{right}) Cl \quad (\text{Eq.1})$$

Where  $\varepsilon$  is the extinction coefficient,  $C$  is the concentration and  $l$  is the optical path length. Chiral molecules have the particularity to absorb differently left- and right-circularly polarized light and thus to exhibit a non-zero CD signal, which can be positive or negative.

All spectra were recorded with a Chirascan Plus CD Spectrophotometer from *Applied Photophysics*, with a bandwidth of 1 nm and a time per point of 1 s.

In addition to CD spectroscopy, which was used to characterize the samples in solution, atomic force microscopy (AFM) allowed us to study the surface topography of thin deposits of SDOs. In brief, this technique involves a nanoscale tip carried by a cantilever. The tip scans the surface and measures its height through its interactions with the sample, thus giving a 3D view of the surface topography. A droplet of 10  $\mu\text{L}$  of the same solutions as used in CD was deposited on freshly-cleaved mica surfaces and the solvent was evaporated for at least one night. We used AFM in Tapping-Mode, which reduces the contact between the tip and the sample and therefore reduces its deformation [12].

Molecular dynamics (MD) simulations were used to study the structure and dynamics of

sequence-defined oligomers computationally. In MD simulations, the molecules are represented with a set of particles (the atoms) connected together by springs to model the covalent bonds. Molecular conformations can thus be defined by the coordinates of each atom. The dynamics of such conformations is calculated at a certain temperature in an iterative way by solving Newton's equations of motion, following the theories of classical mechanics. Each step is separated from the next one by a discrete timestep,  $\Delta t$ , usually fixed in the range of 0.5-2 fs ( $10^{-15}$  s) to follow the period of the highest frequency related to dynamics of molecules, i.e., the molecular vibration. The calculation of the forces that apply to each atom at a given step allow to predict the evolution of the atomic coordinates according to the Velocity Verlet algorithm [13]. The potential energy of the system, from which are derived the forces acting on the atoms, is calculated by means of a force field which takes into account the chemical nature and environment of the atoms as well as their coordinates. The total potential energy is calculated as a sum of energy terms describing bond stretching, angle bending, van der Waals interactions, etc. The result of a MD simulation is a trajectory, a set of conformations and their relative energy.

In this work, we used the General Amber Force Field (GAFF 2.1) for MD simulations of oligomers [14]. The GAFF force field has proven to be reliable to reproduce several experimental data of biomolecular and organic compounds, [15, 16] and was adapted in our group for the study of sequence-defined oligomers [10, 17].

## 2. The case of the dimer TG: detection of a self-assembled structure

The chemical structure of the TG molecule is shown in Figure 1. This dimer was studied by CD spectroscopy in acetonitrile at 20 °C at increasing concentrations (Fig. 2 a). The spectra recorded at low concentrations (between 10 and 25  $\mu\text{M}$ ) are dominated by a positive peak around 210 nm. The three other dimers studied, of sequence DC, CT and GD have similar spectra (results not shown).

However, at higher concentrations (between 50 and 200  $\mu\text{M}$ , Figure 2 a right), the shape of the spectra completely changes with the appearance of other peaks, both positive and negative. While it is very difficult to relate this spectrum to a specific conformation, this result clearly indicates a conformational change of the dimer TG at high concentrations. This is not observed for the other dimers (not shown). A possible explanation would be the formation of a self-assembled supramolecular structure, where several dimers interact with each other. To verify this hypothesis, a temperature ramp was carried out: a sample of the dimer at 250  $\mu\text{M}$  was first heated from 20 to 70  $^{\circ}\text{C}$  and then cooled from 70 to 20  $^{\circ}\text{C}$  (Fig. 2 b).

When the sample is heated, the signal changes gradually until 50  $^{\circ}\text{C}$ , a temperature at which the signals are stabilized. The two consecutive negative peaks centred around 290 nm and 265 nm progressively rise to zero. The two positive peaks following them continuously decrease, with

a very slight, broad positive peak between 260 nm and 220 nm remaining at 50  $^{\circ}\text{C}$ . Finally, the strong negative peak at 205 nm and the positive one at 195 nm reverse. Again, these modifications suggest a conformational change due to the increase in temperature. The resulting signal at 70  $^{\circ}\text{C}$  is in fact very similar to the one observed at low concentrations (Figure 2 a left). This could mean that the energy brought by temperature breaks low-energy interactions that stabilize the assemblies of dimers TG. Then, when the sample is cooled, the initial signal reappears when the temperature drops below 50  $^{\circ}\text{C}$ , which indicates the formation of the supramolecular structure in solution. This suggests that the interactions that stabilize the dimers are reversible. The solvent is also an important parameter. Indeed, in a mixture of acetonitrile/dimethyl sulfoxide 9/1 (v/v), the CD signal of the self-assembled structure disappears. Dimethyl sulfoxide is known to be a strong H-bonds competitor, which suggests the presence of this interaction to stabilize the assembly.

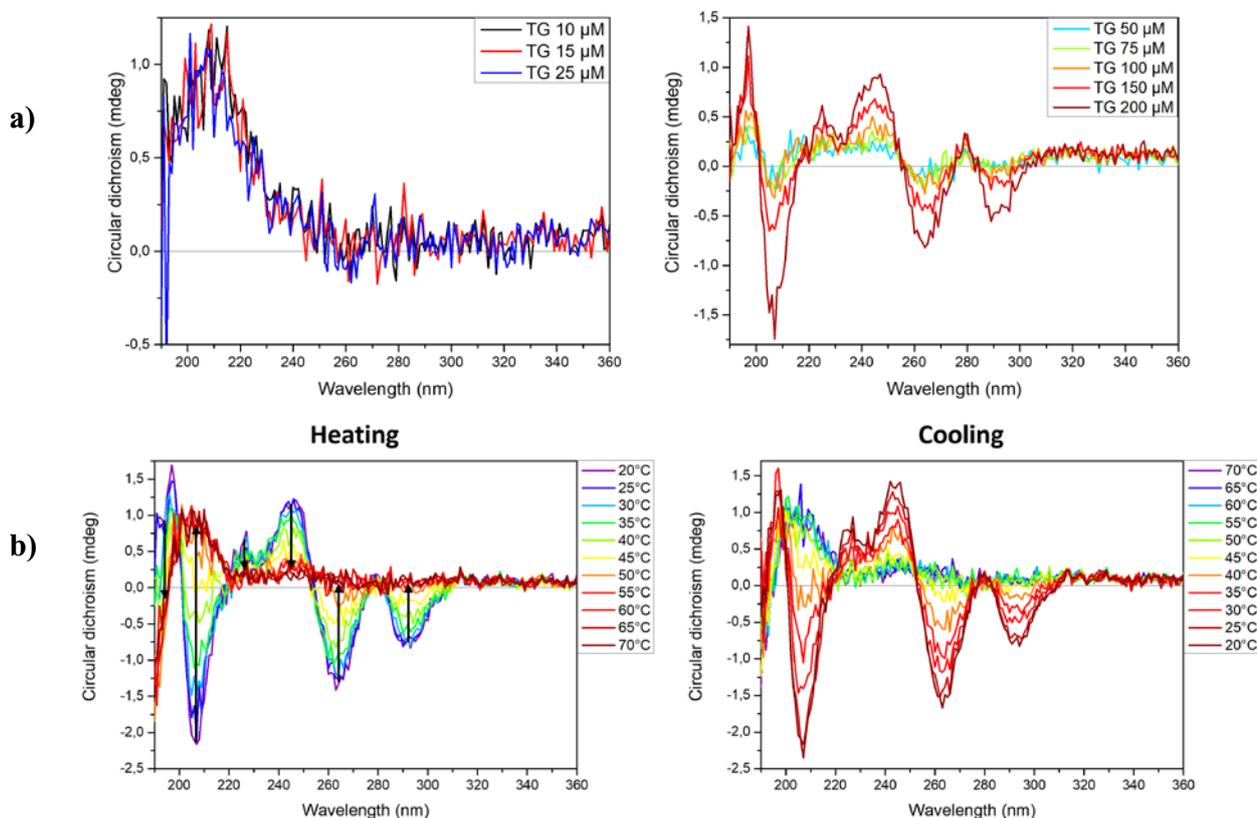


Figure 2. a) CD spectra of dimer TG at increasing concentrations. Spectra measured in acetonitrile, at 20  $^{\circ}\text{C}$ . b) CD spectra of dimer TG at various temperatures, in acetonitrile, at 250  $\mu\text{M}$ . The heating/cooling rate is 1  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , with a spectrum measured every 5  $^{\circ}\text{C}$ .

