

# Le monde de la chiralité

Claude Gros\* *doctorant*, Gilles Boni\*\* *docteur ès sciences*

*“Celui qui n'éclate pas de rire, lorsqu'il se penche pour regarder ses pieds nus, celui-là n'a soit aucun sens de l'humour, soit aucun sens de la symétrie”.*

*C'est par cette phrase humoristique que le mathématicien et philosophe Descartes (1596 - 1650) exprima le premier, sans le nommer, le phénomène de chiralité. Mais qu'entend-on par chiralité ?*

Les chimistes du XIX<sup>e</sup> siècle observèrent que des structures moléculaires identiques, c'est-à-dire possédant les mêmes enchaînements atomiques, pouvaient se différencier par le fait qu'elles n'étaient pas superposables, l'une étant l'image de l'autre dans un miroir. Le physicien Lord Kelvin (1824-1907) donna, en 1898, un nom à cette propriété : il l'appela “chiralité”. Ce mot vient du grec *Κηρῖν* (Kheir) qui signifie la main. Qui n'a jamais remarqué, en effet, que les deux mains d'un individu sont images l'une de l'autre dans un miroir ?

Cette notion de chiralité conduit directement aux notions de “gauche” et de “droite”, notions omniprésentes dans notre vie quotidienne. Nous vivons, en effet, dans une société conçue et réalisée presque exclusivement pour les droitiers.

Ainsi, le pas de vis et le tire-bouchon tournent à droite de telle façon qu'ils s'enfoncent d'un geste naturel de la main droite. Il en est de même pour les casseroles avec un bec verseur : elles sont construites pour les droitiers. Pourquoi les gauchers ont-ils des difficultés à se servir de ces objets ? Parce que, comme dans le cas des mains, il s'agit de systèmes chiraux. On ne serre pas indifféremment la main droite ou la main gauche («la main du cœur») d'un ami. Ce constat n'est pas récent. Dans l'antiquité romaine, les augures dessinaient dans le ciel un rectangle imaginaire pour lire dans le vol des oiseaux. Des oiseaux arrivant par la droite auguraient un bon présage tandis qu'un vol arrivant par la gauche était de mauvais présage. Le pèlerin bouddhiste ou le voyageur doit, lorsqu'il visite un stupa ou tout autre édifice bouddhiste, le contourner dans le sens des aiguilles d'une montre. La religion bouddhiste veut, en effet, que “*tout stupa rencontré sur sa route soit laissé à main droite*”.

On retrouve dans le langage ce déséquilibre entre droite et gauche [1]. Si quelqu'un est habile, on dit qu'il est adroit ou qu'il a de la dextérité ; s'il est malhabile, on dit qu'il est maladroit ou qu'il est gauche. Parfois on va même jusqu'à donner un sens maléfique à ce qui est gauche : c'est le cas du mot sinistre qui vient du latin “sinister” (gauche) alors que le mot droit représente le Droit, la Justice. Quelques expressions illustrent égale-

ment cette constatation ; ne dit-on pas «être le bras droit de quelqu'un» ou «faire preuve de droiture» ? Ceci n'est pas propre à la langue française : avoir raison, c'est être «right» en anglais et «richtig» en allemand.

Chacun pressent la notion de symétrie cachée derrière ce terme de chiralité, mais rappelons tout d'abord la définition simple qu'en a donnée le mathématicien Weyl (1885-1955) : un objet est symétrique si, après avoir été soumis à une certaine action, son apparence n'est pas modifiée. L'action la plus simple de toutes est le déplacement dans l'espace. On peut ainsi, sans en modifier l'apparence, déplacer une sphère, un cube, un réseau cristallin ; l'objet et l'image coïncident par une simple translation. Par contre, on ne peut pas faire coïncider la main droite et la main gauche par un simple déplacement dans l'espace. C'est donc une autre opération de symétrie qui intervient dans le phénomène de chiralité : la réflexion dans un miroir plan. L'image virtuelle d'une main droite est une main gauche. Les deux mains sont symétriques par rapport au miroir plan. Et, si on parle généralement d'asymétrie, c'est pour indiquer que l'on a perdu la symétrie par déplacement et qu'il ne reste que la symétrie par rapport à un plan.

Cette notion de symétrie ou d'asymétrie apparaît également dans l'écriture.

