

Lumière sur les molécules chirales

Résumé Une molécule chirale n'est pas superposable à son image dans un miroir. L'étude de la chiralité a toujours été fortement liée à l'utilisation de la lumière, de la découverte du pouvoir rotatoire au développement de méthodes spectroscopiques récentes. Cet article décrit quelques applications de spectroscopie laser et de spectroscopie chiroptique à l'étude de la structure d'édifice chiraux ou des processus de reconnaissance moléculaire dans lesquels la chiralité joue un rôle important.

Mots-clés Chiralité, spectroscopie laser, reconnaissance moléculaire, spectroscopie chiroptique.

Abstract Shedding light on chiral molecules

A chiral molecule cannot be superimposed on its mirror image. The study of chirality has always been intimately related to the use of light, from the discovery of rotatory power to the development of advanced spectroscopic methods. This article describes a few applications of laser spectroscopy and chiroptical spectroscopy to the study of chiral edifices or molecular recognition processes in which chirality plays a major role.

Keywords Chirality, laser spectroscopy, molecular recognition, chiroptical spectroscopy.

Chiralité et lumière : des liens forts

La chiralité est un thème central dans de nombreux domaines de la science, de la physique des particules élémentaires à la biologie [1]. Un objet chiral est défini par le fait qu'il n'est pas superposable à son image dans un miroir. Cette propriété est très fréquemment rencontrée au niveau moléculaire ; elle caractérise en particulier la plupart des molécules du vivant. L'histoire de la chiralité est intimement liée à celle de la lumière, puisqu'on peut en trouver les débuts au moment de la découverte par F. Arago du pouvoir rotatoire du quartz en 1811. La notion de substance lévogyre ou dextrogyre, c'est-à-dire qui fait tourner le plan de polarisation de la lumière vers la gauche ou vers la droite, est amenée par Biot l'année suivante. C'est aussi à Biot qu'on doit une avancée importante en 1815 : il découvre que le pouvoir rotatoire n'existe pas uniquement dans les cristaux, mais aussi dans certains produits organiques liquides comme la térébenthine ou en solution comme le sucre. C'est en s'appuyant sur ses connaissances en optique et en sciences des cristaux, et sur son sens aigu de l'observation, que Pasteur découvre l'origine moléculaire de la chiralité qu'il appelle « dissymétrie moléculaire ».

Tout part de l'étude de l'acide appelé paratartrique, résultant du chauffage de l'acide tartrique et découvert en 1818 par un industriel du sud de l'Alsace. Ses propriétés font pressentir une relation d'isomérisation avec l'acide tartrique naturel, issu de la fermentation du raisin, mais contrairement à ce dernier, ses solutions n'ont pas de pouvoir rotatoire. En faisant cristalliser un sel double de sodium et d'ammonium de l'acide paratartrique, Pasteur découvre qu'il est composé de cristaux hémihédriques images l'un de l'autre dans un miroir qui, une fois dissous séparément dans l'alcool, possèdent un pouvoir rotatoire. Pasteur prouve ainsi la nature moléculaire de la chiralité, déjà pressentie par Biot. Cette notion sera confirmée par celle de carbone asymétrique proposée indépendamment par J.A. Le Bel et J.H. van't Hoff en 1874, qui marque la naissance de la stéréochimie.

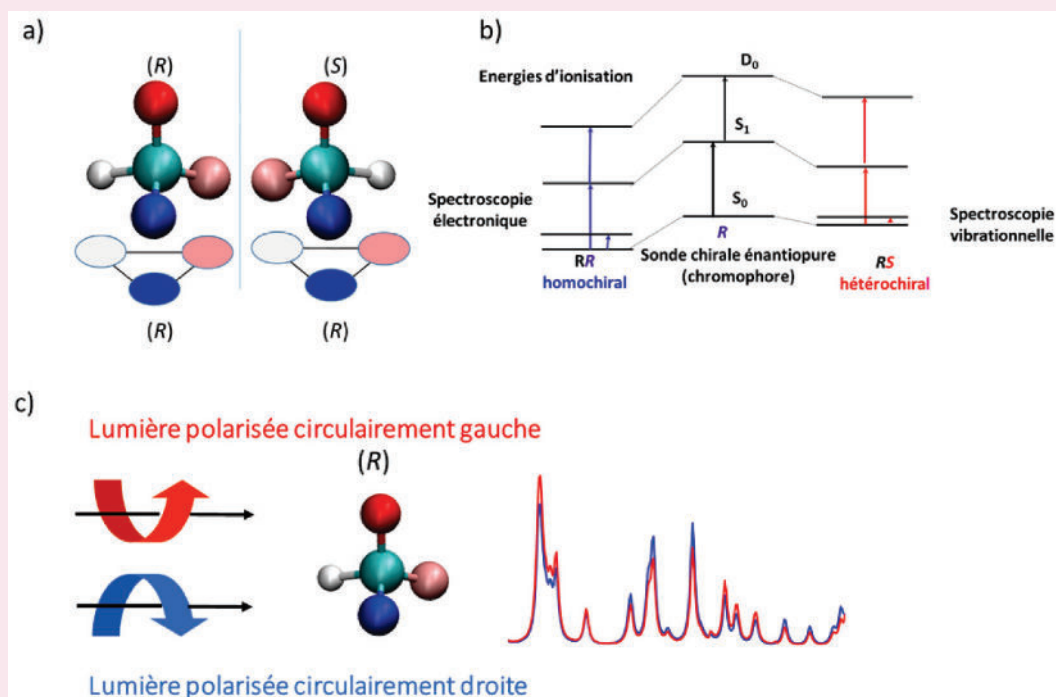
Le terme de chiralité, proposé par Lord Kelvin en 1894, vient du mot grec qui signifie main et s'impose rapidement. En effet, quelle est la meilleure illustration de la chiralité que l'image des mains droite et gauche qui ne sont pas superposables l'une à l'autre ?