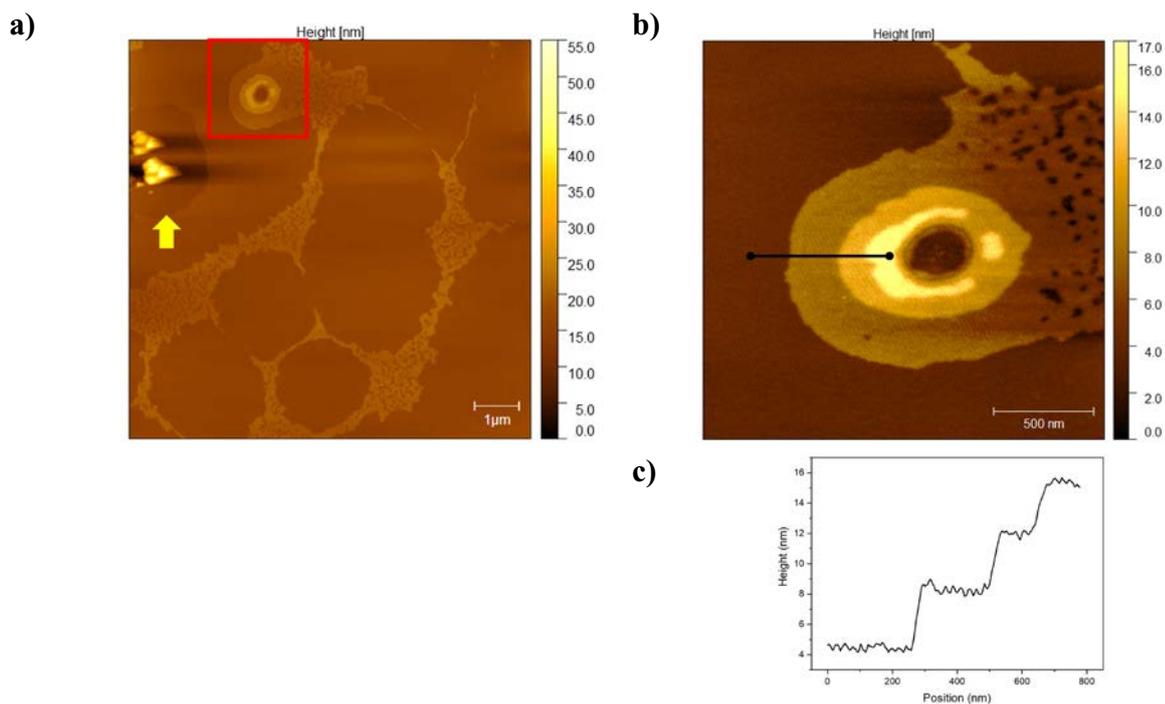


Figure 3. Tapping-Mode AFM height image of a TG dimer deposit obtained from a 500  $\mu\text{M}$  solution. a)  $9 \times 9 \mu\text{m}^2$  image. b)  $2 \times 2 \mu\text{m}^2$  image of the area inside the red square in the image on the left. c) Height profile measured along the black line depicted in b).

Thin deposits of dimer TG shows an organized solid-state morphology, as observed by AFM (Fig. 3). The yellow arrow indicates the darkest area, i.e. the one with the lowest height, which is probably the substrate surface. A homogeneous layer lies on this surface. In some places, superimposed layers with a greater height are visible. For example, the area inside the red square (Fig. 3 b) shows three superimposed layers on top of the first homogeneous layer. The height profile (Fig. 3 c) measured along the black line on b) indicates a layer-by-layer organization with a regular height of the layers, on average of  $3.5 \pm 0.5$  nm. Knowing that the end-to-end distance of the extended dimer is about 2 nm, one layer could consist of at least two molecules in its width. A hypothesis would be the formation of molecular bilayers, where the dimers face each other and bring in close proximity their nucleobases. When densely stacked, they could form both hydrogen-bonds between nucleobases and  $\pi$ -stacking of aromatic cycles to stabilize their assembly. Further work is needed to identify the precise layering scheme. The formation of 2D bilayers on mica has already been observed for sequence-defined peptoids bearing hydrophilic and hydrophobic substituents [18].

These results led us to study the dimer TG in solution by MD simulations. The results indicate that the molecule is very flexible and has the tendency to fold into compact structures, as shown by the mean radius of gyration of about 6 Å, whereas the end-to-end distance of the extended structure is about 22 Å. Flexibility arises from the presence of methylene groups in the backbone and allows the formation of intramolecular H-bonds and  $\pi$ -stacking of the aromatic cycles. The strongest H-bond occurs around 20% of the simulated time, between the guanine and the carbamate group of the backbone. This shows that not only the bases but also other polar and aromatic moieties participate in the interaction network.

An assembly of two TG molecules in interaction was simulated for a MD time of 1 ms to understand how the molecules could interact in stable self-assembled structures. Despite the high flexibility of the dimers, persistent interactions are observed. The guanine and thymine of a chain remain  $\pi$ -stacked once for more than 30 consecutive ns while the two thymine bases pile up for more than 20 ns (not consecutive) in the same time interval. These  $\pi$ -stacking interactions coincide

with a hydrogen-bonding interaction between the two guanine moieties. Moreover, the most stable conformation detected during the simulation, reported in Figure 4, is found during the same time interval, being 5.3 kcal/mol more stable than the second most stable conformation. The interactions mentioned above are shown on this snapshot. Three nucleobases are  $\pi$ -stacked and the two guanine moieties, facing each other, interact by H-bonds. These results are in good agreement with the experimental ones, showing the possible formation of a self-assembled structure of TG molecules stabilized by hydrogen-bonding interactions and  $\pi$ -stacking of aromatic cycles.

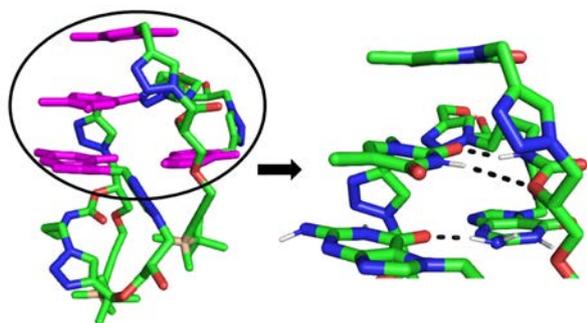


Figure 4. 3D-views of the most stable conformation detected during the MD simulation of the assembly of two dimers TG. Left: Only heavy atoms are shown. The nucleobases are coloured in pink. Right: Only heavy atoms and polar hydrogen atoms are shown. Hydrogen-bonds are shown in black dotted lines.

### 3. Conclusion and perspectives

Our joint experimental and theoretical study of sequence-defined oligomers brought insights on their conformations and assembly in solution. In the case of the TG dimer, a reversible supramolecular structure was observed by CD spectroscopy, with stabilization by hydrogen-bonding and stacking of aromatic cycles, as suggested by MD simulations. To determine more precisely the 3D structure of this self-assembly, it would be interesting to calculate CD spectra by quantum-chemical calculations on relevant conformations from MD. On an experimental point of view, X-ray reflectometry could be useful to get insights on the layer thickness of TG dimer, to complement the AFM measurements. The fact that TG dimers seem to be able to self-assemble shows that the strong flexibility of these oligomers allows them to interact even without complementary base pairs.

The assembly of longer SDOs, complementary or not by their sequence of nucleobases, is currently under investigation.

### 4. Acknowledgements

The collaboration between University of Mons and Université Catholique de Louvain is supported by the Fonds de la Recherche Scientifique – FNRS and the Fonds Wetenschappelijk Onderzoek under EOS project no. 30650939. Computational resources have been provided by the Consortium des Équipements de Calcul Intensif (CÉCI), funded by the Fonds de la Recherche Scientifique de Belgique (F.R.S.-FNRS) under Grant No. 2.5020.11 and by the Wallonia Region. D.D. thanks the French Community of Belgium for the FRIA grant supporting a doctoral scholarship. K.G. and M.S. are Senior Research Associates of the F.R.S.-FNRS.