TÔT | TÔT    TARD | ДРАТ

Par exemple, le mot Tard se lit de gauche à droite mais son image dans un miroir se lit de

\* Laboratoire d'ingénierie moléculaire pour la séparation et les applications des gaz (LIMSAG, UMR 9953), Faculté des Sciences Gabriel, 6, bd Gabriel, 21 000 Dijon. Tél. : 80.39.61.15. Fax : 80.39.61.17.

\*\* Laboratoire de synthèse et d'électrosynthèse organométalliques (URA 1685), Faculté des Sciences Gabriel, 6, bd Gabriel, 21 000 Dijon. Tél. : 80.39.60.88. Fax : 80.39.60.76.

droite à gauche. Pour le palindrome TÔT, le problème du sens de lecture ne se pose pas. Mais là ne s'arrête pas les différences. Les lettres constituant le mot présentent entre elles également des différences importantes. En effet, si A et T sont identiques à leur image dans un miroir, R et D se transforment en R et Я. Mais par une simple rotation dans le plan  $\mathbb{C}$  peut redonner D. Par contre, aucun mouvement de rotation ou de translation plane de Я ne permet de retrouver la lettre R. La lettre R est donc un exemple d'objet chiral. On dit alors que R/Я est un couple d'énantiomères<sup>1</sup> (du grec  $\text{Εναντιος}$  (Enantios) : opposé et  $\text{μηρε}$  (mère) : partie).

Un autre exemple de chiralité est donné par la coupe du roi (figure 1) : lorsqu'on coupe une pomme selon la 1re voie du schéma, on obtient deux moitiés dissymétriques identiques A. Or, si l'on procède à la même coupe mais dans le sens opposé, il en résulte deux moitiés B identiques, mais différentes de A. Il devient alors impossible de reconstituer une pomme en juxtaposant une partie A et une partie B. En effet, ces deux moitiés A et B sont deux énantiomères du même objet.

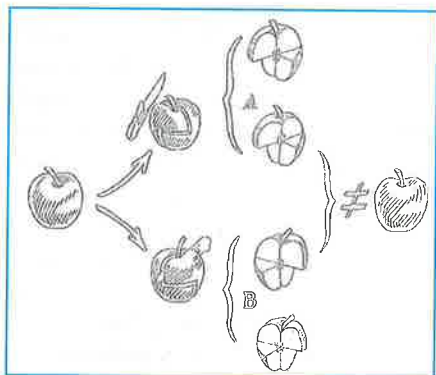


Figure 1 - Coupe du roi. Il est impossible de reconstituer la pomme avec les deux demi-pommes A et B.

Nous allons voir que le phénomène d'énantiomérisation intervient de façon fondamentale dans les processus biologiques et chimiques. Au niveau économique, l'enjeu est important pour les chimistes. Une "chiro-technologie" est née et s'est beaucoup développée, notamment dans le domaine pharmaceutique.

## La chiralité dans la nature

Nous vivons dans un monde chiral. La chiralité est, en effet, une propriété qui existe à toutes les échelles de grandeur et



Figure 3 - La chiralité dans l'architecture : colonnes d'un autel baroque.

les formes chirales nous entourent sans que nous en soyons toujours conscients. Par exemple, la rotation des anticyclones se fait dans le sens des aiguilles d'une montre dans l'hémisphère nord et dans le sens contraire dans l'hémisphère sud. De même, on retrouve la chiralité dans l'essence même de la vie puisque la molécule d'ADN enroulée de façon hélicoïdale (hélice  $\alpha$ )<sup>2</sup> est chirale (figure 2 de la page 11).

Nous subissons d'une certaine manière cet état de fait puisque quantité d'objets usuels doivent être ou sont chiraux. C'est évidemment le cas d'une paire de chaussures ou de gants, d'une montre bracelet avec un remontoir, conçue pour être portée à la main gauche et remontée de la main droite. Même les mains sur un piano doivent s'accommoder de leur relation d'énantiomérisation et, si Maurice Ravel (1875-1937) a écrit, en 1931, un concerto "pour la main gauche" c'était à l'intention du pianiste Wittgen-

stein qui avait perdu son bras droit. De même, de nombreux éléments de construction dans l'art ou l'architecture sont chiraux [2] ; c'est le cas des colonnes enroulées d'un autel baroque (figure 3) ou de l'enroulement en spirale d'un escalier, mais également des deux sculptures d'escargots de Bourgogne de la figure 3 bis. Par ailleurs, la symétrie d'un objet ou d'un édifice attire souvent l'attention et c'est l'une des raisons pour laquelle de nombreuses structures chirales apparaissent également par deux en architecture.

