

### Origine et développement de l'activité optique sur la terre

par J.-P. Vigneron

(Laboratoire de chimie organique des hormones,  
Collège de France, 75005 Paris)

Dans son livre « The anatomy of Science » publié en 1926 (1) G. N. Lewis écrivait : « Maintenant il est du plus grand intérêt de constater que non seulement nous-mêmes mais d'autres organismes vivants peuvent distinguer les substances droites et les substances gauches... dans le monde de la nature animée c'est la règle et non l'exception. Il n'existe probablement pas une seule cellule vivante qui ne contienne des milliers de substances optiquement actives et c'est un des attributs les plus frappants des choses vivantes. » Au premier symposium international consacré à l'origine de la vie sur la terre, A. P. Terent'ev et E. I. Klabunovskii (2) étaient encore plus catégoriques : « Nous postulons au départ que la vie ne peut et ne pourrait exister sans la dissymétrie moléculaire » (3). Réciproquement, un grand nombre de chercheurs admettent que la découverte de substances optiquement actives dans des météorites ou dans des roches rapportées de planètes permettrait de conclure à l'existence d'une vie extra-terrestre (4). C'est dire l'importance capitale de l'existence de substances optiquement actives sur la terre. Puisque l'on sait que seules des substances douées d'un pouvoir rotatoire peuvent donner naissance à de nouvelles substances optiquement actives, l'apparition de l'activité optique sur la terre pose un problème qui a fait et fait encore l'objet de beaucoup de recherches et spéculations.

L'objet de cet article est de passer brièvement en revue les différentes hypothèses qui ont été émises ainsi que leur support expérimental. On peut facilement les classer en deux catégories suivant que leurs auteurs envisagent la possibilité de synthèses asymétriques absolues ou qu'ils supposent la formation préalable de substances racémiques dédoublées par la suite. Dans une dernière partie nous envisagerons comment a pu se propager le pouvoir rotatoire.

#### Apparition de l'activité optique par synthèse asymétrique

##### *Synthèses asymétriques absolues*

Depuis longtemps on a pensé attribuer l'apparition de l'activité optique sur la terre à des synthèses asymétriques absolues c'est-à-dire à des réactions donnant des produits optiquement actifs sans l'intervention de réactif chimique chiral. Il reste cependant à trouver l'agent asymétrique susceptible de les avoir produites; dans ce domaine les

hypothèses les plus variées ont été avancées. Certains ont pensé à des forces inconnues qui n'auraient opéré qu'une seule fois (5) et d'autres ont même imaginé que la brusque rotation appliquée à la terre au moment où la lune s'en est séparée serait à l'origine du pouvoir rotatoire des substances naturelles (6).

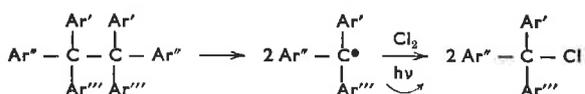
De très nombreuses tentatives ont été faites pour induire l'activité optique par des agents physiques. Citons quelques expériences de Pasteur (7) : il tenta de créer une asymétrie en laissant des cristaux se développer dans un champ magnétique ou en effectuant des réactions dans une centrifugeuse; il essaya aussi de changer le signe du pouvoir rotatoire de certaines substances naturelles en faisant pousser des plantes sous un soleil qui, par un système de miroirs, semblait se lever à l'ouest et se coucher à l'est.

Bien entendu toutes ces expériences étaient vouées à l'échec depuis que l'on sait que la lumière polarisée circulairement est pratiquement le seul agent physique possédant les propriétés de symétrie convenables.

C'est Van't Hoff (8) qui, en 1894, le premier pensa à son utilisation pour synthétiser des substances optiquement actives et il suggéra même qu'elle pouvait être à l'origine de l'activité optique des substances contenues dans les organismes vivants.

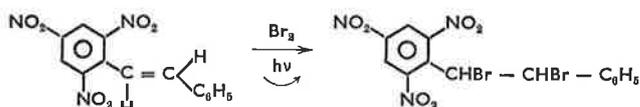
Les premiers essais furent décevants; Bredig les a discutés dans un article publié dans *Angewandte Chemie* en 1923 (9). Le premier résultat positif fut obtenu par Kuhn et Braun en 1929 (10) : en irradiant de l'acide  $\alpha$ -bromopropionique racémique par de la lumière ultraviolette polarisée circulairement ils décelèrent une rotation de  $0,05^\circ$ . L'année suivante Kuhn et Knopf (11) observèrent des rotations de  $-1,04^\circ$  et  $+0,78^\circ$  par photodécomposition partielle de l' $\alpha$ -azidopropionate d'éthyle racémique. Il faut souligner que ces premières réactions positives ainsi que celle de Mitchell en 1930 (12) (décomposition photochimique du nitrite d'humulène) et plus tard celle de Berson et Brown en 1955 (13) (photodestruction d'un composé dihydropyridinique) ne sont pas des synthèses asymétriques proprement dites. Les pouvoirs rotatoires observés sont dus à des décompositions asymétriques, un des antipodes constituant le racémique étant décomposé plus facilement par la lumière polarisée circulairement à droite ou à gauche.

En 1933 Karaganis et Drikos (14) observèrent une rotation de  $0,2^\circ$  en traitant des radicaux triarylméthyles par du chlore en présence de lumière polarisée circulairement et démontrèrent que la même lumière



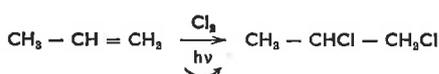
était sans action sur le chlorure racémique.

A la même époque Davis et Heggie (15) obtinrent des rotations de  $+0,02^\circ$  à  $+0,03^\circ$  à partir du trinitrostilbène et démontrèrent aussi qu'il n'y avait pas de



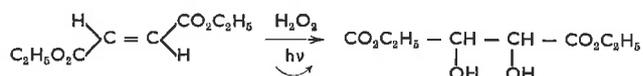
décomposition asymétrique du produit formé.

Betti et Lucchi (16), en faisant réagir le chlore sur le propène obtinrent un dichloropropane ayant un pouvoir rotatoire compris entre  $+0,04^\circ$  et  $+0,05^\circ$



Un peu plus tard, en 1945, Davis et Ackerman (17)

obtinrent un tartrate d'éthyle, ayant un pouvoir rotatoire de  $+0,07^\circ$ , en hydroxylant le fumarate d'éthyle par l'eau oxygénée :



On le voit, les rotations obtenues sont toujours très faibles et sont à la limite de l'erreur expérimentale. Comme le note Calvin (18) une seule de ces expériences (celle de Karaganis et Drikos) fait état de rotations opposées selon que l'on utilise de la lumière polarisée circulairement à droite ou à gauche et, encore faut-il ajouter que, dans ce cas la rotation disparaît après une irradiation prolongée.

D'ailleurs diverses tentatives pour reproduire ces résultats se sont révélées vaines. Tout récemment une équipe allemande (19) vient de reprendre sans succès les expériences de Davis et Ackerman d'une part et de Betti et Lucchi d'autre part. Ces auteurs échouèrent en outre avec deux nouvelles réactions : 1) l'addition de carbènes (produits par action de la lumière polarisée circulairement sur des diazoalcanes) sur le triméthyléthylène conduit à des cyclopropanes inactifs; 2) la cyclodimérisation photochimique de la cyclopentène-1 one-3 conduit aussi à un produit inactif. Ces échecs ont conduit les auteurs allemands à intituler leur article : « Les photosynthèses asymétriques absolues sont-elles possibles ? »

Elles le sont ! Tout récemment, et indépendamment, dans les laboratoires des Professeurs Kagan, à Orsay, (20, 21, 22) et Calvin (18), à Berkeley (Californie), viennent d'être réalisées les premières synthèses asymétriques absolues irréfutables. Pour mettre en évidence des synthèses asymétriques à faibles rendements optiques il est avantageux de préparer des produits ayant un pouvoir rotatoire spécifique très élevé de façon à pouvoir lire une rotation nette au polarimètre. C'est ce qu'ont fait les auteurs précédents en choisissant de préparer des héliènes dont le pouvoir rotatoire spécifique est de plusieurs milliers de degrés ( $3750^\circ$  pour l'hexahéliène); ils ont ainsi observé des rotations spécifiques importantes bien que le rendement optique de la réaction ne dépasse vraisemblablement pas  $0,2\%$ .