Lexique

- **Centre stéréogène** : atome dont la présence rend la molécule chirale, par exemple un carbone asymétrique, c'est-à-dire possédant quatre substituants différents. Notons que le terme de carbone asymétrique est aujourd'hui remplacé par l'IUPAC par celui de « chiralité centrale autour d'un atome de carbone ».
- **Configuration absolue** : arrangement dans l'espace des atomes d'une molécule chirale ainsi que sa description stéréochimique.
- **Conglomérat racémique** : « Mélange en quantités égales de deux énantiomères sous forme de cristaux non identiques dont chacun ne contient qu'un seul des deux énantiomères présents » [17].
- **Énantiomère** : les deux formes images l'une de l'autre dans un miroir d'une molécule chirale sont appelées énantiomères. Dans cet article, on utilise la nomenclature de Cahn-Ingold-Prelog où les lettres R (pour rectus) et S (pour sinister) sont utilisées pour distinguer les deux énantiomères. Dans le cas des acides aminés et des sucres, on utilise la nomenclature L et D qui est celle qui apparaît le plus fréquemment dans la littérature. Dans le cas des acides aminés présentés ici, L correspond à S et D correspond à R.
- **Homochiral** : système composé de deux sous-systèmes de même configuration absolue. À opposer à hétérochiral.
- **Mélange racémique** : mélange composé à parts égales des deux énantiomères d'une molécule chirale.
- **Polarisation** : propriété d'une onde lumineuse dont la direction du champ électrique présente une orientation particulière. Le champ électrique d'une onde polarisée linéairement oscille le long d'un axe constant perpendiculaire à l'axe de propagation de la lumière. Dans une onde polarisée circulairement, il tourne dans un plan perpendiculaire à l'axe de propagation.
- **Pouvoir rotatoire** : propriété d'une substance de faire tourner le plan de polarisation de la lumière polarisée linéairement.

L'histoire de la découverte de Pasteur a été récemment relatée en détail dans les *Reflets de la physique* [2], mais soulignons ici que Pasteur établit très tôt le lien entre chiralité et vivant. Tous les acides aminés naturels chiraux possèdent en effet la même configuration absolue L, c'est ce qu'on appelle l'homochiralité de la vie, dont l'origine fait l'objet de nombreux débats [3]. Pasteur s'intéresse en 1859 à la fermentation en lien avec une problématique industrielle, la production d'alcool de betterave. Il montre que la levure de bière est active sur l'acide tartrique naturel, mais laisse son énantiomère intact. Il en déduit que la levure est elle aussi « dissymétrique » et, écrit-il,

Chiralité et rôle de la chiralité dans la reconnaissance moléculaire



a) Une molécule chirale n'est pas superposable à son image dans un miroir, c'est le cas du carbone asymétrique dont les images, qu'on appelle énantiomères, sont notées ici (R) et (S). Dans le cas des acides aminés, on utilisera aussi la notation de Fischer qui désigne les deux énantiomères par L et D. L'interaction du substrat chirale (R) avec l'énantiomère (R) est différente de celle avec l'énantiomère (S). C'est sur ce principe de reconnaissance chirale que reposent les études spectroscopiques de complexes entre molécules chirales.

b) La stabilisation différente des complexes (RR) et (RS) se manifeste par des déplacements différents des transitions électroniques ou vibrationnelle par rapport au chromophore isolé, ainsi que des énergies d'ionisation.

c) Une onde polarisée circulairement est définie par le fait que le vecteur champ électrique qui la caractérise effectue une rotation complète autour de l'axe de propagation au cours d'une période optique. C'est un objet chiral puisque la rotation du champ électrique combinée à la propagation de l'onde décrit une hélice. Elle est polarisée circulairement droite ou gauche selon le sens de rotation du champ. Une molécule chirale interagit différemment avec une onde polarisée circulairement droite ou gauche. Les différences d'absorption sont schématiquement représentées sur le spectre : l'énantiomère (R) absorbe plus, ou moins, ou autant l'onde polarisée circulairement droite (en bleu) que l'onde circulaire gauche (en rouge).

« ne s'accommodera pas à un degré égal d'un aliment qui lui-même sera dissymétrique dans le même sens ou en sens inverse ». La notion de reconnaissance chirale, schématisée dans l'encadré 1, est là : on ne peut différencier deux énantiomères qu'en les faisant interagir avec une sonde qui est elle-même chirale. Cette sonde peut être de nature chimique, par exemple une autre molécule chirale. C'est à la base de l'action de la levure de bière décrite plus haut, de celle des catalyseurs utilisés en catalyse asymétrique, ou de la chromatographie en phase chirale. Ces disciplines reposent toutes les deux sur la formation de complexes transitoires, faiblement liés, entre deux molécules chirales. Les complexes sont dotés de propriétés différentes selon qu'ils associent des molécules de configurations absolues identiques ou opposées. L'étude spectroscopique de complexes faiblement liés sera l'objet de la première partie de cet article [4]. La sonde chirale peut aussi être de nature physique, comme une onde polarisée circulairement. C'est à la base de ce qu'on appelle les spectroscopies chiroptiques, c'est-à-dire les méthodes spectroscopiques distinguant les deux énantiomères d'une molécule chirale, dont la deuxième partie de cet article donnera un exemple [4-5]. Ces différentes approches sont résumées dans l'encadré 1. Le lien entre chiralité et lumière est toujours d'actualité, que la lumière soit utilisée pour sonder la chiralité comme ici, ou que la chiralité des molécules ou des matériaux soit à l'origine de propriétés optiques particulières comme les guides d'onde chiraux ou les matériaux émettant de la lumière polarisée

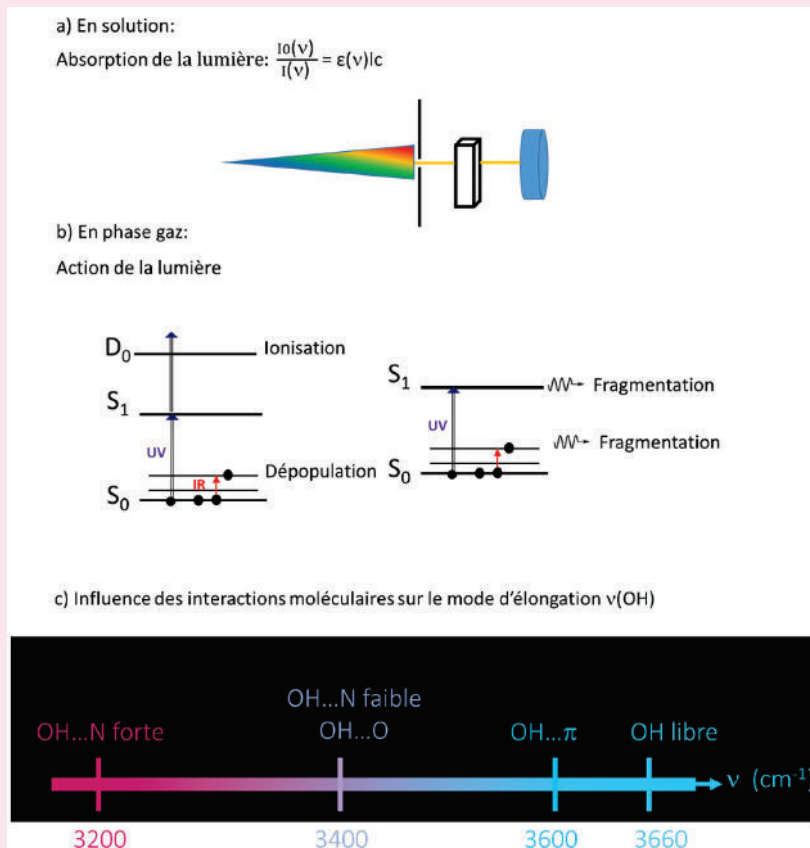
circulairement. Ces aspects sont, avec beaucoup d'autres, étudiés au sein du groupement de recherche du CNRS CHIRAFUN (GdR Chiralité et multifonctionnalité).