Quelquefois, des deux formes énantiomères (objet et image), l'une est plus courante que l'autre. Cette stéréotypie de forme est fréquente dans les règnes animal et végétal. Ainsi, les coquilles d'escargots de toutes espèces et les coquillages spiriformes forment une spirale à droite (figure 4). Seules de très rares variétés présentent une spirale à gauche et, dans ce cas, d'une manière uniforme à l'intérieur de l'espèce. Déjà, dans *Vingt mille lieues sous les mers*, Jules Verne (1828-1905) décrivait une olive porphyre à coquille senestre très rare [3]. En Inde, un coquillage marin, le chank, est sous sa forme senestre l'objet d'un véritable culte et, est même au centre d'une légende [4]. Selon la tradition hindoue, le dieu Vishnu avait retrouvé les livres sacrés, dérobés par les démons, au fond des mers dans un chank senestre *Turbinella pyrum*. En Birmanie, l'un de ces coquillages senestres recouvert d'or faisait partie des bijoux de la couronne.

De même, les plantes grimpantes présentent fréquemment dans leur développement une chiralité bien définie comme, par exemple, le haricot à rame

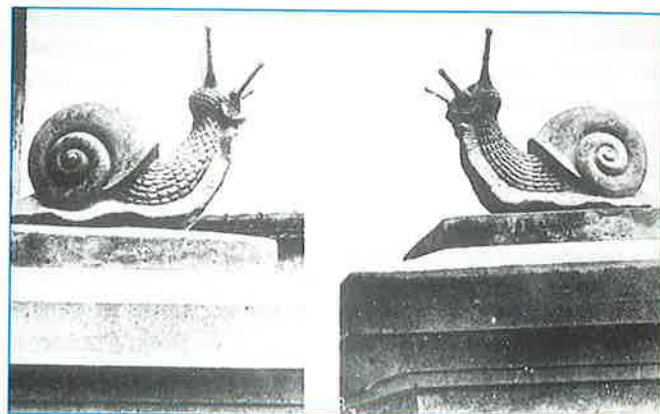
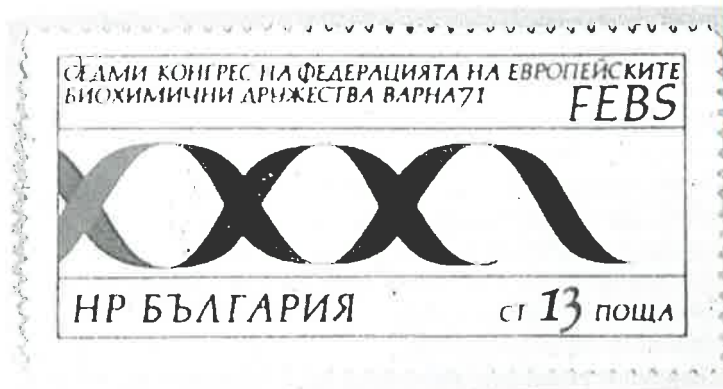
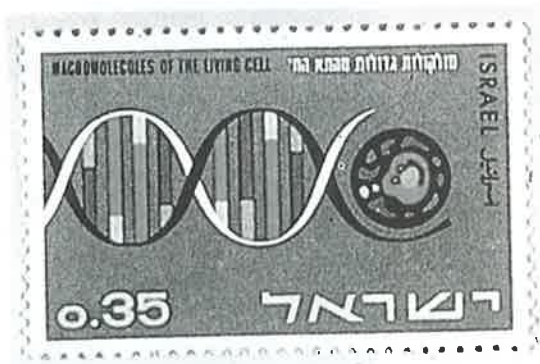
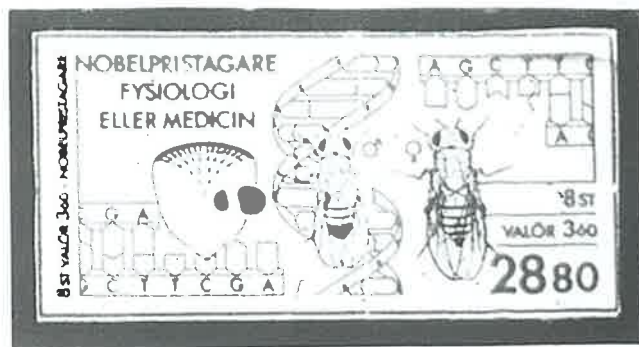
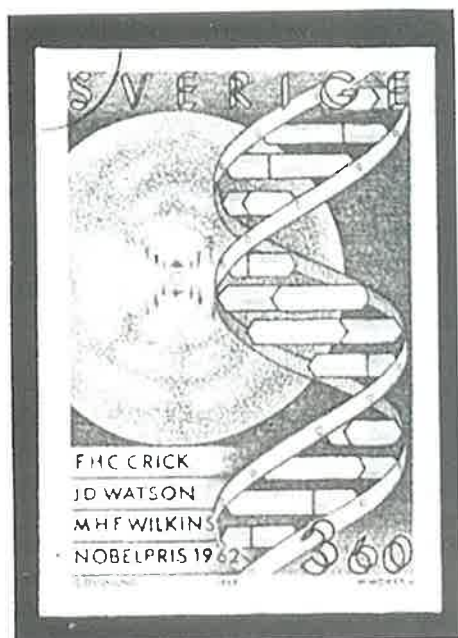