### References

- [1] J.-F. Lutz, J.-M. Lehn, E. W. Meijer, K. Matyjaszewski, *Nat. Rev. Mater.* **2016**, *1*, 16024.
- [2] K. Zhao, Y. Ju, S. Li, Z. Altaany, R. Wang, G. Yang, *EMBO Rep.* **2014**, *15*, 792.
- [3] S. C. Solleder, R. V. Schneider, K. S. Wetzel, A. C. Boukis, M. A. R. Meier, *Macromol. Rapid Commun.* **2017**, *38*, 1600711.
- [4] R. Aksakal, C. Mertens, M. Soete, N. Badi, F. Du Prez, *Adv. Sci.* **2021**, *8*, 2004038.
- [5] S. C. Leguizamon, T. F. Scott, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 784.
- [6] R. McHale, R. K. O'Reilly, *Macromolecules* **2012**, *45*, 7665.
- [7] A. del Prado, D. González-Rodríguez, Y. L. Wu, *ChemistryOpen* **2020**, *9*, 409.
- [8] M. Surin, *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 4137.
- [9] J. C. Barnes, D. J. C. Ehrlich, A. X. Gao, F. A. Leibfarth, Y. Jiang, E. Zhou, T. F. Jamison, J. A. Johnson, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 810.
- [10] J. Li, M. Leclercq, M. Fossepré, M. Surin, K. Glinel, A. M. Jonas, A. E. Fernandes, *Polym. Chem.* **2020**, *11*, 4040.
- [11] A. Rodger, B. Nordén, in "Circular Dichroism and Linear Dichroism", *Oxford University Press* **1997**.
- [12] P. Eaton, P. West, in "Atomic Force Microscopy", *Oxford University Press*, **2010**.
- [13] L. Verlet, *Phys. Rev.* **1967**, *159*, 98.
- [14] J. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, D. A. Case, *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1157.
- [15] S. Zhu, *J. Chem. Inf. Model.* **2019**, *59*, 4239.
- [16] S. Kashefolgheta, M. P. Oliveira, S. R. Rieder, B. A. C. Horta, W. E. Acree Jr., P. H. Hünenberger, *J. Chem. Theory Comput.* **2020**, *16*, 7556.
- [17] M. A. Reith, S. Kardas, C. Mertens, M. Fossepré, M. Surin, J. Steinkoenig, F. E. Du Prez, *Polym. Chem.* **2021**, *12*, 4924.
- [18] E. J. Robertson, A. Battigelli, C. Proulx, R. V. Mannige, T. K. Haxton, L. Yun, S. Whitlam, R. N. Zuckermann, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 379.

Alain DUMON

Professeur de chimie émérite, INSPE d'Aquitaine  
alain.dumon@neuf.fr

# Évolution historique des idées sur l'eau

## Résumé

Nous nous proposons dans cet article de décrire le long chemin parcouru pour arriver à cette définition de l'eau du dictionnaire Larousse : « Corps liquide à la température et à la pression ordinaire, incolore, inodore, insipide, dont les molécules sont composées d'un atome d'oxygène et de deux atomes d'hydrogène » (Le dictionnaire Robert ajoute la formule  $H_2O$ ). Nous nous intéresserons également à l'évolution de la représentation de la molécule d'eau à travers les siècles.

**Mots-clés :** eau, élément, corps composé, formule, représentation

## Abstract

We propose in this article to describe the long road traveled to arrive at this definition of water from the Larousse dictionary: Liquid body at ordinary temperature and pressure, colorless, odorless, tasteless, whose molecules are composed of an oxygen atom and two hydrogen atoms (The Robert dictionary adds the formula  $H_2O$ ). We will also be interested in the evolution of the representation of the water molecule through the centuries.

**Key words:** water, element, compound, formula, representation

Dans le langage courant, l'eau est un élément essentiel à la vie. Pour ceux qui ont un minimum de culture scientifique, l'eau a pour formule  $H_2O$ , c'est-à-dire que sa molécule est formée d'hydrogène et d'oxygène. Beaucoup sont capables de reconnaître l'eau à partir de sa représentation sous une forme coudée en « tête de Mickey ». Mais, pour arriver à ces connaissances quasi communes, un long chemin semé d'entraves et de controverses a été parcouru.

## 1. L'eau comme élément principe

Les systèmes de la nature proposés par les premiers philosophes grecs postulent l'existence d'un Élément Primordial, source de toutes choses. Pour Thalès de Milet (625~620 – 548~545 av. J.-C.), la conception centrale de sa cosmologie repose sur l'Eau comme Élément Primordial de l'Univers. Au milieu du V<sup>ème</sup> siècle avant J.-C., Empédocle d'Agrigente (490-130 av. J.-C.) affirme le pluralisme des éléments associé à l'idée du changement : toute matière est formée de quatre éléments : la Terre, l'Eau, l'Air et le Feu. (Figure 1).



Figure 1. La représentation des 4 éléments par les alchimistes

Ces quatre éléments, unis par l'amour ou dissociés par la haine, peuvent, par mélange et combinaison, produire tous les corps naturels mais ils ne peuvent pas se changer l'un en l'autre, ce qui *a priori* interdit toute transmutation. Les quatre substances élémentaires primordiales dérivent alors de l'action exercée sur la *matière première* par les couples des qualités. Pour changer un élément en un autre il faut changer une qualité ou les deux : par exemple de l'eau qui reçoit de la chaleur, bout et s'évapore. Ce n'est plus de l'eau mais de l'air (humide et chaud).

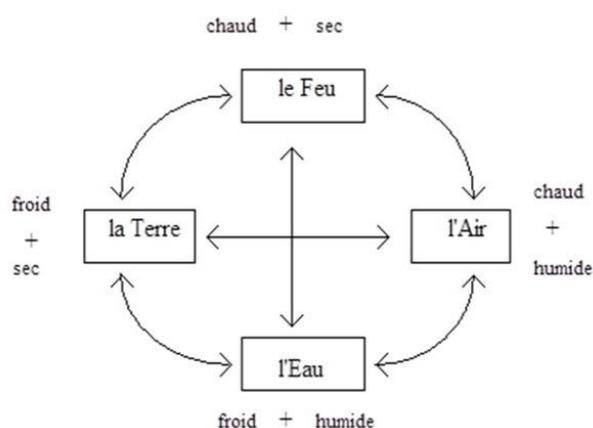


Figure 2. Le changement des qualités des éléments

Progressivement, le statut de ces éléments-principes (l'Eau, l'Air, ...) va changer. A partir du XVII<sup>ème</sup> siècle, les chimistes (Boyle, Lémery, Macquer, ...) vont peu à peu assimiler l'élément-principe avec l'élément-corps simple.

## 2. Les idées sur la constitution des corps

Leucippe de Milet et surtout son élève Démocrite d'Abdère (V<sup>e</sup> siècle av. J.-C.) refusent les idées d'Empédocle sur les quatre éléments. Ils postulent que la matière est constituée de particules indivisibles, *les atomes*, qui ne diffèrent que par leur forme, leur taille et leur arrangement. Epicure (341-270 av. J.-C.) introduira un quatrième attribut, la masse. Pierre Duhem (1861-1916) signale que dans la continuité de ces idées, Lucrèce (98-55 av. J.-C.) décrit la structure de l'eau de mer : « *parmi les corps lisses et ronds qui lui donnent la fluidité et qui, isolés, formeraient de l'eau douce, sont épars d'autres corps, arrondis aussi, ce qui leur*

*permet de suivre les mouvements du liquide, mais rugueux et capables par leurs aspérités de blesser la langue, en lui faisant éprouver une saveur amère* » ([1], p. 14). Cette idée mécaniste sera reprise beaucoup plus tard par René Descartes (1596-1650) qui, en 1637 dans « *Les météores* », définit ainsi les caractères qu'il donne à l'eau : « [...] *je suppose que les petites parties dont l'eau est composée sont longues, unies et glissantes, comme des petites anguilles qui, lorsqu'elles se joignent et s'entrelacent, ne se nouent ni ne s'accrochent jamais pour cela en telle façon qu'elles ne puissent aisément être séparées ; ...* » ([2], p. 160). De même, les conceptions de G.E. Stahl (1660-1734) et d'Isaac Newton (1642-1727) sur la constitution des corps seront voisines de celles d'Epicure et de Descartes : les corps fluides sont formés de particules solides, petits globes à surface lisse capables de se mouvoir. Si pour Stahl ces particules sont séparées par des pores, pour Newton il y a du vide dans la matière.

## 3. De l'élément principe au corps simple

Jean-Baptiste Van Helmont (1577-1644), disciple du médecin et alchimiste Paracelse (1493-1541), considère l'eau comme le vrai principe de toute chose. Pour prouver que l'eau est l'élément de base à partir duquel la nature engendre les terres, il réalise l'expérience du saule. Il plante dans une caisse de 200 livres de terre un saule de 5 livres. Il l'arrose pendant cinq ans avec de l'eau de pluie filtrée. Au bout de cinq ans le saule pèse 169 livres. Le poids de la terre n'ayant pas varié, Van Helmont en conclut que c'est l'eau qui s'est changée en substances solides c'est à dire en terre.