Spectroscopie de complexes moléculaires chiraux

Le principe de l'expérience consiste à étudier les complexes formés entre molécules chirales et impliqués dans des processus de reconnaissance moléculaire, isolés en phase gazeuse, sans l'influence d'un solvant ou d'un milieu extérieur. Ils sont caractérisés au niveau moléculaire par des méthodes précises de spectroscopie laser. On détecte ainsi les différences entre les spectres électroniques ou vibrationnels du complexe homochiral, formé de deux molécules de mêmes configurations absolues, et du complexe hétérochiral, formé de deux molécules de configurations absolues opposées (voir encadré 1). Les complexes étudiés sont faiblement liés et seraient détruits par l'agitation thermique à température ambiante. Il faut donc utiliser des dispositifs expérimentaux qui conjuguent deux objectifs apparemment contradictoires : la basse température et la phase gazeuse. Pour l'étude des molécules neutres, ce but est atteint par l'utilisation d'un jet supersonique. Un jet supersonique repose sur une détente adiabatique d'un gaz neutre, typiquement un gaz rare comme l'hélium, à travers une tuyère de faible diamètre (de l'ordre de 100 μm). Le gaz rare estensemencé par les molécules étudiées qu'on met en phase gazeuse soit par chauffage, soit

Encadré 2

Spectroscopie d'action



a) En solution, on mesure l'absorption de la lumière par la différence entre l'intensité de l'onde incidente I_0 et après traversée de l'échantillon I , selon la loi de Beer Lambert où l est la longueur de la cuve, c la concentration de l'échantillon, et $\epsilon(\nu)$ le coefficient d'absorption molaire à la fréquence ν .

b) En phase gaz, la faible densité des espèces impose d'utiliser des spectroscopies d'action. À gauche, le spectre électronique d'une molécule neutre est obtenu par ionisation biphotonique par l'intermédiaire d'un état résonant. La transition entre l'état fondamental S_0 et le premier état singulet excité S_1 est suivie de l'absorption d'un deuxième photon qui provoque l'ionisation. La formation d'un courant d'ions traduit la présence d'une transition électronique issue de l'état fondamental. On peut mesurer un courant d'ions correspondant à une masse et donc une espèce donnée. Si on applique en plus un laser IR, l'absorption d'un photon IR diminue la population de l'état fondamental et se traduit par la diminution du signal d'ion. L'apparition de « trous » dans le signal d'ions mesuré quand on fait varier la longueur d'onde du laser IR correspond donc au spectre vibrationnel. Cette méthode nécessitant l'utilisation de deux lasers, IR et UV, on la qualifie de méthode de double résonance IR-UV. À droite, l'absorption d'un photon par une espèce chargée piégée dans un piège à ion se traduit (dans les cas favorables) par sa fragmentation. On mesure donc le spectre électronique ou vibrationnel par l'apparition d'un signal d'ions correspondant à la masse du fragment. On peut aussi appliquer des méthodes de double résonance comme pour les molécules neutres. La caractéristique des méthodes de double résonance est qu'elles sont sélectives en conformère. En effet, le spectre IR obtenu est celui de l'espèce dont la transition électronique correspond à la longueur d'onde du laser UV. Les spectres étant très résolus, à cause de la résolution spectrale des lasers et de la basse température du milieu, chaque isomère ou conformère d'une même espèce absorbe à une longueur d'onde caractéristique et bien définie.

c) Influence sur la fréquence du mode d'élongation $\nu(\text{OH})$ de la force de la liaison hydrogène dans laquelle le groupement OH est impliqué comme donneur. La fréquence diminue quand la force de l'interaction augmente.

si elles sont peu volatiles par ablation laser. La détente d'une zone de haute pression (quelques bar), vers une zone de basse pression (quelques 10^{-9} bar), provoque un refroidissement des degrés internes de liberté des molécules et la formation de complexes faiblement liés. Les systèmes chargés sont étudiés dans un piège à ions cryogénique, qui est un piège à ions quadrupolaire maintenu à basse température. Dans les deux dispositifs, les températures atteintes sont de l'ordre de 10 à 20 K. Les molécules et complexes étudiés sont donc dans leur état vibrationnel fondamental, ce qui simplifie grandement les spectres. Ces milieux sont très peu denses, et on utilise ce qu'on appelle des spectroscopies d'action, c'est-à-dire des méthodes qui détectent non pas l'absorption de la lumière, qui serait indétectable à ces faibles concentrations, mais l'action que celle-ci a sur le système (voir encadré 2). Elles se caractérisent par le fait qu'on peut enregistrer séparément le spectre électronique ou vibrationnel des différents conformères des différentes espèces présentes dans le jet.

Une vision moléculaire du conglomerat

La chance de Pasteur, mais comme il le disait lui-même, « *la chance ne sourit qu'aux esprits préparés* », a été que le sel double de sodium et d'ammonium de l'acide paratartrique cristallise sous la forme de conglomerat, ce qui est le cas de moins de 5 à 10 % des substances organiques. Cela revient à dire que chaque énantiomère préfère cristalliser avec son semblable plutôt qu'avec l'énantiomère opposé. Cette préférence homochirale se reflète-t-elle au niveau moléculaire ? L'exemple du dimère des dérivés du cyclohexanediol le prouve (figure 1). Le *cis*-1-phénylcyclohexane-1,2-diol cristallise sous forme d'un conglomerat, et son cristal est formé de longues chaînes composées de dimères homochiraux (figure 1a). Le dimère du *cis*-1-phénylcyclohexane-1,2-diol a été formé en jet supersonique, en utilisant soit le produit énantiopure, soit le mélange racémique. Dans le premier cas, on ne forme que le dimère homochiral ; dans le deuxième cas, on forme aussi le dimère hétérochiral. Ceux-ci sont donc