Figure 3 bis - La chiralité dans l'architecture : sculptures d'escargots de Bourgogne.

Enroulement en hélice  $\alpha$  rencontrée dans la nature.



Enroulement en hélice  $\beta$  inexistant dans la nature.

Figure 2 - Enroulement de la molécule d'ADN : en hélice  $\alpha$  rencontrée dans la nature, en hélice  $\beta$  inexistant dans la nature.

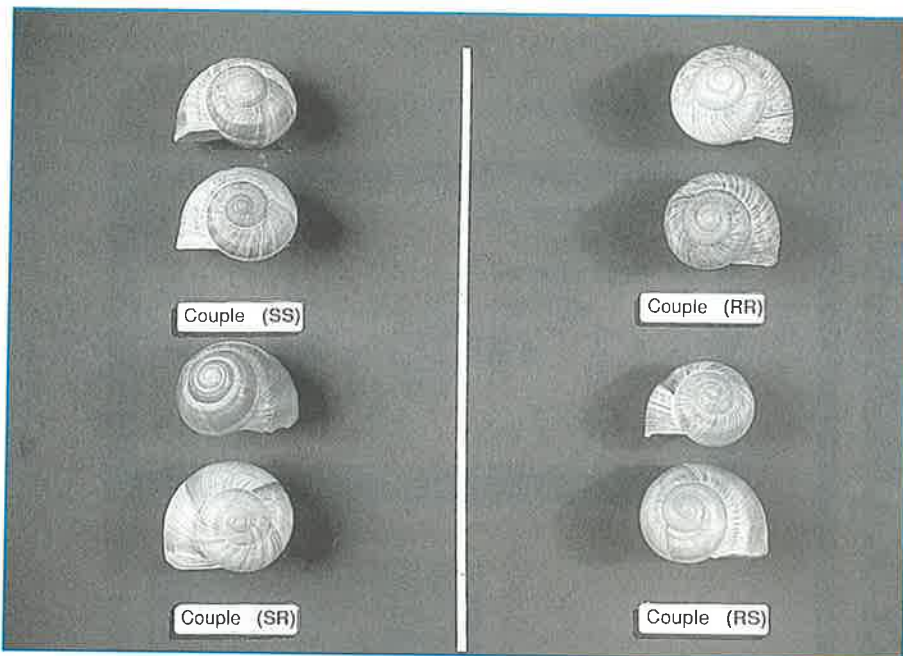


Figure 4 - Enroulement en spirale R (rectus) et S (sinister) de la coquille d'escargot. Un escargot sur 57000 présente en moyenne une spirale gauche. Vingt-deux tonnes de coquilles ont ainsi été traitées pour réunir ces 4 couples.

ou la glycine qui s'enroule en hélice droite tandis que le houblon s'enroule en hélice gauche (figure 5). Aussi, au printemps, les agriculteurs enroulent-ils les nouvelles pousses de houblon autour du fil de fer servant de tuteur en spirale gauche. Ces plantes ne peuvent grimper en spirale droite et les champs de houblon présentent ainsi une série infinie de spirales gauches. On a cherché à expliquer ce phénomène par l'influence du soleil qui se lève à l'est, culmine au sud, et se couche à l'ouest dans l'hémisphère nord [1]. Une plante qui suivrait le soleil (phototropisme positif) s'enroulerait en hélice gauche. Au contraire, une plante qui fuirait le soleil (phototropisme négatif ou photophobie) s'enroulerait en hélice droite. Comme dans l'hémisphère sud, le soleil se lève à l'est, culmine au nord, et se couche à l'ouest, on devrait y observer une inversion du sens des enroulements. En fait, tous les haricots, qu'ils soient du nord ou du sud s'enroulent en hélice droite. Ils sont droitiers à cent pour cent, et c'est une caractéristique génétique de l'espèce donc indépendante du phototropisme.