La synthèse consiste à photocycliser des diaryl-1,2 éthylènes en dihydrohéliènes en présence d'oxydants tels que l'iode ou l'oxygène. Par exemple deux synthèses de l'hexahéliène ont été étudiées, par Kagan et ses collaborateurs (19), suivant le schéma de la figure 1.

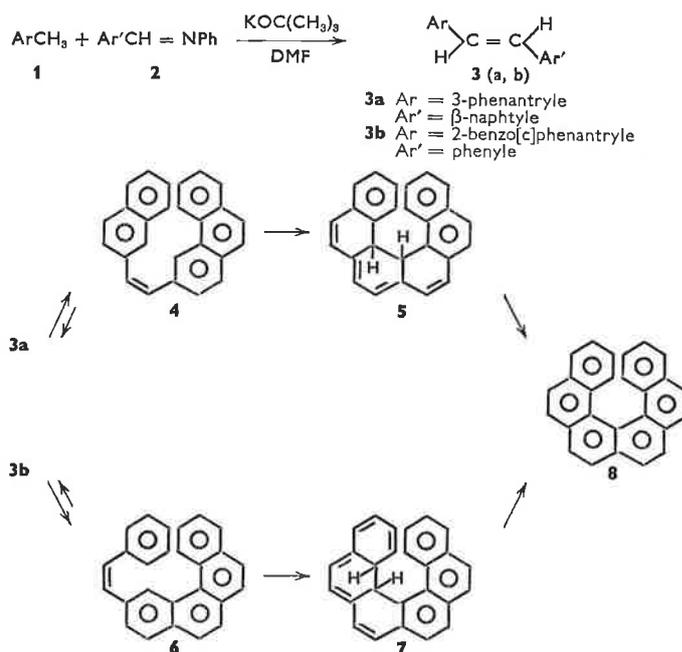


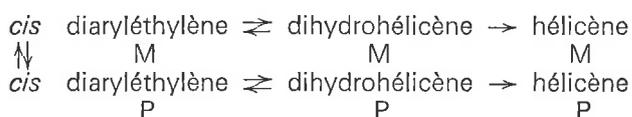
Figure 1. Synthèse asymétrique de l'hexahéliène.

Les résultats sont les suivants :

Irradiation avec de la lumière polarisée circulairement à droite	Irradiation avec de la lumière polarisée circulairement à gauche
<b>3a</b> $[\alpha]_{589}^{23} = -7,5 \pm 0,3$ $[\alpha]_{436}^{23} = -30,0 \pm 3$ (C = 2,08, CHCl <sub>3</sub> )	<b>3a</b> $[\alpha]_{589}^{23} = +7,9 \pm 0,6$ $[\alpha]_{436}^{23} = +30,5 \pm 0,9$ (C = 0,77, CHCl <sub>3</sub> )
<b>3b</b> $[\alpha]_{589}^{23} = -1,8 \pm 0,4$ $[\alpha]_{436}^{23} = -7,6 \pm 0,4$ (C = 1,29, CHCl <sub>3</sub> )	<b>3b</b> $[\alpha]_{589}^{23} = +1,9 \pm 0,5$ $[\alpha]_{436}^{23} = -8,4 \pm 0,5$ (C = 0,99, CHCl <sub>3</sub> )

Les rotations spécifiques sont opposées et de valeurs absolues sensiblement égales selon que l'on opère avec de la lumière polarisée à droite ou à gauche. Les auteurs ont en outre montré que la destruction asymétrique de l'hexahélicène racémique n'était pas très importante et surtout qu'elle conduisait à des rotations opposées à celles observées lors de la synthèse asymétrique. Autrement dit, cette destruction a lieu lors de la synthèse mais elle ne concourt qu'à en diminuer le rendement optique. Les hepta, octa et nonahélicène ont été synthétisés de la même façon et ont conduit à des pouvoirs rotatoires encore beaucoup plus grands :  $[\alpha]_{589}^{23} = +20,2 \pm 1^{\circ}$  (C = 1,12, chloroforme) pour l'octahélicène et  $[\alpha]_{589}^{23} = 30,4 \pm 1,5^{\circ}$  (C = 0,65, chloroforme) pour le nonahélicène.

Compte tenu des différentes données expérimentales le mécanisme le plus probable peut être schématisé ainsi (21) :



Par suite de contraintes stériques les diaryléthylènes *cis* ne sont pas plans et constituent donc un mélange racémique très labile de conformères antipodes de configurations absolues P et M. Lorsqu'il est irradié par de la lumière de longueur d'onde convenable, polarisée circulairement, un énantiomère peut se photocycliser plus rapidement que l'autre et donner naissance à un hélicène optiquement actif. Ceci suppose évidemment que la racémisation du précurseur *cis* soit beaucoup plus rapide que sa cyclisation.

Revenons à l'origine du pouvoir rotatoire sur la terre. Les synthèses asymétriques absolues au moyen de la lumière polarisée circulairement sont donc possibles; le problème n'est pas résolu pour autant car on doit alors se demander : « Quelle est l'origine, dans la nature, de la lumière polarisée circulairement ? » Cette question n'a toujours pas reçu de réponse satisfaisante. Certains l'ont attribuée à la nature dissymétrique de la matière elle-même; par contre, tout récemment, d'autres l'ont reliée à l'asymétrie du système planétaire.

### Non-conservation de la parité

Le principe de la conservation de la parité stipule que les lois de la nature sont invariantes dans l'espace c'est-à-dire que l'image dans un miroir d'une suite d'événements est aussi une suite d'événements; en d'autres termes cela signifie que les interactions entre particules sont dépourvues de tendances droite et gauche. Or en 1956 un phénomène troublant de la physique nucléaire

conduisit Lee et Yang (23) à remettre en cause ce principe admis jusqu'alors par tous les physiciens; en fait c'est l'expérience décisive de Wu et ses collaborateurs (24) qui démontra qu'il était bien mis en échec. Ils polarisèrent fortement un échantillon de cobalt radioactif en le plaçant à 0,01 °K dans un champ magnétique intense; si la parité était conservée les électrons du rayonnement  $\beta$  émergents auraient dû se répartir symétriquement autour du noyau. En fait Wu et ses collaborateurs observèrent que la plupart des électrons émergeaient dans la direction opposée à celle du spin nucléaire c'est-à-dire qu'ils étaient polarisés. La parité n'est donc pas conservée dans les interactions faibles, autrement dit la matière est fondamentalement dissymétrique. Cette découverte inattendue fit sensation et valut le prix Nobel à Lee et Yang.

Par la suite beaucoup d'autres expériences démontrèrent la polarisation longitudinale du rayonnement  $\beta$  provenant des éléments radioactifs et des rayons cosmiques. De plus lors de leur ralentissement, les électrons du rayonnement  $\beta$  perdent de l'énergie en émettant un rayonnement  $\gamma$  appelé « Bremsstrahlung » c'est-à-dire rayonnement de freinage. Fait important, ce rayonnement est polarisé circulairement. Bien qu'il s'agisse d'une polarisation de très faible ellipticité voici donc une source naturelle de photons polarisés circulairement. Pourquoi ne serait-elle pas à l'origine du pouvoir rotatoire des substances naturelles ?

Dès 1959, dans une revue intitulée : « Asymétrie : la non-conservation de la parité et l'activité optique » Ulbricht (25) faisait le rapprochement entre l'asymétrie au niveau des particules élémentaires et l'asymétrie au niveau moléculaire. Cela le conduisait à se poser la question suivante : « L'activité optique peut-elle être produite par le rayonnement polarisé  $\beta$  ? » Avec Vester (26) il montra que les deux types d'asymétrie pouvaient, sans aucun doute, être reliés théoriquement mais que cela ne signifiait en aucune manière qu'une telle relation existât nécessairement dans la nature. Pour résoudre expérimentalement le problème ils tentèrent d'induire une activité optique en irradiant différents mélanges réactionnels par un rayonnement  $\beta$  provenant de différentes sources. Outre le rayonnement de freinage, que nous avons rencontré plus haut, les auteurs envisagèrent plusieurs autres mécanismes susceptibles de produire l'activité optique à partir du rayonnement  $\beta$ . Malheureusement ils n'obtinrent aucun résultat significatif.