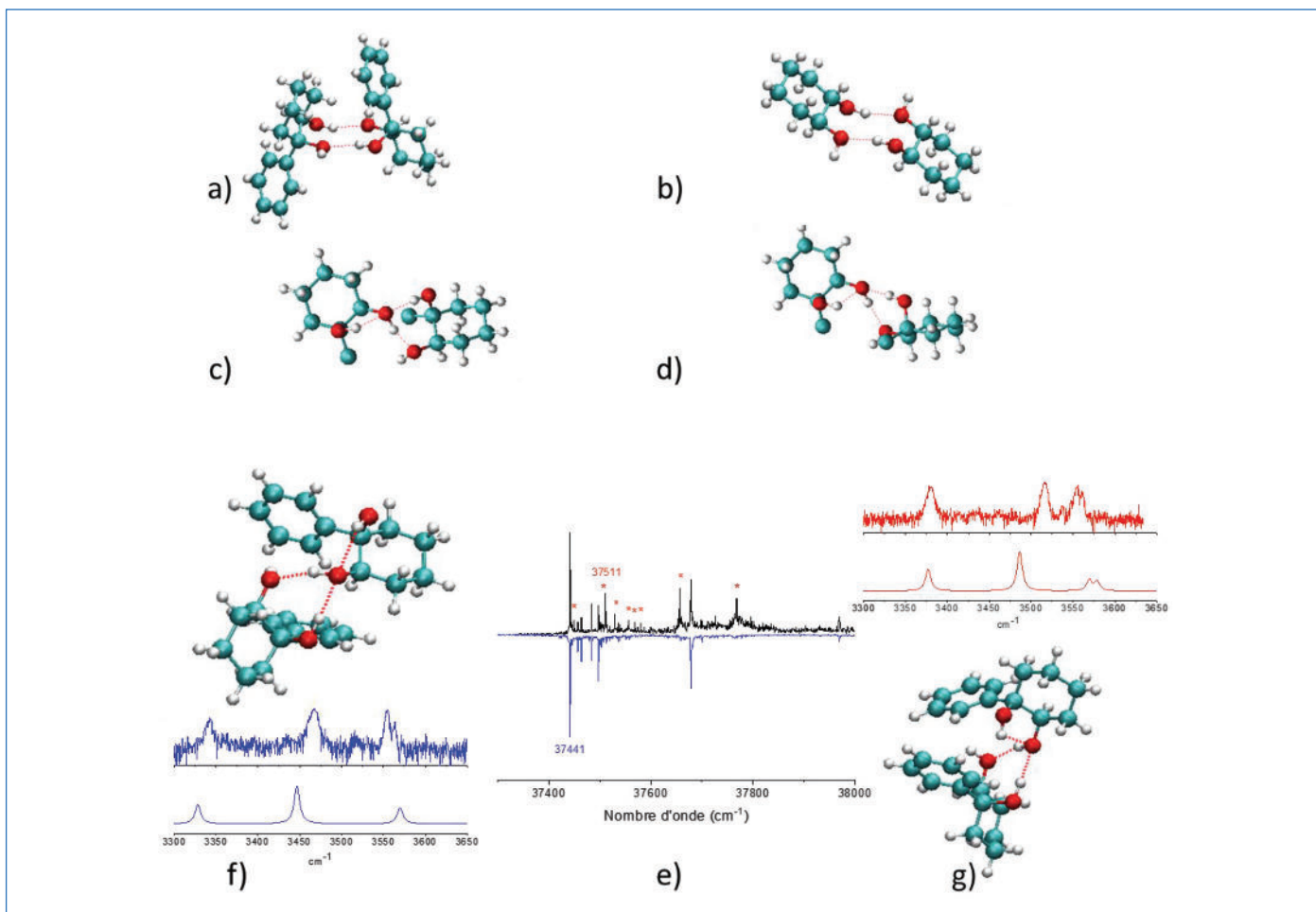


Figure 1 - Dimères extraits de la structure cristallographique : a) du *cis*-1-phénylcyclohexane-1,2-diol énantiopure, b) du *trans*-1,2-cyclohexanediol racémique, dimères en phase gazeuse du *cis*-1-phénylcyclohexane-1,2-diol, c) dimère homochiral, d) dimère hétérochiral. Les cycles aromatiques ont été omis par souci de clarté dans les figures c) et d). Les liaisons hydrogène OH...O sont symbolisées par des pointillés. e) Spectre électronique du *cis*-1-phénylcyclohexane-1,2-diol énantiopure (en bleu) et racémique (en noir). Les raies indiquées par * correspondent au dimère hétérochiral. Spectre vibrationnel expérimental obtenu par double résonance IR-UV et spectre calculé pour la structure la plus stable f) du dimère homochiral (en bleu), g) du dimère hétérochiral (en rouge). Les structures montrées en c) et f) sont identiques entre elles, comme celles montrées en e) et f).

aisément distingués par leurs spectres électroniques montrés *figure 1e*. Les spectres vibrationnels expérimentaux des deux dimères (*figures 1f* et *g*) sont comparés à ceux simulés à partir des structures les plus stables calculées par des méthodes de chimie quantique. Les complexes montrés dans les *figures 1f* et *1g* sont ceux dont le spectre reproduit le mieux l'expérience. Ils sont d'autre part les plus stables parmi les structures calculées. Les mêmes complexes sont montrés *figures 1c* et *d* en omettant le cycle benzénique pour mieux visualiser les liaisons hydrogène. Ces dimères sont différents de ceux qui constituent le cristal. En effet, les dimères au sein des cristaux sont liés par un double pont hydrogène OH...O, le OH accepteur étant orienté vers l'extérieur pour prolonger le cristal. Le dimère en phase gaz, lui, optimise le nombre de liaisons hydrogène. Les deux dimères, homochiral comme hétérochiral, font intervenir deux liaisons hydrogène OH...O intermoléculaires et une liaison OH...O intramoléculaire. Ces liaisons hydrogène sont moins fortes pour le dimère hétérochiral, comme l'attestent des déplacements vers les basses fréquences plus faibles pour les modes d'élongation $\nu(\text{OH})$. Les calculs de chimie quantique confirment qu'il est moins lié que le dimère homochiral, ce qui se traduit aussi par des intensités plus faibles des raies qui n'apparaissent que dans le spectre électronique du mélange racémique, celles dues au dimère hétérochiral. On retrouve donc là la préférence homochirale observée dans le cristal [6]. Notons qu'un

raisonnement analogue s'applique au *trans*-1,2-cyclohexanediol. Le dimère isolé en phase gazeuse montre une préférence hétérochirale marquée [7]. En phase solide, la molécule cristallise sous forme de racémate et la cellule unité du cristal contient deux molécules de configuration absolue opposée (*figure 1b*), témoignant de la même préférence hétérochirale qu'en phase gazeuse.