Les fleurs présentent, elles aussi, de nombreux cas de formes chirales. Chez le cyclamen, non seulement les pétales mais aussi les sépales forment une hélice. D'où vient ce phénomène de chiralité ? Un haricot ou un houblon, qu'il s'enroule dans un sens ou dans l'autre, aurait a priori la même stabilité.

En fait l'explication d'une chiralité est étroitement liée à l'apparition de la vie et aux échanges moléculaires sur le plan des atomes et des molécules [1].

La chiralité joue un rôle déterminant dans les processus vitaux des règnes animal et végétal. Si des composés optiquement actifs participent aux processus du métabolisme, ils ont, en règle générale, une même configuration énantiotopique. Ainsi, tous les acides aminés naturels (20 au total) constituant les protéines ont, sans exception, la même configuration<sup>3</sup> gauche, notée L. La vie ne pourrait pas se maintenir actuellement sur Terre avec des acides de l'autre configuration (droite, notée D). La vie a commencé avec des acides aminés gauches et se maintient ainsi. Pourquoi la vie a-t-elle commencé à gauche ? On a des idées assez précises sur l'état de la Terre aux origines de la vie, il y a trois milliards d'années [1]. Sous l'action de la chaleur tropicale, des rayons UV et des décharges électriques dues aux orages, il est possible de synthétiser des aminoacides à partir de l'eau qui contenait, à cette époque, de l'ammoniac et du méthane. En 1952, le chimiste Miller reconstitua les conditions de cette «soupe primitive» et, il obtint, après une semaine, des quantités non négligeables d'acides aminés. Mais c'est le mélange racémique contenant 50 % d'acide aminé gauche et 50 % d'acide aminé droit qu'il avait ainsi reconstitué. Pour-

quoi cette différence entre l'expérience de laboratoire et l'apparition de la vie sur Terre il y a trois milliards d'années ? Tout d'abord, les échelles de temps - une semaine contre un milliard d'années - et d'espace - un laboratoire contre toute la surface de la Terre - ne sont pas comparables. Ensuite, une énorme fluctuation dans la synthèse a peut-être favorisé la forme L qui l'emporta sur la forme D, cette dernière ne pouvant plus se nourrir. Enfin, un processus physique asymétrique, la radioactivité  $\beta$  (de noyaux radioactifs naturels tels le  $^{14}\text{C}$  ou le  $^{39}\text{K}$ ), a pu produire la destruction préférentielle de la forme D dans le mélange racémique, ce dernier s'enrichissant en forme L. La longueur des temps géologiques serait un facteur favorable à cette dernière hypothèse. Il est cependant impossible de conclure et certains préfèrent trouver une solution à ce problème dans le débat philosophique déjà exprimé par le grec Démocrite (v. 460 av. J.C.) «*Tout ce qui existe dans la nature est le fruit du hasard ou de la nécessité*».

Souvent, deux formes énantiomères d'une même molécule ne se distinguent pas seulement par leurs propriétés optiques. Ainsi, les deux énantiomères de l'asparagine découverts par Puitti en 1866 diffèrent par leur goût : l'asparagine lévogyre a une «saveur indécise» et l'autre énantiomère «est doué d'une



Figure 5 - Exemple d'un double enroulement en hélice. La plante présente des enroulements en sens opposés autour de son propre axe et autour de son tuteur.

saveur nettement sucrée». Pasteur (1822-1895), à cette époque, émettait déjà l'hypothèse que la «matière nerveuse» intervenant dans la saveur était elle-même une «matière dissymétrique comme toutes les substances primordiales de la vie» [5]. Karl von Frisch (1886-1982) a montré, pour sa part, que les abeilles possèdent une sensibilité de goût qui leur permet de distinguer les sucres isomères.