Par contre l'expérience décrite par Garay (27), en 1968, est très intéressante bien qu'il s'agisse en fait d'une destruction asymétrique. En exposant séparément des solutions alcalines de D et L thyrosine au rayonnement de freinage issu de particules  $\beta$  de strontium radioactif il constata que la D-thyrosine était détruite plus rapidement que la L-thyrosine. Garay avait choisi ces solutions alcalines car on peut y suivre spectroscopiquement, très facilement, la lente décomposition de la thyrosine. Des expériences témoins se révélèrent négatives si bien que ses résultats ne semblent pouvoir être mis en doute. On peut seulement regretter qu'il n'ait pas opéré sur un mélange racémique car alors l'apparition d'un pouvoir rotatoire aurait été plus concluante. Il aurait aussi été intéressant d'opérer sur d'autres amino-acides pour voir si l'isomère D était toujours détruit préférentiellement : la relation avec la configuration L des acides aminés naturels aurait pu alors être très nette.

Quoi qu'il en soit cette expérience est particulièrement intéressante et Garay affirme : « Si des substances racémiques se trouvaient sur la terre avant l'apparition de la vie, le rayonnement  $\beta$  joua probablement un rôle dans la sélection des isomères de la série L en causant une décomposition asymétrique. »

## Asymétrie du système planétaire

On peut aussi penser que le système planétaire est la source de la lumière polarisée circulairement. La polarisation circulaire a en effet été mise en évidence dans la lumière diffusée par Jupiter, les nuits du 31 mars, 11, 20 et 21 avril 1971 par Kemp et ses collaborateurs (28, 29). C'était la première fois qu'une telle détection était réalisée dans le visible. Les auteurs ont décelé un effet polaire c'est-à-dire que les deux hémisphères ont des polarisations circulaires de signes opposés  $Q_N$  et  $Q_S$  avec  $|Q_N| \simeq 2 |Q_S|$  si bien que l'ensemble de la planète présente une polarisation  $Q_0$ . Depuis le même phénomène a été observé dans la lumière diffusée par Mars, Vénus, Mercure et aussi par la Lune. Cette polarisation serait due à des phénomènes de diffusion sur des surfaces gazeuses ou minérales.

A la même époque Mortberg (30) publia un article dans lequel il traite d'une possible relation entre l'asymétrie d'un système planétaire et l'asymétrie moléculaire. On sait qu'un champ magnétique dévie le plan de polarisation de la lumière qui traverse le milieu soumis à ce champ. C'est l'effet Faraday. La rotation  $R$  est donnée par la formule  $R = V.L.H \cos \varphi$ ,  $V$  étant la constante de Verdet caractéristique du milieu pour une température et une longueur d'onde données,  $H$  la force du champ magnétique,  $L$  la distance traversée par le rayon lumineux,  $\varphi$  l'angle entre les lignes de force du champ magnétique et la direction de propagation de la lumière. Un rayon lumineux polarisé dans un plan se décomposant en deux rayons lumineux identiques,  $R_G$  et  $R_D$ , polarisés circulairement, l'un à droite, l'autre à gauche, la rotation précédente est due à une différence de vitesse de ces deux rayons c'est-à-dire à la différence entre les indices de réfraction  $n_G$  et  $n_D$  du milieu pour chacun de ces rayons. D'autre part considérons un rayon lumineux traversant un milieu constitué par des couches d'indices de réfraction différents, l'atmosphère par exemple. A chaque passage d'une frontière la lumière est diffractée. Superposons les deux phénomènes : le champ magnétique non perpendiculaire à la direction de propagation, associé à la diffraction, conduit à une séparation des rayons polarisés circulairement à droite et à gauche, puisque, sous l'influence de ce champ, le milieu a des indices de réfraction différents pour chacun de ces rayons (fig. 2 \*).

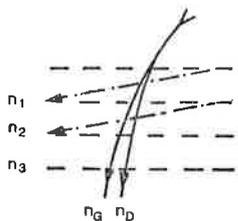


Figure 2. Séparation de la lumière polarisée sous l'influence d'un champ magnétique.

Les rayons lumineux sont représentés par les flèches continues. Le champ magnétique est représenté par les flèches en pointillés.  $n_1, n_2, n_3...$  les indices de réfraction des différentes couches.  $n_D, n_G$  indices de réfraction du milieu pour les rayons polarisés circulairement à droite et à gauche.

Tout ceci peut s'appliquer au système formé par une planète sphérique qui tourne autour d'un corps central émettant de la lumière, le soleil par exemple. La planète possède une atmosphère dont la densité croît au fur et à mesure que l'on s'approche de son centre; il en est donc de même pour l'indice de réfraction. Elle possède aussi un axe de rotation et un champ magnétique dont l'axe coïncide avec celui-ci. Mortberg montre que ce système permet de concevoir un enrichissement en lumière polarisée circulairement dans un sens sur l'ensemble d'une planète car une grosse quantité de lumière polarisée

circulairement est moins réfractée et se perd dans l'espace. Il faut cependant que l'orbite de la planète autour du soleil soit elliptique et que son plan équatorial fasse un certain angle avec le plan de l'orbite. L'amplitude de tels effets est difficile à estimer et est sans aucun doute petite sur notre terre. En effet la constante de Verdet est faible, l'atmosphère est peu épaisse, le gradient d'indices, le champ magnétique, l'angle entre le plan équatorial et l'elliptique et surtout l'excentricité de l'orbite sont faibles. Mais il y a des millions d'années la situation était, peut-être, tout à fait différente.

En fait, quelle que soit l'origine de la lumière polarisée circulairement, la principale objection que l'on puisse faire réside dans la faiblesse des résultats expérimentaux obtenus au laboratoire. Rappelons que le rendement optique des synthèses absolues obtenues par Kagan et ses collaborateurs sont de l'ordre de 0,02 %. Au laboratoire les essais sont pourtant réalisés en irradiant, avec une lumière de forte ellipticité, des solutions beaucoup plus concentrées qu'elles ne l'étaient vraisemblablement au moment où la vie s'est organisée sur la terre.

### Induction asymétrique par le quartz

Le quartz et les cristaux naturels asymétriques auraient-ils pu induire la synthèse asymétrique de molécules organiques ? Cette possibilité a fait l'objet de beaucoup d'investigations. Les nombreux résultats expérimentaux souvent peu probants contenus dans la littérature ont été récemment réexaminés par M<sup>me</sup> et M. Amaraglio et M. Duval à Nancy (31, 32). Ils ont acquis « la conviction que les mesures des auteurs précédents n'étaient ni suffisamment précises ni analysées avec un esprit suffisamment critique ». Toutes les rotations mesurées sont du même ordre de grandeur et toujours à la limite de sensibilité des appareils quand elles ne sont pas comprises dans leur domaine d'incertitude. Certains résultats sont même contradictoires ou invraisemblables; de nombreuses mesures ont sans doute été faussées par un phénomène parasite de biréfringence ou de dichroïsme dû à de fines particules de quartz en suspension dans le liquide observé au polarimètre. Mais, même si les résultats expérimentaux avaient été positifs, il resterait à expliquer la configuration absolue unique de la plupart des substances naturelles optiquement actives. En effet, après plusieurs controverses, il semble maintenant établi que les deux formes de quartz sont à peu près également abondantes sur la terre.