Une vision moléculaire du rôle de la chiralité dans l'influx nerveux

Les études en phase gazeuse semblent à première vue très éloignées du monde de la biologie où les phénomènes se produisent en milieu aqueux. Pourtant, elles contribuent à apporter des informations sur des processus complexes comme la reconnaissance moléculaire. Celle-ci, qu'on peut définir comme la reconnaissance sélective d'une molécule ou macromolécule par une autre entité chimique, joue un rôle important dans la plupart des processus du vivant. Elle repose sur des interactions complémentaires entre un récepteur et sa cible. La chiralité joue un rôle prépondérant dans ces processus (voir *encadré 1*). C'est parce que les deux énantiomères d'une molécule chirale ne sont pas reconnus de la même façon dans l'organisme qu'ils n'ont pas la même action. On peut citer l'exemple du dextrométhorphan, un composé des sirops contre la toux, dont l'énantiomère, le lévométhorphan, est par son effet narcotique puissant létal à très faible dose.

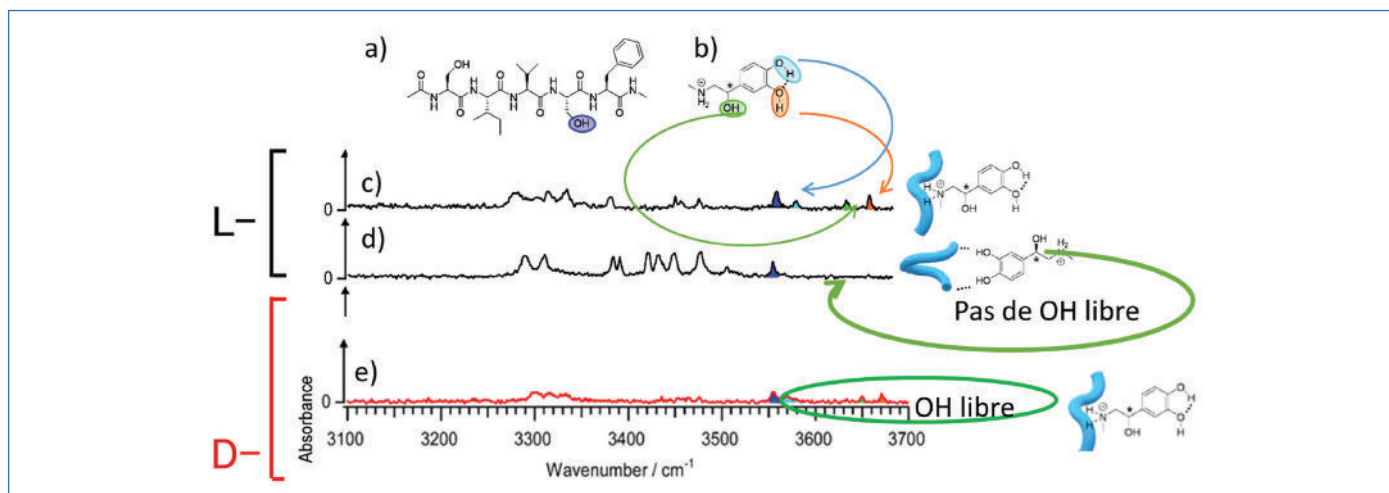


Figure 2 - a) Structure du peptide SIVSF où S est la sérine, I l'isoleucine, V la valine, F la phénylalanine. b) Adrénaline protonée (AdH^+). Le carbone chiral est indiqué par *. c) Spectres vibrationnels des complexes formés entre les deux énantiomères de l'adrénaline protonée permettant de proposer un schéma des deux modes d'interaction possibles entre le peptide SIVSF et la (L)-adrénaline protonée, c'est-à-dire une interaction de type ammonium (c) et catéchol (d). Notons qu'avec la (D)-adrénaline, qui ne possède pas la configuration absolue naturelle L, le complexe lié par le catéchol ne se forme pas (e).

Un autre exemple est l'activité des récepteurs β -adrénergiques, situés dans la membrane cellulaire. La reconnaissance moléculaire entre ce récepteur et un neurotransmetteur, comme l'adrénaline ou une molécule structurellement proche, est à l'origine de la transmission de l'influx nerveux. Le mode de ligandation du récepteur aux biomolécules, capables de l'activer et de provoquer une réponse biologique, est connu et la détermination de la structure cristallographique du récepteur a valu à Brian Kobilka le prix Nobel en 2012. Le récepteur β_1 -adrénergique est une protéine complexe, composée de plusieurs hélices traversant la membrane cellulaire. Toutefois, l'interaction entre des neurotransmetteurs de la famille des catécholamines avec ce récepteur implique une séquence limitée de cinq acides aminés, correspondant au pentapeptide SIVSF décrit dans la figure 2, et composé de l'enchaînement des acides aminés sérine (S), isoleucine (I), valine (V), sérine (S) et phénylalanine (F). On peut donc modéliser l'interaction entre le récepteur protéique et son ligand de façon simple, en phase gazeuse, par les complexes formés entre ce pentapeptide et des neurotransmetteurs de la famille des catécholamines. Ces études sont réalisées en collaboration avec le Tokyo Institute of Technology (Japon) [8]. Elles visent à comprendre les interactions responsables de la reconnaissance moléculaire au niveau microscopique, en formant des complexes entre le SIVSF et diverses molécules de la famille des catécholamines dans un piège à ion cryogénique. Les spectres vibrationnels des complexes entre le SIVSF et les molécules qui activent naturellement le récepteur protéique, comme l'adrénaline protonée, sont montrés dans la figure 2. Deux isomères différents des complexes coexistent dans nos conditions expérimentales.