Le premier à mettre en doute l'existence des éléments principes est Robert Boyle (1627-1691) en 1661, dans son ouvrage *The Sceptical Chemist*. Pour lui, les premiers éléments des corps sont les atomes, de différentes dimensions et différentes formes, dont l'union est à l'origine de ce que l'on dénomme vulgairement *élément* [note 1]. Un peu plus tard, en 1757, dans son cours de chimie, Lémery critique également la dénomination que les chimistes donnent alors aux principes : « *Le nom de principe en chymie ne*

doit pas être pris dans une signification tout à fait exacte ; car les substances à qui l'on a donné ce nom ne sont principes qu'à notre égard et qu'en tant que nous ne pouvons aller plus avant dans la décomposition des corps, mais on comprend bien que ces principes sont encore divisibles en une infinité de parties, qui pourraient à plus juste titre être appelées principes » ([3], p. 4). C'est une opinion également défendue par Pierre Joseph Macquer (1718-1784) dans son *Dictionnaire de Chimie*. Il commence par dire que l'expérience « cruciale » de Van Helmont n'est nullement propre à prouver que l'eau est capable de se transformer en terre puis ajoute : « Il paraît donc que l'eau est un corps simple et inaltérable ; du moins les chimistes, n'ayant aucun moyen de la décomposer, peuvent la considérer comme telle : aussi la mettent-ils au nombre des éléments » ([4], tome 1, p. 368). Ce corps simple est un fluide incompressible, volatil qui cristallise sous des formes régulières et symétriques, et qui est capable de dissoudre un grand nombre de corps : air, gaz, terres calcaires, sels, « principe de l'odeur des plantes aromatiques », etc. [note 2].

#### 4. L'eau est un corps composé

Le point de départ de l'étude de la composition de l'eau est la mise en évidence en 1766 par Henry Cavendish (1731-1810) d'un gaz, qu'il dénomme « air inflammable » (notre hydrogène), par action de l'acide sulfurique avec un métal. Vient ensuite la découverte en 1775 d'un air meilleur que l'air ordinaire pour la respiration et l'inflammation (notre oxygène) par le Suédois Carl Wilhelm Scheele (1742-1786), qui le nomme « air du feu », puis, la même année par Joseph Priestley (1733-1804), qui le nomme « air déphlogistiqué », et Antoine Laurent Lavoisier (1743-1794), qui le nomme « air éminemment respirable » et que les chimistes de l'époque appelleront « air vital ». Une controverse sur la paternité de cette découverte va avoir lieu [note 3]. En effet Priestley, en octobre 1774, avait rencontré Lavoisier à Paris et lui avait non seulement parlé de son gaz mais l'avait également préparé en sa présence. Dans son mémoire sur *Le moyen d'augmenter l'action du feu* de 1782, Lavoisier reconnaît la priorité de

Priestley : « ...cet air que Mr Priestley a découvert à peu près dans le même temps que moi, et je crois même avant moi... » ([5], p. 457).

C'est la combustion de l'air inflammable en présence de l'air vital (dénommé principe oxygène par Lavoisier en 1777) qui va conduire à la connaissance de la composition de l'eau. En 1775 Priestley avait observé qu'il faut deux volumes d'air déphlogistiqué et un volume d'air inflammable pour produire une combustion exacte [note 4] et d'autres savants avaient observé que cette combustion conduisait à la formation d'eau (le chimiste français P.J. Macquer, (1775) et le physicien anglais Wartlire, (1781) [note 5]). Cette combustion a alors été étudiée de façon approfondie par divers auteurs, à peu près simultanément, et les résultats publiés entre 1783 et 1784. Priestley (1783), Cavendish (1784) et Gaspard Monge (1746-1818) ([6], figure 3), en 1783, ont réalisé la combustion de l'air inflammable avec l'air déphlogistiqué et ont observé la formation d'un dépôt d'eau pure. Pour ces différents auteurs, l'eau consiste en air déphlogistiqué uni à l'air inflammable (ou phlogiston). Notons que Monge signale que le poids de l'eau obtenue est « à peu près » égal aux poids des deux airs.

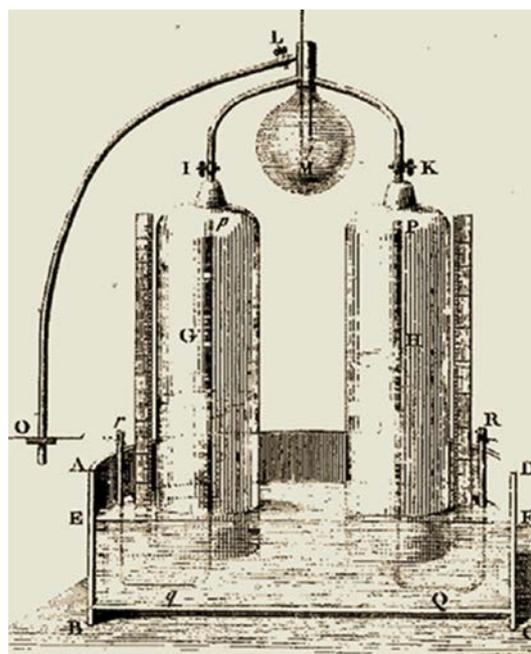


Figure 3. Appareillage utilisé par Monge pour la synthèse de l'eau [6] (G et H : les deux récipients contenant les « airs », M, le ballon où s'effectue la combustion à l'aide d'une étincelle électrique)

Toujours en 1783, Lavoisier réalise en collaboration avec Pierre Simon de Laplace (1749-1827), en présence du Roi, de membres de l'académie et du secrétaire de la Société Royale de Londres, Charles Blagden (1748-1820), cette combustion, mais dans un autre cadre théorique.

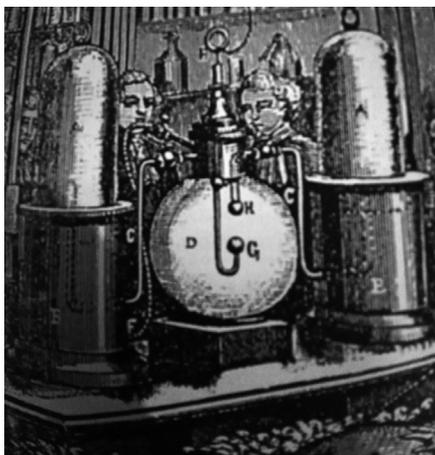


Figure 4. Appareillage de Lavoisier et Laplace

Exit le phlogistique, c'est la combustion de deux parties d'air inflammable avec une partie d'air vital (ou principe oxygène) qui est étudiée (figure 4), la conclusion est la même que celle de Monge. D'autres résultats, relatifs à la décomposition de l'eau, obtenus en collaboration avec Jean Baptiste Marie Meusnier (1754-1793), seront communiqués à l'Académie en 1784.

Mais diverses objections aux conclusions des mémoires de 1783 et 1784 seront formulées par certains membres de la communauté savante,

comme par exemple attribuer l'eau produite à la condensation de l'humidité dissoute par les deux airs et l'air inflammable au métal qui l'aurait fournie [note 6]. Pour lever ces doutes il réalisa, du 27 février au 1<sup>er</sup> mars, devant une assemblée nombreuse, une double expérience où il décomposa et recomposa l'eau [note 7]. Désormais l'eau sera composée « *de quinze parties de gaz inflammable ou d'hydrogène (= qui engendre l'eau), et de quatre-vingt-cinq d'oxygène* » ([7], p. 590).

## 5. La formule de l'eau

Dans ses travaux, Lavoisier a utilisé des équations pondérales reposant sur l'idée que la masse se conserve lors des transformations chimiques. En effet Lavoisier considérait que la conservation de la matière allait de soi : « *on peut poser comme principe que dans toute opération, il y a une égale quantité de matière avant et après l'opération, que la qualité et la quantité des principes sont les mêmes, et qu'il n'y a que des changements, des modifications* » ([8], tome 1, p. 141). Une telle équation pondérale pour la synthèse de l'eau figure dans le « *Traité élémentaire de chimie* » ([8], tome 1, p. 109). Elle établit, avec la méticulosité dont a toujours fait preuve Lavoisier dans ses pesées, que si on brûle 1 livre d'hydrogène dans de l'oxygène en excès, on obtient (en mesures d'époque) 6 livres, 10 onces, 5 gros et 24 grains d'eau. Cela donne un total d'un peu moins de 7 livres, pas trop éloigné de la valeur correcte de 9 livres qu'il eût fallu obtenir.

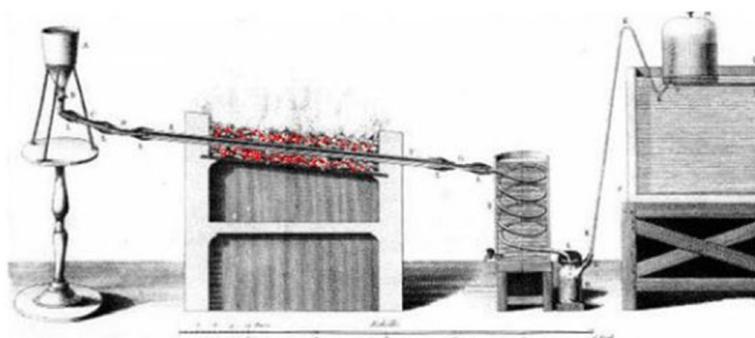


Figure 5. Dispositif expérimental de Lavoisier qui décomposa l'eau en la faisant passer sur du fer incandescent

L'idée d'appliquer les relations mathématiques à la chimie, et en particulier d'établir des relations numériques entre les corps qui se combinent, était également celle de Jeremias Benjamin Richter (1762-1807). Celui-ci introduit en 1792 la loi des nombres proportionnels ainsi que le terme de stœchiométrie pour désigner la science qui mesure les proportions quantitatives ou rapports de masse dans lesquels les principes chimiques sont impliqués.