La différence d'odeur entre deux énantiomères est, quant à elle, plus difficile à établir et suscite toujours des controverses. Nous pouvons cependant citer la carvone lévogyre qui possède une odeur de menthe verte tandis que l'odeur de la carvone dextrogyre (extraite du carvis et de l'aneth) se retrouve dans le kummel. De même, un certain nombre de phéromones que les papillons peuvent sentir parfois de très loin et qui les conduisent vers leurs femelles sont chirales. La recherche du rôle de la chiralité dans la reconnaissance de l'odeur présente un intérêt pratique non négligeable dans la lutte contre les insectes nuisibles. Les récepteurs biologiques réagissent à des excitations moléculaires extérieures et à des messages chimiques produits par l'organisme lui-même. On a pu synthétiser des hormones sexuelles normalement sécrétées par les glandes endocrines et montrer que les formes synthétiques étaient bien moins actives que les substances naturelles.

L'omniprésence de la chiralité dans la nature donne une importance économique non négligeable aux molécules optiquement actives. Les aliments pour bétail à base de maïs contiennent fréquemment des quantités faibles d'un acide aminé essentiel (la L-lysine) qui intervient dans la croissance et la prise de poids des organismes [6]. On utilise environ 20 000 tonnes de L-lysine pour améliorer la valeur nutritive du fourrage. Par contre, la D-lysine est totalement inefficace et n'est pas métabolisée par l'organisme des animaux. Nous citerons aussi l'aspartame, substance sucrée introduite désormais dans de nombreux pays. Ce dipeptide, découvert par Masur et ses collaborateurs en 1969, est formé des acides aminés L-aspartique et L-phénylalanine. Il possède un pouvoir sucrant environ 150 fois supérieur à celui du sucre et présente un intérêt économique certain. Masur et son équipe ont

constaté, avec surprise, que l'énantiomère DD (dérivant de la série non naturelle) était amer. Cette même amertume se retrouve d'ailleurs chez les isomères DL et LD.

## Quelques données historiques sur la chiralité

Le physicien et chimiste irlandais Robert Boyle (1627-1691) et le chimiste russe Dimitri Mendeleïev (1834-1907) pressentirent l'existence d'une relation entre l'aspect macroscopique d'un solide et sa constitution microscopique. Mais, c'est grâce aux physiciens que les problèmes posés par la dissymétrie cristalline et la dissymétrie moléculaire - implicitement liés depuis le XVII<sup>e</sup> siècle - s'éclairèrent. En 1808, un jeune polytechnicien Étienne-Louis Malus (1775-1812) découvrit la polarisation de la lumière. Ses travaux furent poursuivis par l'astronome François Arago (1786-1853) puis, quelques années plus tard, par Jean-Baptiste Biot (1774-1862). Ce dernier trouva, vers 1815, que la déviation de la lumière se produit soit vers la gauche soit vers la droite. Jean-Baptiste Biot observa que non seulement des cristaux, mais aussi des liquides d'origine naturelle ou des solutions de sucre ou d'acide tartrique dans l'eau peuvent dévier le plan de polarisation de la lumière qui les traverse. Ces substances possédaient une «activité optique». Dès lors, il apparaît une scission entre la dissymétrie cristalline et moléculaire. L'action exercée par les corps organiques est une «*action moléculaire, dépendant de leur constitution individuelle*» alors que, pour un cristal, «*le phénomène résulte du mode d'agrégation des particules cristallines*».

En 1820, un problème troublant se posa, par hasard, aux chimistes. Kestner, propriétaire d'une fabrique d'acide tartrique à Thann (Alsace), vit apparaître dans ses préparations un autre acide qu'il appela provisoirement acide thannique. Le physicien français Louis Joseph Gay-Lussac (1778-1850) étudia cet acide rebaptisé racémique (du latin *racemus* : raisin). Il observa que les analyses élémentaires des acides tartriques et racémiques étaient identiques. En 1838, Biot démontra que l'acide tartrique déviait le plan de polarisation de la

lumière alors que l'acide racémique était inactif. Vers 1844, on savait que l'acide tartrique existait sous deux formes, l'une déviant le plan de la lumière polarisée vers la droite, tandis que l'autre était inactive. Puisque les formes de leurs cristaux, donc de leurs molécules, semblaient identiques, comment, mis en solution, pouvaient-ils avoir une action tellement différente sur la lumière polarisée ?