Un des complexes implique une interaction de type « ammonium », où la catécholamine est liée au pentapeptide par son groupement ammonium, ce qui se manifeste sur le plan spectroscopique par une transition caractéristique d'un groupement OH libre. L'autre complexe implique une interaction de type « catéchol » entre les groupements OH phénoliques du ligand catécholamine et le pentapeptide. Cela se traduit par la disparition des bandes attribuées à des groupements OH libres. Les molécules qui n'activent pas biologiquement le récepteur, comme la noradrénaline ou la dopamine protonée, ne forment en revanche qu'un type de

complexe avec SIVSF, impliquant une interaction de type ammonium. Ces résultats indiquent que le mode de liaison observé dans le complexe reflète celui qui existe pour la protéine entière : pour les neurotransmetteurs actifs biologiquement, on observe la coexistence d'un complexe lié par l'ammonium et d'un complexe lié par le catéchol (figure 2). C'est précisément le mode d'interaction qui a été proposé dans la protéine entière, à la suite d'études de cristallographie ou de mutagenèse dirigée. En revanche, les ligands inactifs biologiquement ne forment que le complexe lié par l'ammonium. Le changement de configuration absolue du neurotransmetteur empêche la formation du complexe lié par les deux OH du catéchol. Ces résultats suggèrent qu'un changement de configuration absolue du neurotransmetteur le rend inactif sur le plan de l'activité biologique et illustrent l'importance de la chiralité dans la reconnaissance moléculaire.

Les spectroscopies chiroptiques

Une autre façon de sonder la configuration absolue d'une molécule est de la faire interagir avec une onde polarisée circulairement : c'est ce qu'on appelle la spectroscopie chiroptique. La plus connue de ces méthodes est le dichroïsme circulaire électronique, qui est la faible différence d'absorption entre une onde polarisée circulairement droite ou gauche dans le domaine des transitions électroniques. C'est une méthode utilisée en particulier pour accéder à la structure secondaire et tertiaire des protéines : les hélices α , les feuillettes β , ou d'autres structures secondaires, ont des signatures bien distinctes en dichroïsme circulaire électronique dans la région de l'UV lointain (entre 160 et 240 nm).

Une méthode plus récente est le dichroïsme circulaire vibrationnel, qui est la faible différence d'absorption entre une onde polarisée circulairement droite ou gauche dans l'infrarouge, domaine des transitions vibrationnelles. Il est communément appelé VCD (« vibrational circular dichroism »). On utilise le VCD pour déterminer la configuration absolue d'une molécule, par comparaison entre le spectre VCD expérimental et celui simulé par des méthodes de chimie quantique. Il trouve ainsi des applications dans le domaine de la synthèse organique ou des molécules naturelles, quand il est nécessaire de déterminer la configuration absolue d'un ou plusieurs

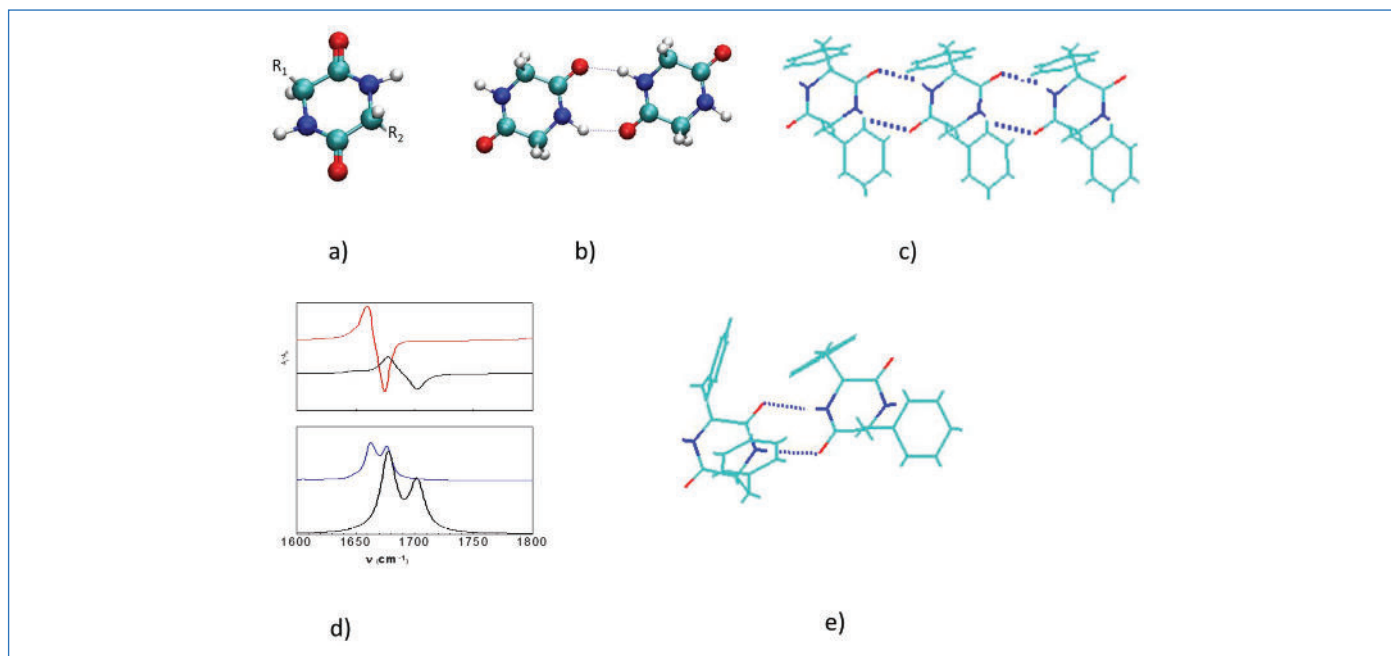


Figure 3 - a) Dipeptide de type dikétopipérazine (DKP). Dans le cas du cyclo diphénylalanine *c*-Phe-Phe, $R_1=R_2=CH_2C_6H_5$. b) Vision schématique du double pont hydrogène qui existe dans le cristal ou le dimère de *c*-LPhe-LPhe. Les substituants $CH_2C_6H_5$ ont été omis pour clarifier la figure. c) Structure du monocristal de *c*-LPhe-LPhe, constitué de chaînes infinies. d) Spectres IR (en bas) et VCD (en haut) dans la région des modes d'élongation $\nu(CO)$ de *c*-LPhe-LPhe en phase solide et spectres calculés (en noir) pour le dimère montré en d). La raie la plus basse en énergie correspond au mode d'élongation du groupement CO impliqué dans la liaison hydrogène ; la raie la plus haute en énergie correspond au groupe CO libre. e) Dimère qui reproduit la structure du solide *c*-LPhe-LPhe.

centres asymétriques [9]. En outre, le VCD est extrêmement sensible à la conformation et aux interactions moléculaires ; c'est donc un outil de choix pour étudier des phénomènes comme la solvatation ou la structure de solides organiques.