Fin XVIII<sup>e</sup>, début du XIX<sup>e</sup> siècle se développe l'étude des proportions chimiques des éléments entrant en combinaison. Une des conséquences les plus fécondes de cette étude sera la possibilité de représenter les corps par des formules indiquant leur composition pondérale. Plusieurs lois empiriques vont permettre d'élaborer ces représentations : la loi des proportions définies (Proust, 1799), la loi des proportions multiples (Dalton, 1808), et la loi volumétrique des gaz (Gay Lussac, 1809). Parallèlement à l'élaboration de ces lois, l'attention des chimistes va se porter sur la détermination des poids atomiques des particules ultimes constituant les corps.

En 1808, dans son ouvrage *A New System of Chemical Philosophy*, John Dalton (1766-1844) pose que pour chaque corps simple il existe une particule caractéristique, l'atome de ce corps simple, et que les masses des « particules ultimes » de deux corps simples diffèrent entre elles ; ce sont les masses atomiques des atomes dont Dalton proposera une table. Ces particules sont différentes quand on passe d'un corps simple à un autre et la masse de l'entité élémentaire d'un composé (atome ou élément multiple) est égale à la somme des masses des atomes qui la constitue. Dalton suppose qu'un composé se forme par union d'un nombre entier d'atomes d'un corps simple avec un nombre entier d'atomes d'un autre corps simple. Cette combinaison peut se faire en plusieurs proportions. Il propose un tableau de symboles pour représenter ces atomes (figure 6) et il utilise ces symboles pour représenter la composition des combinaisons dans les groupements d'atomes ([9], p. 218-219).

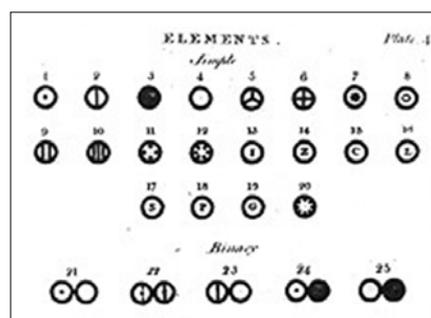


Figure 6. La représentation des atomes et composés binaires par Dalton

La règle que se donne Dalton pour prévoir le nombre de particules qui s'associent lors de l'action chimique entre un corps A et un corps B est la règle de simplicité. Lorsqu'un seul composé entre A et B est connu, Dalton propose de le considérer comme binaire c'est à dire formé d'un seul atome de A et d'un seul atome de B ; s'il y a deux composés l'un d'eux est binaire et l'autre ternaire (un atome de A et deux atomes de B ou le contraire) et ainsi de suite [note 8]. C'est ainsi qu'il est conduit à proposer (HO) pour l'eau, (NH) pour l'ammoniac, etc... (voir figure 6, schémas 21 et 22).

À l'occasion de leur recherche en commun sur la composition de l'air, Joseph Louis Gay-Lussac (1778-1850) et Alexander Von Humboldt (1769-1859) déterminent en 1805, en utilisant un eudiomètre, le rapport des volumes suivant lesquels l'hydrogène et l'oxygène se combinent pour former de l'eau. Ils trouvent que l'eau est formée par la combinaison de deux volumes d'hydrogène et un volume d'oxygène (pour Lavoisier & Meusnier le rapport était de 1,93 et pour Fourcroy, Vauquelin & Seguin, de 2,053) [note 9]. Soupçonnant que les autres gaz pouvaient se combiner dans des rapports simples, Gay-Lussac réalise diverses expériences et prend en comptes les résultats des expériences d'autres auteurs (Berthollet pour l'ammoniac, Davy pour les oxydes d'azote, etc.). Cela débouche sur un mémoire présenté en 1809 à la société d'Arcueil intitulé *Sur la combinaison des substances gazeuses les unes avec les autres* où il énonce sa loi de combinaison des substances gazeuses : « Tous les gaz, en agissant les uns sur les autres, se combinent toujours dans les rapports les plus simples ; et nous avons vu en effet, dans

tous les exemples précédents que le rapport de combinaison est de 1 à 1, de 1 à 2 ou de 1 à 3 » [10].

Une controverse va alors avoir lieu entre Dalton et Gay-Lussac. En effet, d'après Dalton, 1 atome d'un corps s'unit à 1, 2, 3 atomes d'un autre et d'après Gay-Lussac, 1 volume d'un gaz s'unit à 1, 2, 3 volumes d'un autre. Si les rapports des volumes gazeux sont dans des rapports simples cela implique que le nombre de particules dans un volume donné de gaz (pour les mêmes conditions de température et de pression) ne peut varier d'un gaz à l'autre et doit donc être indépendant de la nature du gaz. Dans le cas de l'eau, les travaux de Gay-Lussac faisaient apparaître que 1 volume d'oxygène et 2 volumes d'hydrogène conduisaient à la formation de deux volumes d'eau. Or d'après Dalton l'eau avait pour formule OH donc pour obtenir 2 volumes d'eau il faudrait que l'oxygène se coupe en deux pour s'unir à deux hydrogènes. Pour Dalton qui confond atome et élément, qui n'établit aucune relation explicite entre l'atome et le corps simple et donc ne fait pas la distinction atome - molécule, c'était inadmissible.

En 1811, le physicien Amedeo Avogadro (1776 - 1856), frappé par l'incompatibilité qui existe entre les résultats des expériences de Gay-Lussac et l'hypothèse de Dalton attribuant la combinaison chimique à la soudure d'un certain nombre d'atomes de corps différents, publie dans le Journal de Physique un essai « *d'une manière de déterminer les masses relatives des molécules élémentaires des corps, et les proportions selon lesquelles elles entrent dans les combinaisons* ». Pour franchir l'obstacle dressé par l'atome insécable de Dalton, son raisonnement s'appuie sur les rapports simples de volumes observés lors des combinaisons gazeuses. Cela le conduit à émettre une première hypothèse sur le nombre des particules dans un gaz : « *Il faut donc admettre qu'il y a aussi des rapports très simples entre les volumes des substances gazeuses et le nombre des molécules simples ou composées qui les forment. L'hypothèse qui se présente la première à cet égard et qui paraît même la seule admissible, est de supposer que le nombre des molécules intégrantes dans les gaz quelconques, est toujours*

*le même à volume égal* » [11]. Quelques années plus tard, en 1814, André-Marie Ampère (1775-1836) sera conduit pour des raisons très différentes à proposer la même interprétation des lois de Gay-Lussac qu'Avogadro : « *[...] à des températures égales, les particules de tous les gaz, soit simples, soit composés, sont placées à la même distance les unes des autres. Le nombre des particules est dans cette supposition, proportionnel au volume des gaz* » [12]. Avogadro et Ampère proposent en outre une méthode pour déterminer les masses relatives des molécules des corps et le nombre relatif de ces molécules dans les combinaisons. C'est la méthode des densités de vapeur que les chimistes de cette première moitié du XIX<sup>e</sup> siècle utiliseront pour déterminer les poids moléculaires des corps gazeux. C'est ainsi que dans son mémoire de 1811, en se basant sur les combinaisons volumiques des gaz proposées par Gay-Lussac, en calculant les masses des corps entrant en combinaison connaissant leur « pesanteur spécifique » et en adoptant son hypothèse sur la constitution des corps, Avogadro critique les valeurs des poids atomiques de Dalton et propose des valeurs plus proches de celles connues aujourd'hui : sur la base de 1 pour l'hydrogène, le poids atomique de l'oxygène serait 15,07, celui de l'azote serait 13, celui du carbone 11,36, etc.

C'est en 1819 que Jöns Jacob Berzelius (1779-184) présente à la communauté des chimistes la première méthode générale de détermination des poids atomiques, associée à une nouvelle symbolisation des combinaisons chimiques. Par exemple, une lettre barrée sera utilisée pour représenter deux atomes (HO pour H<sup>2</sup>O) ; des points sur le symbole de l'élément pour représenter les oxydes (tableau 1). Comment Berzelius procède-t-il pour établir ses formules de composition ? La loi des proportions multiples de Dalton et celle des combinaisons volumiques de Gay-Lussac vont lui fournir un premier point d'appui. Quand il s'agit des gaz simples, pour Berzelius, atome et volumes sont identiques : « *Nous ne connaissons que quatre substances élémentaires dont nous puissions mesurer le volume à l'état de gaz : c'est l'hydrogène, l'oxygène, le nitrogène et le chlore* » ([14], t. IV, p.550). Il va donc compter les atomes qui s'unissent en mesurant les volumes,

par exemple il écrit dans le cas de l'eau : « *Si l'on considère l'eau comme formée de deux atomes de radical et d'un atome d'hydrogène, la théorie corpusculaire et la théorie des volumes coïncident, de sorte que leur diversité ne consiste que dans l'état d'agrégation où elle nous présente les corps* » ([14], t. III, p. 44). Donc il attribue à l'eau, formée d'un volume d'oxygène et de deux volumes d'hydrogène la formule HO (soit H<sub>2</sub>O).