Nous venons de passer en revue quelques hypothèses qui ont été émises pour expliquer l'apparition des substances optiquement actives par synthèse asymétrique. Nous l'avons vu, les résultats obtenus au laboratoire sont toujours très faibles et même parfois négatifs si bien qu'aucune n'est encore irréfutable : le problème de l'apparition de l'activité optique sur la terre reste entier. Voyons donc maintenant les données expérimentales en faveur d'un dédoublement naturel des mélanges racémiques. Comme nous allons le voir il est difficile dans ce domaine de dissocier les problèmes de dédoublement proprement dits de ceux du développement de l'activité optique.

### Apparition de l'activité optique à partir de mélanges racémiques

#### Dédoublements spontanés

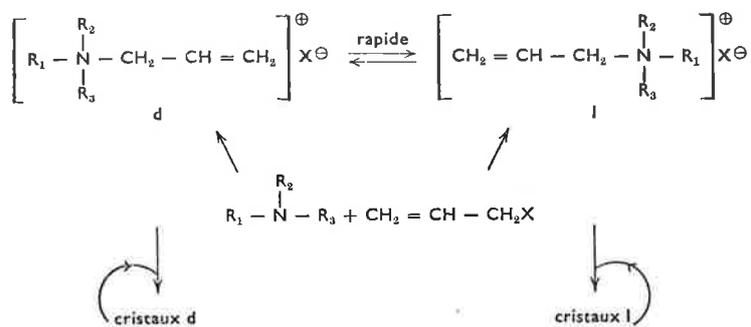
La cristallisation spontanée d'un des énantiomères de mélanges racémiques a souvent été invoquée pour expliquer l'apparition de l'activité optique sur la terre mais cette hypothèse est loin de recueillir tous les suffrages. De

\* Cette figure est extraite du livre de M. Calvin, « Chemical Evolution », Clarendon Press, Oxford, 1969, page 151.

nombreux dédoublements spontanés sont décrits dans la littérature mais il faut être très prudent avant de les accepter tant les risques de contamination par des germes présents dans l'atmosphère du laboratoire sont grands. En fait la plupart de ces dédoublements n'ont de spontané que le nom.

Par exemple l'expérience d'Ostromisslensky (33) a longtemps paru étonnante. Cet auteur a montré que l'asparagine racémique se dédoublait spontanément quand on ajoutait à sa solution quelques cristaux de glycine, acide aminé non chiral. Or maintenant on sait que la glycine peut donner une structure cristalline dissymétrique semblable à celle du quartz : l'expérience d'Ostromisslensky n'est donc, sans aucun doute, qu'un dédoublement classique par ensemencement.

Havinga (34) a décrit une série d'expériences qui ont eu un grand retentissement. Considérons le système représenté sur la figure 3 :



La nucléation lente est suivie d'une cristallisation rapide catalysée par les premiers cristaux.

Figure 3. Un exemple d'autocatalyse stéréospécifique \*.

Le sel d'ammonium quaternaire asymétrique (l'azote porte quatre substituants différents) donne lieu à une dissociation rapide et réversible en amine tertiaire et en halogénure d'allyle. Cette dissociation permet le passage de la forme *d* à la forme *l* et vice-versa. Lorsque les conditions sont telles que la cristallisation débute lentement, les formes *d* et *l* ne cristallisent pas ensemble : si le premier cristal qui se forme est un cristal *d* tout le produit cristallise ensuite sous la forme *d* par déplacement de l'équilibre. Par contre si le premier cristal est *l* tout cristallise sous la forme *l*. Le premier germe est le catalyseur de sa propre cristallisation : c'est une autocatalyse stéréospécifique. Bien entendu des cristallisations indépendantes doivent donner tantôt des cristaux *d*, tantôt des cristaux *l* avec une égale probabilité.

Havinga a utilisé l'iodométhylate de la phénylméthyléthylamine et le chloroforme comme solvant. Des solutions du sel racémique sursaturées, abandonnées dans des tubes scellés cristallisent spontanément : les cristaux sont optiquement actifs alors que la solution ne l'est pratiquement pas. Cela confirmerait le schéma théorique précédent si, sur quatorze essais, Havinga n'obtenait pas douze fois des cristaux dextrogyres et jamais de cristaux lévogyres alors que la manière dont les expériences ont été conduites semblent exclure la présence de germes.

Dans d'autres expériences Havinga prit des précautions spéciales ; en les filtrant très soigneusement sur des verres frittés il obtint des solutions sursaturées cristallisant très difficilement : deux échantillons abandonnés en tubes scellés à 0° pendant un an ne recristallisèrent pas. Il est nécessaire d'induire la cristallisation en refroidissant brusquement mais alors très souvent les deux antipodes cristallisent ensemble du fait de la présence de nombreux noyaux de cristallisation. Cependant dans ces conditions, quand on réussit à avoir un seul énantiomère, il est tantôt droit, tantôt gauche. Ainsi sur sept essais, trois ont donné

des cristaux racémiques, deux des cristaux dextrogyres  $[\alpha]_D = +0,2$  et  $[\alpha]_D = +0,7$  et deux des cristaux lévogyres :  $[\alpha]_D = -3,0$  et  $[\alpha]_D = -0,5$ . Ici il s'agit vraisemblablement d'un véritable dédoublement spontané alors que dans les premiers essais il s'agissait de dédoublements par ensemencement par une substance chirale se trouvant dans l'atmosphère. L'explication retenue par maints commentateurs est la contamination par des biopolymères microscopiques doués de chiralité.

Cette hypothèse se trouve renforcée par les récentes expériences de Pincock et ses collaborateurs (35) sur le dédoublement spontané du binaphtyl-1,1. Les énantiomères du binaphtyle s'équilibrent très rapidement en phase liquide et permettent, comme dans l'exemple étudié par Havinga, une sélection autocatalytique d'un énantiomère du mélange racémique. Si on touche en un point, avec de la neige carbonique, une ampoule scellée contenant du binaphtyle en surfusion on amorce la cristallisation. Aucun agent dissymétrique n'intervenant dans le déclenchement de la cristallisation on a une chance sur deux de former un cristal d'un énantiomère plutôt que de l'autre. C'est ce qu'a vérifié Pincock en opérant sur 200 échantillons en surfusion à 150°. Le binaphtyle recueilli est toujours optiquement actif ; son pouvoir rotatoire varie entre  $-218^\circ$  et  $+206^\circ$  (le pouvoir rotatoire du binaphtyle pur est  $\alpha_D = \pm 245^\circ$ ) mais les échantillons de faible pureté optique sont les plus nombreux. La preuve irréfutable de l'égalité des probabilités d'obtenir les énantiomères droit et gauche réside dans la symétrie de la distribution : sur 200 échantillons 95 sont dextrogyres et 105 lévogyres ; la différence est insignifiante et la valeur moyenne du pouvoir rotatoire est  $[\alpha]_D = +0,14^\circ$ .

Mais fait remarquable, la présence de petites quantités de substances optiquement actives modifie totalement cette distribution. Ainsi la présence de 5 % d'acide mandélique dextrogyre dans le binaphtyle entraîne la cristallisation de binaphtyle dextrogyre dans 18 cas sur 19. Inversement la présence de 5 % d'acide mandélique lévogyre provoque la cristallisation de binaphtyle lévogyre dans 17 cas sur 17.

Germes	Acide aspartique dédoublé			
	Config.	$[\alpha]_D$ (6 N HCl)	Pureté optique (%)	
P.C.	1	L	+ 5,3	22
	2	L	+ 3,6	15
	3	L	+ 4,0	16
F.W.B.	1	L	+ 3,8	15
	2	L	+ 4,9	20
	3	L	+ 1,8	7
Quartz /	1	L	+ 5,8	24
	2	L	+ 5,5	22
	3	L	+ 4,3	17
Quartz <i>d</i>	1	L	+ 5,6	23
	2	L	+ 5,4	22
	3	L	+ 3,3	13
Quartz amorphe	1	L	+ 2,0	8
	2	L	+ 3,3	13
	3	L	+ 3,3	13
Aucun germe	1	L	+ 3,8	15
	2	L	+ 4,3	17
	3	L	+ 4,2	17
	4	L	+ 3,2	13
	5	L	+ 9,4	38
	6	L	+ 9,6	39

P.C. : sable de la plage de Panama City, Floride.

