Les recherches fondamentales sur la structure de l'atome se poursuivirent en maints pays sur une échelle relativement petite mais efficace les années suivantes, jusqu'à ce que, le 6 janvier 1939, Hahn et Strassman annoncent en Allemagne la première réussite de fission nucléaire. On découvrit peu après que la désintégration d'un atome d'uranium-235 par un neutron, en plus de dégager une quantité remarquable d'énergie, produisait d'autres neutrons, ce qui fit naître la possibilité de créer une réaction en chaîne si rapide qu'un nouvel explosif d'une puissance terrible, utilisable à des fins militaires, pourrait en découler.

La seconde guerre mondiale, déclenchée huit mois plus tard, a d'abord relégué au second plan l'intérêt suscité par l'exploitation de cette vaste énergie dont la présence à l'intérieur du noyau était maintenant reconnue. Mais dès que les savants eurent attiré l'attention de leurs gouvernements respectifs sur les applications militaires possibles de l'énergie atomique, les travaux de mise en valeur furent activés.

Au Canada, les premières recherches sur la possibilité de libérer de l'uranium une grande quantité d'énergie ont été effectuées au Conseil national de recherches en 1940. M. George C. Laurence dirigea une expérience faite à l'aide d'un tonneau de coke et d'uranium. Dans le tonneau, enduit de paraffine solide et rempli de dix tonnes de coke calciné de pétrole, on avait enfoui des paquets régulièrement espacés d'oxyde d'uranium. On voulait établir, en mesurant le comportement des neutrons au sein de cette matière, si une grande quantité d'énergie pouvait être libérée en modérant l'action des neutrons (ralentie par le carbone du coke) suffisamment pour produire une réaction en chaîne et déterminer la quantité de matière requise à cette fin.

Alors que se poursuivaient les expériences au Conseil national de recherches, aux États-Unis les tentatives en vue de produire une réaction en chaîne faisaient des progrès rapides et, le 2 décembre 1942, la première réaction nucléaire en chaîne provoquée par l'homme déclencha une libération dirigée de l'énorme quantité d'énergie emmagasinée dans l'atome. Dans la cour de squash, sous l'estrade ouest de Stagg-Field, à l'Université de Chicago, des savants américains, sous la direction de Enrico Fermi, accumulèrent (d'où le nom de "pile") des couches de graphite et d'uranium jusqu'à ce que les indicateurs de puissance révèlent qu'une réaction en chaîne avait été déclenchée.

En 1942, des expériences remarquables ayant été faites au Royaume-Uni, le gouvernement de ce pays proposa à celui du Canada l'organisation au Canada d'une entreprise conjointe d'énergie atomique. L'entente fut conclue et, en janvier 1943, des savants britanniques arrivaient au pays pour travailler de concert avec des savants canadiens, recrutés hâtivement, à un centre de recherches aménagé dans une maison de la rue Simpson, à Montréal. En février, le groupe déménageait à l'immeuble récemment achevé de l'Université de Montréal pour y travailler dans le plus grand secret au modèle d'une pile à eau lourde. Malgré les progrès considérables réalisés dans ce laboratoire sur l'étude de procédés nucléaires fondamentaux, le personnel se trouvait gêné du fait qu'aux États-Unis, où les recherches étaient bien avancées, on croyait qu'une collaboration étroite avec les savants de Montréal,—partant une plus grande diffusion des résultats atteints en ce pays,—comporterait des risques en matière de sécurité.

A la Conférence de Québec, en août 1943, le président Roosevelt, le premier ministre Churchill et le premier ministre Mackenzie King étaient convenus des avantages d'une coordination plus étroite dans le domaine nucléaire. Entre autres