Noms des substances	Formules	« Poids de l'atome » (23)	
		O = 100	H = 1
Hydrogène .....	H	6,2398	0,50
	$\text{H}$	12,4796	1,00
Carbone .....	C	76,44	6,13
Eau .....	$\text{H}_2\text{O}$	112,48	9,01
Ac. sulfurique (24).	$\text{S}$	504,16	40,16
Soude (25) .....	Na	390,90	31,32
Chlor. sodique (26).	NaCl	733,55	58,78
Alcool .....	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	290,31	23,26

Tableau 1. Quelques symboles et poids atomiques proposés par Berzelius [13]

La contribution de Berzelius à la détermination des poids atomiques fut considérable. Sa recherche sur la composition des corps (oxydes et sels principalement) l'a conduit à corriger les poids atomiques de Dalton en n'affichant une valeur numérique qu'après l'avoir vérifiée lui-même par l'expérience. Dans son système exposé en 1819, c'est l'oxygène qui est l'élément de référence et il lui attribue le nombre 100. Pour parvenir à ses résultats Berzelius combine, plus ou moins intuitivement, des procédés issus, soit de considérations sur des grandeurs physiques (méthode des densités de vapeur, loi des chaleurs spécifiques de Dulong et Petit), soit d'analogies structurales (loi de l'isomorphisme de Mitscherlich) et avec plus ou moins de bonheur des règles purement chimiques. Les valeurs des poids atomiques présentées sur ces bases en 1828, par rapport à celui de l'hydrogène pris comme unité, seront : C = 11,91, N = 13,93, O = 15,88, Cl = 35,18, I = 126,01, etc.

La représentation des composés chimiques de Berzelius sera rapidement adoptée par divers

chimistes comme Louis Jacques Thenard (1777-1857) et Mathieu-Joseph-Bonaventure Orfila (1787-1853) en France, Johan Wolfgang Döbereiner (1780-1849) et Eilhard Mitscherlich (1794-1863) en Allemagne, en faisant évoluer l'écriture des formules. C'est ainsi que la formule de l'eau deviendra : H<sub>2</sub>O. Cependant, d'autres chimistes opposés à la théorie atomique rejettent les formules atomiques et adoptent le système d'équivalents mis au point par l'Allemand Leopold Gmelin (1788-1853) : « *On peut donc attribuer à chaque substance un certain poids suivant lequel il s'unit à des poids déterminés des autres éléments. Ce poids est le nombre stœchiométrique, l'équivalent chimique, le nombre proportionnel, le poids atomique, etc.* » [note 10]. Outre le fait que la confusion restera totale quant aux valeurs à adopter pour les « équivalents », quand plusieurs combinaisons existent entre les mêmes éléments Gmelin adopte (comme Dalton) une règle de simplicité conduisant, par exemple, à représenter l'eau par HO et H pour l'hydrogène. Telles sont les représentations que l'on trouvera dans la plupart des ouvrages de chimie français de la deuxième moitié du XIX<sup>e</sup> siècle (par exemple les *Leçons de chimie* d'Auguste Cahours (1813-1891) en 1856, et *Les premiers éléments de chimie* de Victor Regnault (1810-1878) en 1855).

## 6. La représentation de l'eau

En 1833, la distinction esquissée par Avogadro entre les différentes sortes de particules (molécules intégrantes, molécules constituantes, molécules élémentaires), est reprise par un successeur d'Ampère, le français Gaudin qui publie cette année-là un mémoire sur *la structure intime des corps inorganiques*. Marc Antoine Gaudin (1804-1880) est un des premiers, sinon le premier, à insister d'une façon absolument catégorique, sur la nécessité de donner deux noms distincts aux molécules et aux fractions de molécules : « [...] Un atome sera pour nous un petit corps sphéroïde homogène, ou point matériel essentiellement indivisible, tandis qu'une molécule sera un groupe isolé d'atomes, en nombre quelconque et de nature quelconque[...] Afin d'écarter les périphrases, (...), nous ferons suivre le substantif molécule de

*l'adjectif monoatomique, biatomique, triatomique, etc.* » [15]. Cette distinction lui permet d'expliquer les réactions chimiques entre gaz, en utilisant les symboles de Dalton pour représenter les réarrangements au niveau microscopique (figure 7).

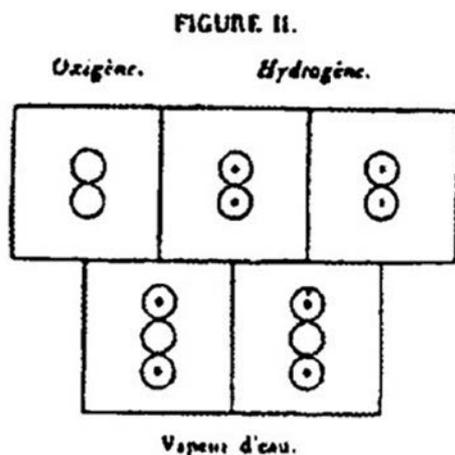


Figure 7. Représentation par Gaudin de la réaction entre l'hydrogène et l'oxygène

Au cours de son travail sur les doubles décompositions, Charles Frédéric Gerhardt (1814-1879) étudie des réactions faisant intervenir des molécules de corps simples gazeux. Dans ce contexte il suit la ligne de pensée de Gaudin

et admet avec lui que les molécules des corps gazeux (hydrogène, chlore, oxygène, azote...) sont diatomiques. Cette hypothèse exige que l'on considère le symbole d'une espèce chimique exclusivement comme représentatif d'un atome de cette espèce ; elle justifie définitivement la formule H<sup>2</sup>O pour l'eau [note 11]. Son travail le conduit en 1848 à une révision fondamentale des masses atomiques et établies par Berzelius près de vingt ans plus tôt. Par exemple, H = 1, C = 12, N = 14 et O = 16. Masses atomiques qui seront adoptées par l'ensemble des chimistes.

Au début des années 1860 les chimistes vont chercher à représenter l'enchaînement des atomes dans une molécule. Dans le cas de l'eau ces représentations seront linéaires. Elles différeront légèrement selon le sens que leur donnent les auteurs (figure 8). Pour Josef Loschmidt (1821-1895), sa schématisation par la mise en relation de l'atome d'oxygène (représenté par deux cercles concentriques symbolisant la diatomicité [note 12]) et de deux atomes d'hydrogène (représentés par deux cercles plus petits) est censée représenter la réalité structurale de la molécule.

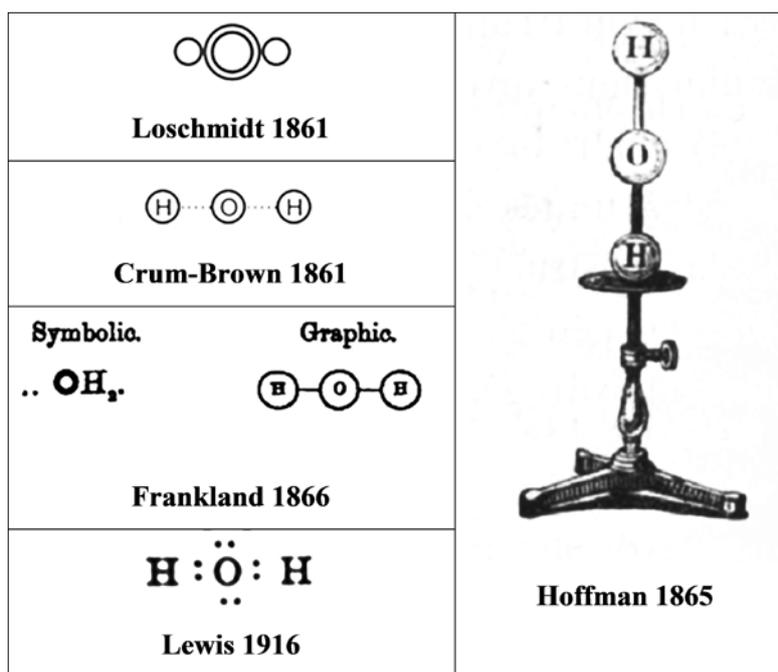


Figure 8. Différentes représentations de la molécule d'eau jusqu'à 1916

La même année, 1861, Alexander Crum Brown (1838-1922), élève de Frankland, représente dans sa thèse les lignes de force unissant entre eux les atomes d'une molécule par des pointillés, qu'il remplacera en 1864 par des traits. Edward Frankland (1825-1899), séduit par ce mode de représentation, l'utilise en 1866 dans ses cours pour introduire la théorie de l'atomicité auprès de « chimistes praticiens ». Il y complète les symboles des atomes en faisant apparaître les liens qu'ils peuvent former avec d'autres éléments. Quant à August Wilhelm Hoffman (1818-1892), il fera faire, en 1865, des modèles en bois pour ses cours à la Royal Institution.