F.W.B. : sable de la plage de Fort Walton Beach, Floride.

Figure 4. Dédoublement du complexe cuivrique de l'acide aspartique DL (35).

Il est donc clair que la configuration absolue de l'acide mandélique, présent en tant qu'impureté, contrôle entièrement celle du binaphtyle obtenu.

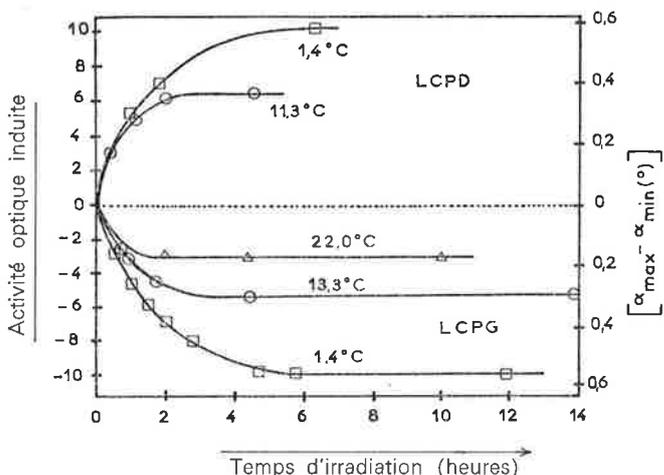
Ces données nouvelles éclairent aussi quelques autres expériences. Par exemple, Harada (36) a obtenu, à Miami (Floride), le dédoublement de l'acide aspartique DL, sous forme de son complexe de cuivre, en ajoutant à la solution de la poudre de quartz. Mais, curieusement, il obtient toujours une cristallisation d'acide aspartique dextrogyre selon qu'il emploie du quartz droit ou du quartz gauche ou bien encore du sable provenant de différentes régions. Il en est de même quand il emploie du quartz amorphe ou enfin quand il n'ensemence pas du tout (fig. 4). Harada a même fait refaire ces expériences au Japon; le signe du pouvoir rotatoire de l'acide isolé est encore le même que ce soit à l'université d'Osaka ou bien à celle de Shinshu.

Il est vraisemblable que le prétendu ensemencement se traduit par l'addition de ces biopolymères microscopiques dont on a parlé plus haut. S'il en est ainsi, on arrive à une situation curieuse : en voulant expliquer l'apparition du pouvoir rotatoire dans les matières vivantes par des cristallisations spontanées on arrive à la conclusion inverse c'est-à-dire que ce sont ces cristallisations qui se font en réalité grâce à des substances d'origine vivante.

### Photodédoublement. Photodestruction

Nous avons déjà rencontré deux types de réaction susceptibles d'avoir lieu sous l'action de la lumière polarisée circulairement : la photodestruction [expérience de Khun (11) par exemple] et la photosynthèse asymétrique [travaux de Kagan et Calvin (20, 18)]. Un troisième type de réaction vient d'être récemment décrit par Stevenson et Verdick (37) : il s'agit d'un photodédoublement.

En irradiant des solutions aqueuses racémiques de trioxalatochromate avec de la lumière polarisée circulairement à 546 nanomètres ils observent une induction de l'activité optique. A la différence des expériences de photodestruction de racémiques, citées au début de cet article, où l'activité optique induite disparaît quand on prolonge l'irradiation, ici on atteint un équilibre.



LCPD : lumière circulaire polarisée à droite.  
LCPG : lumière circulaire polarisée à gauche.

Figure 5. Photodédoublement du trioxalatochromate III,  $2,6 \times 10^{-2}$  M à 546 nm (37).

Il y a induction photolytique parce que chacun des énantiomères du mélange racémique possède un dichroïsme circulaire  $\epsilon_L - \epsilon_R$  égal mais de signe opposé; par conséquent les vitesses d'absorption de la lumière polarisée circulairement sont différentes pour les deux antipodes. Cela se traduit par une réaction photochimique

quand on irradie le mélange racémique à une longueur d'onde convenable; habituellement c'est une photodestruction préférentielle mais si la seule réaction photochimique est la transformation d'un des énantiomères en son antipode cela se traduit par un dédoublement partiel que les auteurs ont appelé photodédoublement.

L'équilibre est déterminé par la compétition entre la racémisation thermique et le photodédoublement. Remarquons à nouveau qu'au cours d'une photodestruction asymétrique il y a apparition momentanée du pouvoir rotatoire alors que dans un photodédoublement il y a conservation de l'activité optique induite quand on prolonge l'irradiation.

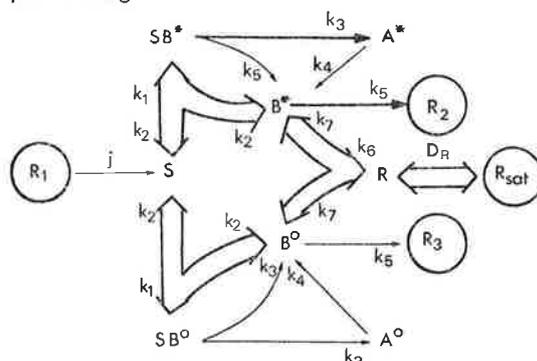
Il est évident que l'on peut imaginer la participation de tels phénomènes à l'apparition de l'activité optique sur la terre dès que l'on a trouvé une origine à la lumière polarisée circulairement.

### Un modèle théorique

En 1932 Mills (38) notait que la définition d'un mélange racémique comme étant un mélange d'énantiomères L et D en quantités égales était purement formelle. Statistiquement, quand une réaction donne un couple d'énantiomères à partir de réactifs symétriques, il y a une probabilité non négligeable pour que ceux-ci se forment en quantités légèrement inégales. Cette inégalité n'est pas visible car nos moyens d'investigations sont trop faibles mais elle existe et, si l'on en croit le modèle théorique récemment publié par Seelig (39), elle pourrait bien être l'origine de substances optiquement actives.

Cet auteur montre en effet que dans un système bien choisi on peut concevoir des réactions qui, au bout d'un certain temps, rendent largement prédominant un antipode qui, au départ, présentait une prédominance infime. Bien qu'il soit abstrait, le système choisi par l'auteur est entièrement réalisable et fait appel à des types de réactions connues; par ailleurs il est entièrement symétrique en ce qui concerne les vitesses de réaction des deux antipodes. Les concentrations initiales des énantiomères sont égales exceptée une prédominance infime de l'un d'eux due au hasard ou à un très léger environnement asymétrique. Le système doit en outre mettre en jeu un processus autocatalytique et les produits finaux doivent présenter une inhibition mutuelle, au moins partielle, qui peut se traduire par exemple par la précipitation du mélange racémique.

La figure 6 représente schématiquement le modèle étudié par Seelig.



$R_1, R_2, R_3$  sont des réservoirs.  
 $R_{sat}$  est la concentration de la solution saturée de racémique.  
 $A^*$  et  $A^\circ, B^*$  et  $B^\circ$  sont des énantiomères.

Figure 6. Modèle théorique de Seelig (38).

Considérons une substance inactive S délivrée à une vitesse constante  $j$  par un réservoir  $R_1$  pouvant être dans la réalité soit une réaction chimique régulière soit une membrane \*.

\* Si  $A^*$  est une substance optiquement active,  $A^\circ$  est son antipode sans préjuger de la valeur des pouvoirs rotatoires.

Grâce à l'action catalytique d'une substance B\* chirale elle donne un produit A\* qui redonne lui-même, par une réaction chimique, la substance B\*. Après leur formation les substances B\* et B° sont stockées dans des réservoirs R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>. Elles peuvent aussi former un racémique R qui est éliminé; on sait en effet qu'un racémique peut avoir une solubilité très différente de celle de ses composants.

Nous n'insisterons pas plus sur ce schéma qui peut sembler, a priori, compliqué. Disons simplement que l'auteur met ce système en équations, en appliquant les lois classiques de la cinétique, et le résout en utilisant un ordinateur. Le modèle étant théorique Seelig se fixe des paramètres arbitraires et utilise une unité de temps

caractérisé par la production de quantités égales d'antipodes, serait instable et évoluerait spontanément vers l'un des deux états d'équilibres asymétriques équivalents : ce sont exactement les conclusions de Seelig.