Cette technique a été appliquée à l'étude de la phase cristalline de molécules chirales [10]. Nous nous intéresserons en particulier aux dipeptides de type « dikétopipérazine » (DKP) [11-13]. Ils résultent de la formation d'une liaison peptidique intramoléculaire à partir d'un dipeptide linéaire et sont constitués d'un cycle contenant deux groupements amide, le cycle peptidique, substitué par des groupements qui dépendent du résidu (figure 3a). Dans le cas du cyclo diphénylalanine, noté *c*-Phe-Phe, les substituants R_1 et R_2 sont le groupement benzyle. Le monocristal de *c*-LPhe-LPhe, contenant deux résidus de configuration absolue naturelle L, est formé de chaînes infinies liées par deux liaisons hydrogène de type $NH...O=C$ (figures 3b et c). Le solide le plus commun n'est toutefois pas le monocristal, mais une poudre dans laquelle les chaînes infinies de liaison hydrogène sont rompues. Les expériences de VCD montrent que cette poudre est formée de dimères. Les preuves spectroscopiques en sont la présence simultanée de raies attribuées aux modes d'élongation de groupements CO liés, c'est-à-dire impliqués dans la liaison hydrogène, et de raies attribuées aux modes d'élongation de groupements CO libres (figure 3d), ainsi que l'intensité relative de ces raies qui montre que ces groupements sont dans un rapport 1:1. Le spectre calculé pour le dimère montré figure 3e reproduit de façon satisfaisante les propriétés spectroscopiques de la poudre.

Le dipeptide contenant deux résidus de configuration absolue opposée *c*-LPhe-DPhe n'a pas de signal VCD ; nous reviendrons sur ce point par la suite.

Le dipeptide DKP peut aussi être formé *in situ* par chauffage du dipeptide linéaire. Cet échantillon est étudié par la suite par spectroscopie IR et VCD. La réaction se fait spontanément et consiste en une déshydratation et formation d'une liaison peptidique intramoléculaire, comme décrit à la figure 4.

Si on effectue la synthèse à partir du dipeptide contenant deux résidus de configurations absolues identiques, on obtient le dipeptide cyclique *c*-LPhe-LPhe et on observe exactement les mêmes spectres qu'avec la poudre commerciale.

Si on effectue la synthèse *in situ* à partir du dipeptide linéaire qui contient un résidu de configuration absolue naturelle L, et l'autre de la configuration absolue opposée D, on obtient le dipeptide cyclique *c*-LPhe-DPhe. Quand celui-ci est mis en solution puis recristallisé, il ne montre pas de signal VCD en raison de sa nature achirale (composé méso). En revanche, et de façon surprenante, l'échantillon produit *in situ* montre un signal VCD. L'apparition de la chiralité dans le solide a été attribuée à l'organisation supramoléculaire du solide. La phase cristalline de *c*-LPhe-DPhe formée par déshydratation du dipeptide linéaire est chirale à cause de la synchronisation des chiralités transitoires des monomères. En effet, la structure moléculaire la plus stable contient un cycle aromatique replié sur le cycle peptidique, et l'autre est étendu vers l'extérieur (voir figure 3c). La molécule dont le cycle étendu est L et le cycle replié est D est énantiomère de la molécule dont le cycle étendu est D et le cycle replié est L (figure 4). Les deux positions et donc les deux énantiomères s'inversent rapidement en solution, ce qui rend les formes LD et DL équivalentes. Dans la phase solide, en revanche, ces positions sont gelées, ce qui rend la molécule chirale. L'orientation des cycles aromatiques est conservée de la synthèse *in situ*, ce qui conduit à une synchronisation de la chiralité transitoire des dipeptides cycliques produits. C'est grâce à cela qu'on forme ici un solide moléculaire chirale.

Vers l'homochiralité du vivant

La spectroscopie est un outil précieux pour étudier la chiralité. Son application à l'étude de complexes faiblement liés apporte des informations au niveau moléculaire sur le rôle de la chiralité dans les processus de reconnaissance moléculaire.

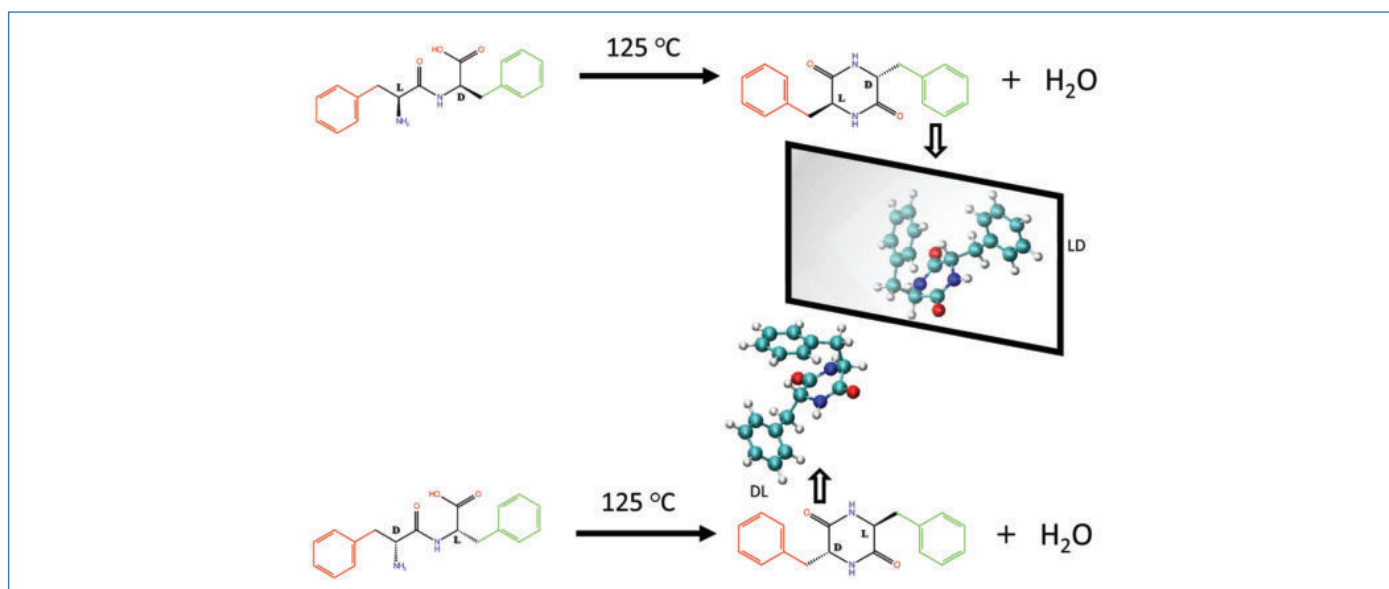


Figure 4 – Réaction produisant le dipeptide cyclique par déshydratation spontanée du dipeptide linéaire à une température de 125 °C. Dans le dipeptide linéaire, on a deux formes énantiomères LD et DL selon la configuration absolue des deux carbones asymétriques qui sont différents. La forme la plus stable du dipeptide cyclique contient un cycle aromatique replié sur le cycle peptidique, et l'autre est étendu. Ces deux positions s'inversent rapidement en solution, ce qui rend les formes LD et DL équivalentes en moyenne. Dans la phase solide, ces positions sont gelées, ce qui rend la molécule chirale.