La représentation linéaire persistera jusqu'au début du 19<sup>ème</sup> siècle. Par exemple, Gilbert Newton Lewis (1875-1946) représente en 1916, dans l'article fondateur de sa théorie des « liaisons par paire d'électrons » [16], la molécule d'eau de la façon suivante : deux liaisons OH par mise en commun de deux électrons et deux doublets libres sur l'atome d'oxygène. En effet, dans la molécule d'eau l'atome d'oxygène est entouré de 8 électrons, conformément à la séquence admise par Niels Bohr (1885-1962) en 1913 concernant la répartition des électrons pour les périodes du tableau périodique de Mendeleïev : 2, 8, 8, 18, 18, 32. C'est à partir de l'étude des spectres de vibration rotation que l'eau va devenir une molécule coudée avec un angle entre les deux liaisons OH de 104,45° [note 13].

## 7. L'eau est une molécule polaire

Dans son article de 1916, Lewis considère un mode de liaison entre atomes, apolaire, par paire d'électrons, mais « *les deux électrons communs peuvent s'accrocher plus fermement parfois à l'un des atomes, parfois à l'autre, produisant ainsi une certaine dissymétrie dans la molécule dans son ensemble, et un atome aura un léger excès de charge positive, l'autre de négative* » ([16], p. 775), en précisant que ces atomes n'ont pas un nombre intégral d'unité de charge. L'application de ce modèle à la molécule d'eau, entraîne que : « *Dans une substance comme l'eau les électrons sont tirés de l'hydrogène à l'oxygène et nous avons dans le cas limitatif un certain nombre d'atomes*

*d'hydrogène qui sont complètement séparés en ion d'hydrogène* » (p. 782), Ce qui explique l'autoprotolyse de l'eau. Lewis est ainsi le premier à indiquer que l'eau est une molécule polaire. De telles molécules, qui présentent un moment dipolaire, exercent non seulement une attraction moléculaire élevée à distance, mais peuvent également se combiner entre elles pour donner un phénomène d'association. Il est suivi en cela par Nevil Vincent Sidgwick (1873-1952) qui, dans son ouvrage de 1927, *The electronic theory of valency*, ajoute que l'eau est un solvant qui a une forte constante diélectrique lui permettant de diminuer les interactions entre les ions d'un solide ionique, ce qui permet à l'eau de se combiner avec les ions et de les mettre en solution. De plus, la molécule d'eau peut se coordonner avec un autre atome, aussi bien par l'oxygène qui agit comme donneur que par l'hydrogène agissant comme accepteur. Peter Debye (1884-1966) indique dans son ouvrage, *Polar molecules* ([17], p. 72), que la valeur du moment dipolaire mesurée à partir de la variation de la constante diélectrique de l'eau vapeur avec la température est égale à  $1,87 \cdot 10^{-18}$  e.s.u.<sup>15</sup>. Il donnera deux représentations possibles triangulaires de la molécule d'eau lui permettant d'encadrer cette valeur du moment dipolaire (p. 73) (figure 9a).

Linus Pauling (1901-1992) donnera une valeur légèrement plus faible du moment dipolaire observé de la molécule d'eau,  $1,84 \cdot 10^{-18}$  et, avec une différence d'électronégativité de 1,4, il donne une valeur élevée du moment dipolaire de la liaison OH :  $1,51 \cdot 10^{-18}$  e.s.u. Il est en outre le premier à représenter la molécule d'eau sous sa forme coudée en utilisant les rayons de van der Waals pour représenter les atomes (figure 9b).

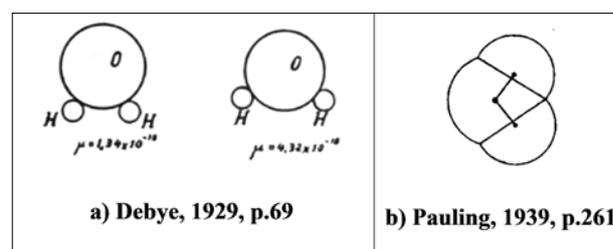


Figure 9a. Les premières représentations de l'eau sous une forme coudée (Debye, 1929, p.69)

Figure 9b. La représentation de l'eau sous une forme coudée (Pauling, 1939, p.261)

Pour expliquer la solubilité des composés non ioniques, comme le sucre, dans l'eau, va être introduite la liaison hydrogène, dont l'importance sera soulignée par Lewis en 1923 : « *Il me semble que l'addition la plus importante à ma théorie de la Valence réside dans la suggestion de ce qui est devenu connu comme le lien hydrogène. L'idée a d'abord été suggérée par le Dr. M. L. Huggins, et a également été avancé par Latimer et Rodebush... Cette suggestion est qu'un atome d'hydrogène peut parfois être attaché à deux paires d'électrons de deux atomes différents, agissant ainsi comme une liaison lâche entre ces atomes* » [note 14]. C'est en effet Maurice Loyal Huggins (1897-1985) qui a le premier fait état de telles « unions faibles » en 1919 dans sa thèse passée sous la direction de Lewis à Berkeley. Cependant, sa première publication sur le sujet n'est parue qu'en 1922 où il déclare que : « *un atome de charge positive ne contenant aucun électron dans sa couche de valence réagissant avec un atome contenant une seule paire de valence peut former une liaison faible* » [18]. Entretemps, Wendell Mitchell Latimer (1893-1955), étudiant de Lewis ayant obtenu sa thèse en 1919, et son camarade de L'université du Kansas, Worth Huff Rodebush (1887-1959), docteur de L'Université de Californie, Berkeley, publient en 1917 un article où ils mentionnent que « *... une paire d'électrons libres d'une molécule d'eau pourrait être capable d'exercer une force suffisante sur un hydrogène tenu par une paire d'électrons sur une autre molécule d'eau pour lier les deux molécules ensemble...* » [19]. De telles interactions électrostatiques, entre l'atome d'oxygène de la molécule d'eau et son doublet libre et/ou de l'atome d'hydrogène et son déficit d'électron, permettront d'expliquer la grande stabilité physique des phases liquides et solides de l'eau ainsi que la solubilité de substances non ioniques.

Reste à expliquer la géométrie de la molécule d'eau. On peut utiliser pour cela la théorie de l'hybridation, développée de façon indépendante par Pauling et John Clark Slater (1900-1976) dans les années 1930, en prenant en considération la suggestion émise en 1940 par Sidgwick et Cecil Powell (1903-1969) de la nécessité de tenir

compte de l'influence des doublets non partagés d'un atome sur la géométrie des liaisons. Ainsi les orbitales hybrides  $sp^3$  de l'atome d'oxygène se recouvrent avec les OA s de l'hydrogène pour donner les deux liaisons OH, les deux doublets libres restants repoussent les deux doublets liants, ce qui fait diminuer l'angle de  $109,5^\circ$  entre deux OA hybrides  $sp^3$  en le faisant passer à  $104,5^\circ$ . La méthode VSEPR (valence-shell electron-pair repulsion) proposée en 1957 par Ronald Gillespie (1924-2021) et Ronald Sydney Nyholm (1917-1971) et développée plus tard par Gillespie, permet également de prévoir la géométrie de la molécule.

En conclusion, on sait aujourd'hui que l'eau est un corps composé d'hydrogène et d'oxygène, dans les proportions de deux volumes pour un volume. Sa formule représentative est  $H_2O$ . La molécule d'eau présente une géométrie coudée avec un angle de  $104,45^\circ$  entre les deux liaisons covalentes OH, de longueur 95,84 pm. L'atome d'oxygène ayant une électronégativité plus forte que celle de l'hydrogène, la liaison OH est polarisée avec une charge partielle négative sur l'atome d'oxygène alors que les atomes d'hydrogène ont une charge partielle positive. Le moment dipolaire de la liaison OH est de 1,4 D. Du fait de la géométrie de la molécule d'eau, les barycentres des charges positives et négatives ne coïncident pas ; la molécule d'eau est donc polaire avec un moment dipolaire de 1,83 D. Cette polarité conduit à la formation de liaisons hydrogène, non seulement entre les molécules d'eau, aussi bien à l'état liquide (de courte durée de vie mais se reformant constamment) qu'à l'état solide (plus stables avec un arrangement tétraédrique), qu'avec des substances non ioniques mais polaires.