En fait Decker et Seelig (42) reconnaissent n'avoir que redécouvert, indépendamment, une idée émise par Franck (43) dès 1953, à savoir, la possibilité d'une origine spontanée de l'asymétrie par inhibition réciproque de deux autocatalyseurs réagissant compétitivement sur un même substrat.

Nous avons envisagé la plupart des phénomènes susceptibles d'avoir fait apparaître de l'activité optique sur la terre : lumière polarisée (photodestruction,

	[S]	[A*]	[A°]	[B*]	[B°]	[SB*]	[SB°]	[R]	
t = 0	2.5	2.5	2.5	1.000000001	1	2.5	2.5	2.5	
16 ≤ t ≤ 112	1.3763	1 *	1	0.72656 *	0.72656	1 *	1	2.5027	j = 2
t ≥ 276	1	1.7071	0.29289	1.7071	0.29289	1.7071	0.29289	2.5	

Figure 7. (38) Concentrations des différents constituants du modèle théorique de Seelig, calculées par l'ordinateur à partir de paramètres arbitraires.

\* En réalité l'ordinateur commence à déceler un excès infime des quantités \* sur les quantités °.

quelconque. Au temps t = 0 le système est parfaitement symétrique exceptée une différence de 10<sup>-10</sup> entre B\* et B° : c'est la plus petite différence compatible avec l'ordinateur utilisé. Le tableau ci-dessus montre qu'au bout d'un certain temps, compris entre 16 et 112, le système n'a pas évolué, mais si on attend suffisamment longtemps

(t = 276) on arrive à un rapport  $\frac{A^*}{A^\circ}$  de 5,83. En

choisissant j = 3 au lieu de j = 2 ce rapport atteint même 15,94 ce qui correspond à la pureté optique remarquable de 94 %.

Les auteurs montrent que le système racémique est parfaitement instable et qu'il bascule forcément d'un côté ou de l'autre. Fait à noter, le système théorique est comme tout système vivant continuellement traversé par un courant : il y a arrivée constante de produit avec soit stockage, soit départ d'une certaine quantité. Le calcul montre que cette condition est indispensable pour qu'il y ait augmentation de la quantité de substance chirale. Au contraire, dans un second article (40) beaucoup plus détaillé et complexe, les auteurs affinent leur calcul et montrent qu'un système en circuit fermé finit par se racémiser complètement.

En résumé, le schéma de Seelig démontre qu'il est possible qu'un excès extraordinairement petit, d'un énantiomère sur l'autre, aille en s'accroissant sans cesse jusqu'à arriver à une pureté optique très grande. Si l'on admet que la vie a pu démarrer en un seul point, ce schéma montre en outre que le choix entre la vie (acides aminés D, sucres L...) et « l'antivie » (acides aminés L, sucres D...) a pu résulter du hasard.

Tout récemment (Janvier 1973), Decker (41) vient de publier un modèle analogue mais moins compliqué. Deux substances B<sub>1</sub> et B<sub>2</sub> antipodes réagissent avec une substance A, délivrée régulièrement, en catalysant leur propre formation. Comme Seelig, Decker imagine, en plus, une seconde réaction grâce à laquelle les deux autocatalyseurs se détruisent mutuellement. Des quantités équimoléculaires d'autocatalyseurs se neutralisent donc mais tout excès local continue à se multiplier par autocatalyse et la différence ne peut plus que s'accroître.

Selon Decker, dans un système ouvert, l'état symétrique

photodédoublement, photosynthèse asymétrique), dédoublements spontanés et même possibilité d'enrichissement à partir de l'infime excès nécessairement présent à l'échelle moléculaire dans un mélange racémique. On peut donc imaginer qu'à un moment donné il y ait eu en un point (ou en certains points) de la terre une certaine activité optique, même très faible. Peut-on, et comment, envisager, d'une manière pratique, son développement ?

### Propagation du pouvoir rotatoire

#### Possibilité d'une sélection

Dès 1935 Langebeck (44) suggérait qu'un monde racémique serait thermodynamiquement instable et que toute disproportion entre les énantiomorphes ne ferait nécessairement que s'accroître à la suite d'une sorte de sélection darwinienne. Dans cette perspective toute forme d'activité optique, si faible soit-elle, n'a pu que se développer au cours de l'évolution. Cette hypothèse est séduisante d'autant plus qu'elle peut maintenant s'expliquer par des considérations stéréochimiques et qu'elle semble être confirmée par maintes observations expérimentales.

Dès qu'une molécule optiquement active participe à une réaction, des effets stériques importants sont mis en jeu; sur ce principe sont basées de nombreuses synthèses asymétriques réalisées au laboratoire (45). Par exemple on sait depuis longtemps que le (—) menthol réagit plus vite avec l'acide (+) mandélique qu'avec l'acide (—) mandélique. Il est facile d'imaginer que si l'on faisait réagir un des mandélates de menthyle ainsi obtenu sur une autre molécule chirale les effets stériques seraient encore plus importants. On peut considérer les molécules encore plus complexes comme des entités tridimensionnelles possédant une forme bien définie. Pour que de telles molécules réagissent entre elles, elles doivent s'orienter mutuellement de façon que le groupe fonctionnel actif de l'une soit dans la bonne position pour réagir avec le groupe correspondant de l'autre : elles doivent s'accorder comme la clé et la serrure correspondante. C'est pourquoi une molécule complexe A chirale pourra réagir avec la

molécule (—) B mais pas avec (+) B. Si A est amenée à réagir avec (±) B il y aura une sélection et ceci s'observera à tous les stades de la biosynthèse.

Plusieurs expériences corroborent cette théorie. Par exemple Allen et Gillard (46) ont montré que les dipeptides se combinaient très facilement à l'ion hydroxy-aquoiséthylènediamine-cobalt III **A** racémique pour donner le complexe **B** suivant le schéma de la figure 8 :

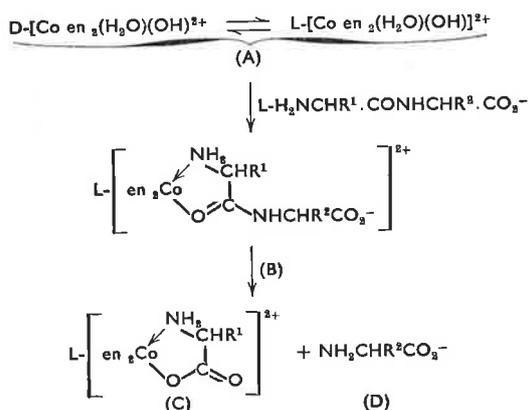
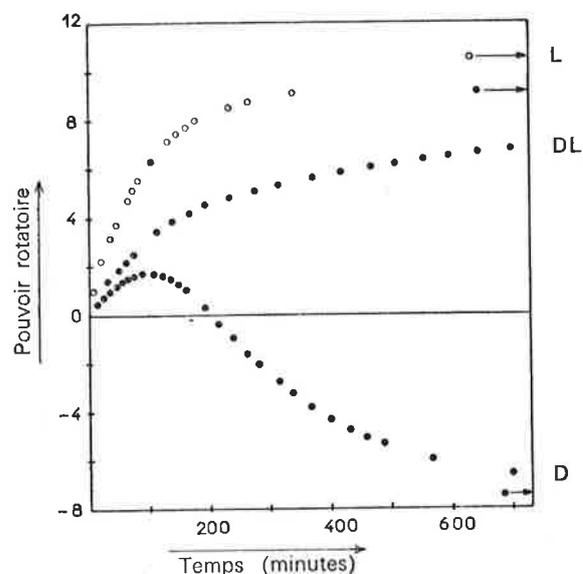


Figure 8.