Les données obtenues au niveau microscopiques sont comparées aux phénomènes macroscopiques qui couvrent des domaines très différents, comme la formation de cristaux ou l'activité des neurotransmetteurs.

Les méthodes de spectroscopie chiroptique sont actuellement en plein essor. Le dichroïsme circulaire vibrationnel n'est qu'un exemple parmi d'autres. Il a trouvé des applications récentes dans l'étude de la phase cristalline [10] et pourrait à terme être utilisé pour l'étude du polymorphisme, c'est-à-dire la formation de cristaux de symétries différentes pour un même composé. Ceci a des conséquences importantes en pharmacologie, où les différents polymorphes d'un même ingrédient actif ont des activités différentes sur le plan pharmaceutique, en raison par exemple d'une solubilité différente. D'autres méthodes de dichroïsme circulaire existent, basées sur la spectroscopie Raman par exemple [14] ou sur des processus de photoionisation, qui offrent de nouvelles méthodes d'analyse d'espèces chirales. Les effets de dichroïsme circulaire reposant sur la photoionisation [15], outre leur intérêt fondamental, sont à l'origine de scénarios inédits proposés pour expliquer l'homochiralité du vivant [16].

Les travaux décrits dans cet article sont en partie ceux de l'équipe « Chiralité et Spectroscopie » de l'ISMO, et l'auteure remercie Katia Le Barbu-Debus et Valéria Lepère qui la constituent avec elle, ainsi que les doctorants qui ont contribué à ce travail, Ariel Pérez Mellor et Jennifer Dupont. D'autres impliquent des collaborations suivies avec Masaaki Fujii et Shun-ichi Ishiuchi (Tokyo Institute of Technology), et Martin Suhm (Université de Göttingen) qu'elle remercie pour ces échanges fructueux.

[1] A. Zehnacker, P. Roubin, Petite histoire de la chiralité, de Pasteur à la physique d'aujourd'hui, *Les Reflets de la Physique*, **2022**, 73, p. 5-9.

[2] C. Policar, Louis Pasteur dans l'œil du microscope, *Reflets de la Physique*, **2022**, 73, p. 32-34.

[3] C. Meinert, A. Garcia, J. Topin, R. Pepino, U. Meierhenrich, L. Le Sergeant d'Hendecourt, L'asymétrie de la vie : une origine extraterrestre ?, *L'Act. Chim.*, **2019**, 446, p. 34-40.

[4] A. Zehnacker, Chirality effects in gas-phase spectroscopy and photophysics of molecular and ionic complexes: contribution of low and room temperature studies, *Int. Rev. Phys. Chem.*, **2014**, 33, p. 151-207.

[5] A. Zehnacker, *Chiral Recognition in the Gas Phases*, CRC Press, **2010**.

[6] J. Dupont, Études de la chiralité par spectroscopie laser et spectroscopie de dichroïsme circulaire, Thèse, Université Paris Saclay, **2022**.

[7] B. Hartwig, M. Lange, A. Poblitzki, R. Medel, A. Zehnacker, M.A. Suhm, The reduced cohesion of homoconfigurational 1,2-diols, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2020**, 22, p. 1122-36.

[8] M. Tamura, T. Sekiguchi, S.-I. Ishiuchi, A. Zehnacker-Rentien, M. Fujii, Can the partial peptide SIVSF of beta2-adrenergic receptor recognize chirality of epinephrine neurotransmitter?, *J. Phys. Chem. Lett.*, **2019**, 10, p. 2470-74.

[9] T. Buffeteau *et al.*, Chiroptical and potential in vitro anti-inflammatory properties of viniferin stereoisomers from grapevine (*Vitis vinifera* L.), *Food Chem.*, **2022**, 393, p. 133359.

[10] S. Jahnigen, A. Zehnacker, R. Vuilleumier, Computation of solid-state vibrational circular dichroism in the periodic gauge, *J. Phys. Chem. Lett.*, **2021**, 12, p. 7213-20.

[11] A. Pérez-Mellor, K. Le Barbu-Debus, A. Zehnacker, Solid-state synthesis of cyclo LD-diphenylalanine: a chiral phase built from achiral subunits, *Chirality*, **2020**, 32, p. 693-703.

[12] V. Declerck, A. Pérez-Mellor, R. Guillot, D.J. Aitken, M. Mons, A. Zehnacker, Vibrational circular dichroism as a probe of solid-state organisation of cyclic beta-amino acids: cis- and trans-2-aminocyclobutane-1-carboxylic acid, *Chirality*, **2019**, 31, p. 547-560.

[13] A. Pérez-Mellor, A. Zehnacker, Vibrational circular dichroism of a 2,5-diketopiperazine (DKP) peptide: evidence for dimer formation in cyclo LL or LD diphenylalanine in the solid state, *Chirality*, **2017**, 29, p. 89-96.

[14] N. Daugey, T. Brotin, N. Vanthuyne, D. Cavagnat, T. Buffeteau, Raman optical activity of enantiopure cryptophanes, *J. Phys. Chem. B*, **2014**, 118, p. 5211-17.

[15] J. Dupont, V. Lepere, A. Zehnacker, S. Hartweg, G.A. Garcia, L. Nahon, Photoelectron circular dichroism as a signature of subtle conformational changes: the case of ring inversion in 1-indanol, *J. Phys. Chem. Lett.*, **2022**, 13, p. 2313-20.

[16] R. Hadidi, D.K. Bozanic, G.A. Garcia, L. Nahon, Electron asymmetries in the photoionization of chiral molecules: possible astrophysical implications, *Adv. Phys. X*, **2018**, 3, p. 833-861.

[17] www.culture.fr/franceterme/terme/CHIM106 (consulté le 21/10/2022).

Anne ZEHNACKER,

Directrice de recherche au CNRS, Institut des Sciences Moléculaires d'Orsay (ISMO), Université Paris-Saclay.

Anne ZEHNACKER a reçu le prix Chercheur confirmé 2020 de la division SCF Chimie physique (DCP).

* anne.zehnacker-rentien@universite-paris-saclay.fr