## Notes

- [1] Voir Thomson Th. (1831), *The history of chemistry*, vol.1, H. Colburn et R. Bentley: London (internet Archive).
- [2] Notons que la rubrique eau du dictionnaire décrit les : eaux aromatiques (de lavande, de thym,...), eau de chaux, eaux fortes, eau de luce, eau mercurielle, eau de Rabel, eau régale, eau de vie.
- [3] Voir à ce sujet: Berthelot M., 1890, *La révolution chimique : Lavoisier*, Félix Alcan : Paris (Gallica); Daumas M., Les polémiques au sujet des priorités de Lavoisier, *Revue d'histoire des sciences et de leurs applications*, Année 1950, Volume 3, Numéro 2 (Persee), p. 133 – 155
- [4] Cité par Berthelot, p. 112
- [5] Cité par Berthelot, p. 112, et Lavoisier, 1783, p. 469
- [6] Cité dans le mémoire de 1784.
- [7] Pour plus d'informations, voir D. Fauque, 2005, La grande expérience de Lavoisier, *Pour la science*, 336, p. 14-19.
- [8] Dalton n'affirme pas que ce soit toujours ainsi que les choses se passent. Concernant les combinaisons possibles, il écrit simplement : "we should expect one binary, two ternary, and one quaternary, etc., unless some cause appear to the contrary". Par exemple, concernant le cas de l'eau pour laquelle l'analyse en masse donnait 7 oxygène pour 1 hydrogène, "As only one compound of oxygen and hydrogen is certainly known, it is agreeable for the first rule, page 214, that water should be conclude a binary compound; or one atom of oxygen unities with one of hydrogen to form one of water". (p. 275 de Dalton).
- [9] Cité par Ladenburg, A. (1909). *Histoire du développement de la chimie depuis Lavoisier jusqu'à nos jours*, Traduction de la 4ème édition allemande par A. Corvisy, Hermann : Paris, p. 55 (Gallica).
- [10] Cité par Ladenburg, p. 100
- [11] Nous gardons la notation de la multiplicité des atomes à l'aide d'exposants adoptée par les chimistes de cette époque, le passage à une notation par indices datant du XXème siècle seulement.
- [12] L'atomicité, ou puissance de combinaison d'un atome, caractérise le nombre d'atomes auquel un atome peut être combiné.
- [13] Mecke R. and Baumann W., 1932, Das Rotationschwingungsspektrum des Wasserdampfes, *Physikalische Zeitschrift*, 33, 833-835, et Byron T. Darling and David M. Dennison, 1940, The water vapor molecule, *Physical Review*, 57, p. 128-139.
- [14] Cité par Jensen W.B., The Traité de the Third Chemical Revolution: A Tribute to "Valence and the Structure of Atoms and Molecules", Unpublished lecture, in: [www.che.uc.edu/jensen/W.B](http://www.che.uc.edu/jensen/W.B).
- [15] Valeur mesurée par M. Jona, *Physikalische Zeitschrift*, 20, p. 14, 1919 (Cité par Debye).

## Références

Seules sont données ici les références d'ouvrages et de publications à caractère historique ayant été consultés pour la rédaction de l'article et les adresses électroniques des sites où les publications ou biographies sont accessibles en ligne (par exemple Gallica pour <http://gallica.bnf.fr>). Une liste plus complète des références relatives aux auteurs cités est disponible auprès de l'auteur.

- [1] Duhem, P., (1902), *Le mixte et la combinaison chimique*, Fayard, Paris, 1985. (Gallica)
- [2] Descartes, R. (1637), *Les Météores*, in *Œuvres de Descartes*, publiées par Victor Cousin, tome cinquième, F.G. Levrault : Paris 1824. (Google book)
- [3] Lémery, N. (1675). Cours de Chymie, Nouvelle édition revue par M. Baron, Paris, 1756. (Gallica)

- [4] Macquer, P.J., (1766), Dictionnaire de chimie contenant la théorie & la pratique de cette science. Lacombe : Paris, (1762-1778), Tome 1, p. 368. (Gallica)
- [5] Lavoisier, A.L., (1782), Mémoire sur un moyen d'augmenter considérablement l'action du feu et de la chaleur dans les opérations chimiques, *Histoire de l'Académie Royale des Sciences* p. 457 et Œuvres tome 2, p. 423-431. (Gallica)
- [6] Monge, G., (1783), Mémoire sur le résultat de l'inflammation de Gaz inflammable et de l'air déphlogistiqué dans des vaisseaux clos, *Histoire de l'Académie Royale des sciences*, p. 78-88. (Gallica)
- [7] Lavoisier, A.L., (1786), Réflexions sur la décomposition de l'eau par les substances végétales et animales, *Histoire de l'Académie Royale des Sciences*, p. 590-605. (Gallica)
- [8] Lavoisier, A.L., (1789), *Traité élémentaire de chimie*, Cuchet Libraire, Paris, reproduction de l'édition originale, *Culture et Civilisation*, Bruxelles, 1965, Librairie Blanchard, Paris. (Gallica et œuvres complètes de Lavoisier sur [www.Lavoisier.cnrs.fr](http://www.Lavoisier.cnrs.fr))
- [9] Dalton, J., (1808), *A New System of Chemical Philosophy*, R. Bickerstaff, Strand, London. (Google Book).
- [10] Gay-Lussac, L.J., (1809), Mémoire sur la combinaison des substances gazeuses les unes avec les autres, *Mémoires de la Société d'Arcueil*, 2, p. 207-234. (Téléchargeable sur <http://www.sabix.org/bulletin/b5/gay-lussac.html>), et dans Les classiques de la science, *Molécules, Atomes et notation chimique*, Armand-Colin : Paris, 1913 (Gallica).
- [11] Avogadro, A., (1811), Essai d'une manière de déterminer les masses relatives des molécules élémentaires des corps, et les proportions selon lesquelles elles entrent dans les combinaisons. *Journal de physique, de chimie, d'histoire naturelle et des arts*, 73, p.58-76, et *Molécules, atomes et notations chimiques*, Les classiques de la science, Armand Colin : Paris, 1913. (Gallica et consultable en ligne : <http://www.bibnum.education.fr/chimie/>).
- [12] Ampère, A.M., (1814), Lettre à M. le Comte Berthollet : sur la détermination des proportions dans lesquelles les corps se combinent d'après le nombre et la disposition respective des molécules dont leurs particules intégrantes sont composées. *Annales de Chimie*, 50, p.43, et *Molécules, atomes et notations chimiques*, Les classiques de la science, Armand Colin : Paris, 1913. (Gallica)
- [13] Berzelius, J.J., (1819), *Essai sur la théorie des proportions chimiques et sur l'influence de l'électricité*, Méquignon-Marvis, Paris. Traduction française de l'édition parue en suédois en 1818 et traduction de la deuxième édition en 1835 (Gallica).
- [14] Berzelius, J.J., (1831), *Traité de chimie minérale, végétale et animale*, 6 Tomes. Traduction française par Hoefffer et Esslinger (1845-1850), Firmin Didot frères : Paris (Gallica)
- [15] Gaudin, A.M., (1833), Recherches sur la structure intime des corps inorganiques *Annales de chimie et de Physique*, 2ème série, 52, 113-132 (réédition dans *Molécules, atomes et notations chimiques*, Les classiques de la Science, Armand Colin : Paris, 1913, 50-58.
- [16] Lewis, G.N., (1916), The atom and the molecule, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 38, p. 762-786.
- [17] Debye, P., (1929), *Polar molecules*, Dover Publications: New York (Internet Archive)
- [18] Huggins, M.L., (1922), The electronic structure of atoms, *Journal of Physical Chemistry*, 26, 601-625.
- [19] Latimer, W.M, Rodebush, W.H., (1920), Polarity and ionization from the standpoint of the Lewis theory of valence. *Journal of American Chemical Society*, 42, 1419-1433.

---

**Pour vous faire membre de la SRC et accéder gratuitement à la revue Chimie Nouvelle :**

---

il vous suffit de verser au compte BNP Paribas Fortis : BE60 2100 4208 0470  
la somme indiquée dans le tableau ci-dessous :

**Membres résidant en Belgique et au Luxembourg**

Membres effectifs : **50 euros**

- participation gratuite ou à prix réduit à toutes les activités de la SRC
- abonnement gratuit à la revue "Chimie Nouvelle"
- accès gratuit à la bibliothèque de la SRC.

Membres associés : **25 euros**

- réservé, avec les mêmes avantages que les membres effectifs, aux jeunes diplômés du deuxième cycle pendant deux ans, aux professeurs de l'enseignement secondaire et aux retraités.

Membres Juniors : Gratuit

- réservé aux étudiants de dernière année du 2<sup>e</sup> cycle universitaire (2<sup>e</sup> master), des Ecoles d'Ingénieurs industriels et des graduats en Chimie et Biochimie avec les mêmes avantages que les membres effectifs.

Demandeurs d'emploi : **15 euros**

- mêmes avantages que les membres effectifs + insertion gratuite dans Chimie Nouvelle d'une annonce de demande d'emploi.

**Membres résidant à l'étranger**

Membres effectifs : **60 euros**

Membres associés : **35 euros**