Le complexe **B** s'hydrolyse pour donner **C** et **D**; c'est le résidu possédant le groupe aminé libre qui reste fixé sur le cobalt dans le complexe **C**. D'autre part la réaction avec **A** d'un peptide, dont le résidu possédant le groupe aminé libre est de configuration L, conduit préférentiellement à un complexe **B** de configuration L autour du cobalt et ceci quelle que soit la configuration de l'autre résidu. Il y a donc sélection d'un seul énantiomère du mélange racémique de départ; ce phénomène est possible parce que l'équilibration de **A** est beaucoup plus rapide que sa combinaison avec le dipeptide.

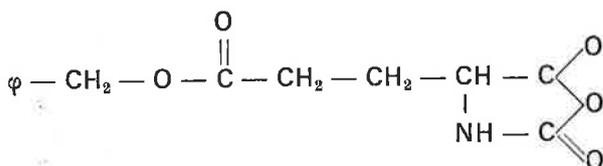
On peut aisément imaginer la réaction inverse, c'est-à-dire



Polymérisation initiée par des quantités aliquotes de polymère L. Concentration initiale en anhydride : 2 % dans le dioxane. Longueur du tube polarimétrique = 20 cm.

$[\alpha]_D$  de l'anhydride L =  $-16^\circ$ .  
 $[\alpha]_D$  du polypeptide L =  $+10^\circ$ .

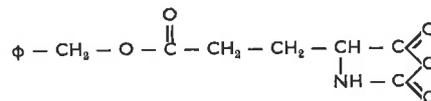
Figure 9. (47) Variation du pouvoir rotatoire au cours de la polymérisation de



L, DL, D.

la réaction d'un composé minéral optiquement actif sur un mélange racémique de protéines; dans ce cas c'est une protéine optiquement active qui serait sélectionnée à partir du mélange racémique.

On rencontre un autre exemple de sélection dans les travaux de Doty et ses collaborateurs (47) sur la polymérisation des anhydrides de Leuchs (anhydrides d' $\alpha$ -aminoacides N-carboxylés). Ces auteurs ont suivi au polarimètre la polymérisation de l'anhydride du monoester benzylique des acides N-carboxy glutamique L, DL et D,



polymérisation initiée à chaque fois par des quantités identiques de polymère L. Ils obtinrent les courbes suivantes qui prouvent nettement que la forme L se polymérise la plus rapidement.

Dans un autre article (48) ils montrent que l'addition d'un acide aminé D à un polypeptide dérivant d'acides aminés L affecte considérablement la forme de l'hélice  $\alpha$ . Autrement dit, les structures composées d'acides aminés L, seuls, sont thermodynamiquement plus stables que celles contenant des acides D et L. L'origine de ce phénomène est d'ordre stérique, les résidus de même configuration s'accommodant plus facilement de la forme du squelette peptidique.

Par ailleurs, la structure en hélice  $\alpha$  semble jouer un rôle particulier dans les phénomènes vitaux puisqu'on la retrouve dans les acides RNA et DNA ainsi que dans les polymères de carbohydrates et les phénomènes de sélection décrits précédemment se retrouvent vraisemblablement dans ces derniers cas.

L'activité optique n'est donc pas un cadeau du monde minéral, c'est le résultat d'une sélection caractéristique du monde vivant. Une protéine classique contenant seulement trois cents acides aminés chiraux peut exister sous  $2^{300}$  soit  $10^{90}$  formes stéréoisomériques. On se rend compte de l'énormité de ces nombres quand on considère qu'un échantillon contenant juste une molécule de chacune des formes aurait une masse qui dépasserait  $10^{60}$  tonnes. Rappelons que la masse de la terre n'est que d'environ  $6 \times 10^{21}$  tonnes ! On imagine ainsi facilement à quel point l'efficacité de tout organisme serait réduite si les deux formes énantiomériques des acides aminés étaient présentes dans sa structure (49).

### Propagation par dédoublement

Le dédoublement des composés organiques par ensemencement a évidemment pu jouer un rôle important dans la propagation du pouvoir rotatoire. Une revue publiée par Secor (50), il y a quelques années, faisait le point dans ce domaine. Depuis de nombreux autres cas de dédoublement par ensemencement ont été rapportés dans la littérature.

Les travaux d'Harada (51, 52) sont particulièrement intéressants. En ensemençant des solutions aqueuses sursaturées d'aminoacides, contenant en outre 20 à 45 % de formiate d'ammonium, par quelques cristaux d'énantiomères L ou D pur il réussit à séparer chacun des énantiomères avec une pureté optique toujours supérieure à 90 %. Le rôle du formiate de sodium est sans doute : 1) de stabiliser la solution sursaturée, 2) de diminuer la vitesse de cristallisation, 3) de diminuer l'attraction entre les molécules L et D c'est-à-dire de réduire leur tendance à former un racémique vrai. Ces dédoublements sont intéressants dans le contexte de la formation de composés organiques optiquement actifs dans

les systèmes prébiologiques. On estime en effet qu'avant l'apparition de la vie beaucoup de composés organiques s'accumulèrent dans des lagons où certains d'entre eux cristallisèrent. Cette cristallisation a très bien pu s'accompagner d'un dédoublement des composés racémiques d'autant plus que le formiate d'ammonium est considéré comme un des composés les plus abondants de la terre « primitive ». Évidemment il reste le problème des germes optiquement actifs mais dans la première partie de cet article nous avons vu tous les phénomènes qui ont pu les créer; ces germes peuvent être très divers puisque Harada (53) a montré que des biopolymères tels que la laine ou le coton suffisaient à induire le dédoublement des acides aminés.

### Propagation par catalyse

Un autre problème important vient d'être mis en évidence par Jackson (54, 55). Il a montré que la polymérisation, en présence de kaolinite, des énantiomères L de l'acide aspartique et de la sérine est beaucoup plus rapide que celle des énantiomères D. Sans kaolinite il n'y a pas de polymérisation. En outre les peptides formés de monomères L ainsi que l'antipode L de la phénylalanine sont beaucoup plus adsorbés sur la

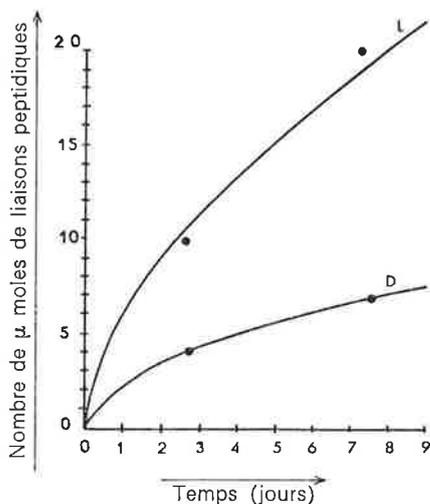


Figure 10. Vitesse de polymérisation de l'acide aspartique par chauffage de solutions aqueuses d'acide aspartique D et L en présence de kaolinite (55).

kaolinite que leur équivalent de la série D. Ces résultats expérimentaux s'expliquent par des considérations cristallographiques, les sites catalytiques de la kaolinite étant situés sur des faces énantiomorphes. A la suite de ce travail on peut penser que certains minéraux ont joué un rôle important lors de la synthèse prébiotique des polymères optiquement actifs.

### Conclusion

Tous les résultats qui viennent d'être exposés montrent l'ampleur du chemin parcouru depuis Pasteur. Des hypothèses plausibles, fondées sur des bases scientifiques sûres, permettent maintenant d'envisager sérieusement l'origine et le développement de l'activité optique sur la terre. Mais dans l'état actuel de nos connaissances il est encore impossible de trancher définitivement et peut-être ne le pourra-t-on jamais. En effet, la longue évolution chimique ne pouvant être reproduite au laboratoire, il est difficile d'imaginer l'expérience qui pourrait donner la réponse définitive. Certains mettent tous leurs espoirs dans l'exploration des planètes en souhaitant que l'homme y découvre différentes étapes de l'évolution et peut-être même « une antive ».

En effet si l'on retient l'hypothèse séduisante d'une sélection reste le problème de la configuration absolue unique de substances contenues dans les organismes vivants : pourquoi n'existe-t-il pas, à côté des organismes formés uniquement d'acides aminés L et de ribosides D, des « organismes antipodes » formés d'acides aminés D et de ribosides L ? Ils fonctionneraient certainement aussi bien.

Albert Einstein s'adressa un jour à Wald (56) en ces termes : « Je me suis longuement demandé pourquoi l'électron est négatif. Le négatif et le positif sont parfaitement symétriques en physique. Il n'y a aucune raison de préférer l'un à l'autre. Alors pourquoi l'électron est-il négatif ? J'y ai longtemps réfléchi et j'en ai conclu qu'« il avait gagné le combat ! » Et Wald répondit : « C'est exactement ce que je pense des acides aminés L. Ils ont gagné le combat ! »

Autrement dit il faut admettre que le choix fut arbitraire. Il est difficile de dire à quel moment il eut lieu mais on peut imaginer, au début de l'évolution, l'existence de protéines composées d'acides aminés L à côté de protéines composées d'acides aminés D. Peut-être y a-t-il eu même cohabitation, durant un certain temps, d'organismes antipodes jusqu'à ce qu'une mutation survienne pour donner, par hasard, l'avantage à ceux qui possédaient les acides aminés L. Cet avantage a peut-être été simplement une aptitude plus grande à synthétiser un acide aminé essentiel ou une vitamine (57). A partir de ce moment-là, la forme L domina et anéantit la forme D.

On estime que notre galaxie comporte environ 100 000 planètes analogues à la terre et qu'il y a plus de 100 millions de galaxies. Il serait bien étonnant qu'une vie, semblable à la nôtre, ne se soit pas développée dans beaucoup d'entre elles. Sur notre terre l'avantage a été donné à la forme L des acides aminés uniquement par hasard; il est probable que sur une moitié des planètes, qui possèdent la vie, les organismes sont construits avec des acides aminés L alors que, sur l'autre moitié, ils le sont avec des acides aminés D.

### Bibliographie

- (1) G. N. Lewis, *The anatomy of Science*, Yale University Press, New-Haven, Connecticut, 1926.
- (2) A. I. Oparin (Editor), *First International Symposium of the Origin of Life on the Earth*, Pergamon Press, New York, 1959.
- (3) Les deux citations précédentes sont extraites d'un article de J. L. Abernethy, *J. Chem. Educ.*, 1972, **49**, 455.
- (4) C. Ponnamperna et N. W. Gabel, *Space and Life Sciences*, 1968, **1**, 64.
- (5) F. R. Japp, *Nature*, 1898, **58**, 452.
- (6) V. J. Vernadskii, *Bull. Acad. Sci.*, 1931, **5**, 633. Cette référence est extraite d'une mise au point de W. E. Elias, *J. Chem. Educ.*, 1972, **49**, 448.
- (7) L. Pasteur, *Revue Scientifique*, Paris, 1884, **7** (série 3), 2.
- (8) J. H. Van't Hoff, *Lagerung der Atome im Raume*, Braunschweig, 1894.
- (9) G. Bredig, *Z. Angew. Chem.*, 1923, **36**, 456.
- (10) W. Kuhn et E. Braun, *Naturwiss.*, 1929, **17**, 227.
- (11) W. Kuhn et E. Knopf, *Naturwiss.*, 1930, **18**, 183; *Z. Phys. Chem.*, 1934, **B**, **7**, 292.
- (12) S. Mitchell, *J. Chem. Soc.*, 1930, 1829.
- (13) J. A. Berson et E. Brown, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 450.
- (14) G. Karaganis et G. Drikos, *Praktika*, 1936, **9**, 177; *Chem. Zentr.*, 1936, **1**, 3298.
- (15) T. L. Davis et R. Heggie, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1935, **57**, 377, 1622.
- (16) M. Betti et E. Lucchi, *Atti Congr. int. Chim. X-Congr.*, Roma, 1938, **2**, 112.

- (17) T. L. Davis et J. Ackerman, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 486.
- (18) W. J. Bernstein, M. Calvin et O. Buchardt, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 494.
- (19) P. Boldt, W. Thielecke et H. Luthe, *Chem. Ber.*, 1971, **104**, 353.
- (20) A. Moradpour, J. F. Nicoud, G. Balavoine, H. Kagan et G. Tsoucaris, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 2353.
- (21) H. Kagan, A. Moradpour, J. F. Nicoud, G. Balavoine, R. H. Martin et J. P. Cosyn, *Tetrahedron Letters*, 1971, **27**, 2479.
- (22) G. Tsoucaris, G. Balavoine, A. Moradpour, J. F. Nicoud et H. Kagan, *C.R. Acad. Sci. Paris*, 1971, **272**, 1271.
- (23) T. D. Lee et C. N. Yang, *Phys. Rev.*, 1956, **104**, 254.
- (24) C. S. Wu, E. Ambler, R. W. Haymard, D. D. Hoppes et R. Hudson, *Phys. Rev.*, 1957, **105**, 1413.
- (25) T. L. V. Ulbricht, *Quart. Rev.*, 1959, **13**, 48.
- (26) T. L. V. Ulbricht et F. Vester, *Tetrahedron*, 1962, **18**, 629.
- (27) A. S. Garay, *Nature*, 1968, **219**, 338.
- (28) J. C. Kemp, J. B. Swedlund, R. E. Murphy, R. D. Wolstencroft, *Nature*, 1971, **231**, 169.
- (29) J. C. Kemp, R. D. Wolstencroft et J. B. Swedlung, *Nature*, 1971, **232**, 165.
- (30) L. Mortberg, *Nature*, 1971, **232**, 105.
- (31) A. Amariglio, H. Amariglio et X. Duval, *Ann. Chim.*, 1968 [14], **3**, 5.
- (32) A. Amariglio, H. Amariglio et X. Duval, *Helv. Chim. Acta*, 1968, **51**, 2110.
- (33) I. Ostromislensky, *Ber.*, 1908, **41**, 3035.
- (34) E. Havinga, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1954, **13**, 171.
- (35) R. E. Pincock, R. R. Perkins, A. S. Ma et K. R. Wilson, *Science*, 1971, **174**, 1018.
- (36) K. Harada, *Naturwissenschaften*, 1970, **57**, 114.
- (37) K. L. Stevenson et J. F. Verdick, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 2974.
- (38) W. H. Mills, *Chem. Industry*, 1932, 750.
- (39) F. F. Seelig, *J. Theor. Biol.*, 1971, **31**, 355.
- (40) F. F. Seelig, *J. Theor. Biol.*, 1971, **32**, 93.
- (41) P. Decker, *Nature New Biology*, 1973, **241**, 72.
- (42) F. F. Seelig, *J. Theor. Biology*, 1972, **34**, 197.
- (43) F. C. Franck, *Biochim. Biophys. Acta*, 1953, **11**, 459.
- (44) W. Langenbeck, « Die Organischen Katalysatoren », *Julius Springer*, Berlin, 1935.
- (45) J. D. Morrisson et H. S. Mosher, « Asymmetric Organic Reactions », *Prentice-Hall, Inc.*, Englewood Cliffs, New-Jersey, 1971.
- (46) D. E. Allen et R. D. Gillard, *Chem. Comm.*, 1967, 1091.
- (47) P. Doty et R. D. Lundberg, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 4810.
- (48) E. R. Blout, P. Doty et J. T. Yang, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 749.
- (49) G. W. Wheland, « Advanced Organic Chemistry » (2<sup>e</sup> Ed.), *John Wiley and Sons, Inc.*, New York, 1949, p. 250.
- (50) R. M. Secor, *Chem. Rev.*, 1963, **63**, 297.
- (51) K. Harada, S. W. Fox, *Nature*, 1962, **194**, 768.
- (52) K. Harada, *Nature*, 1965, **206**, 1354.
- (53) K. Harada, *Nature*, 1968, **218**, 199.
- (54) E. T. Degens, J. Matheja et T. A. Jackson, *Nature*, 1970, **492**, 227.
- (55) T. A. Jackson, *Experientia*, 1971, **27**, 242.
- (56) G. Wald, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, **69**, 352.
- (57) N. H. Horowitz et S. L. Miller, *Progr. Chem. Org. Nat. Prod.*, 1962, **20**, 423.