Louis Pasteur (1822-1895) travailla sur cette question au cours de son doctorat. En 1847, il remarqua que les cristaux d'acide tartrique optiquement actifs avaient des facettes particulières qui semblaient absentes des cristaux non polarisants. Les cristaux inactifs sont symétriques, tandis que les cristaux actifs sont asymétriques. Il prépara de gros cristaux d'acide tartrique inactif et remarqua qu'il y avait deux types de cristaux en quantités identiques dans son échantillon. Tous les deux étaient asymétriques et images l'un de l'autre dans un miroir. Pasteur conclut hardiment que puisqu'une partie des cristaux déviait le plan de polarisation de la lumière vers la droite, et l'autre partie vers la gauche, les effets de la déviation s'annulaient. Au moment de découvrir, en 1847, la «dissymétrie moléculaire», Pasteur bénéficie de plusieurs circonstances favorables. Parmi les milliers de composés racémiques cristallisés connus, seuls quelques centaines sont à même de se dédoubler spontanément, et l'existence d'une hémiedrie reste souvent très difficile à mettre en évidence. Pasteur avait pu obtenir des cristaux de tartrate double de sodium et d'ammonium de plusieurs millimètres voire de plusieurs centimètres, ce qui permettait la reconnaissance à l'œil nu des facettes dissymétriques. Par ailleurs, au-dessus de 28 °C, le dédoublement spontané de l'acide tartrique n'est plus observable : le mélange, en parties égales, de cristaux hémiedres gauches et droits séparables mécaniquement fait place à une variété cristalline où les deux espèces sont combinées dans le même réseau solide.

Pasteur montra, par ailleurs, qu'il était possible d'obtenir l'acide tartrique racémique en chauffant à 170 °C pendant 5 à 6 heures du tartrate droit de cinchonine. Victor Dessaignes (1800-1885) observa, quelques années plus tard, que l'acide racémique pouvait être obtenu en chauffant

fant, dans des conditions plus douces, et pendant une longue période, l'acide tartrique dans une solution diluée d'acide chlorhydrique ou même une solution aqueuse. On comprit ainsi que la surchauffe des tartres industriels avait provoqué, quelque trente ans plus tôt, l'apparition du mystérieux acide thanique dans les fabriques de Kestner.

Pasteur s'intéressa également aux cristaux de plusieurs sels d'acide tartrique formés en présence d'alcalis naturels optiquement actifs (tel la cinchonine) ou non. Il rechercha des méthodes chimiques de préparation des isomères purs D et L mais aussi, des réactions de transformation de l'un des isomères en racémique. En utilisant la différence de solubilité des tartrates D et L de cinchonine, il parvint à mettre au point une méthode chimique de séparation des deux isomères à partir du racémique. Le tartrate droit de cinchonine est, en effet, très soluble dans l'alcool alors que le tartrate gauche y est très peu soluble. De plus, le tartrate droit de cinchonine cristallise avec huit molécules d'eau contrairement au gauche qui n'en contient que deux. Lors d'une conférence présentée à la Société Chimique de Paris, le 22 décembre 1883 [7], Pasteur, lui-même, nous explique pour quelles raisons le tartrate droit de cinchonine n'est pas l'image du tartrate gauche de cinchonine : *«Combinons un corps dissymétrique avec un corps ayant un plan de symétrie. Supposons, par exemple, que de ma main droite je tiens ce livre. Il en résulte un assemblage tout pareil, et non superposable à l'assemblage que nous obtiendrions si je tenais ce même livre de la main gauche. [...] Mais supposons l'assemblage d'un corps dissymétrique avec un corps dissymétrique ; supposons, par exemple, que je prenne de ma main droite un pied humain. Cet assemblage n'aura plus une dissymétrie simple, mais double et très différente, au total, de la dissymétrie de l'assemblage de ma main gauche avec le même pied. Dans un cas, la dissymétrie droite de ma main droite s'ajoutera à la dissymétrie droite du même pied, si c'est le pied droit, tandis que ma main gauche étant associée à ce pied droit, les deux dissymétries se contrarieront. Et comme il y a une main droite et une main gauche, un pied droit et un pied gauche, quatre assemblages seront possibles :*

*main droite, pied droit ; main gauche, pied gauche ; main droite, pied gauche ; main gauche, pied droit».*

Depuis Pasteur, deux théories ont fait progresser la stéréochimie : la théorie de la structure chimique - dont Archibald Scott Couper (1831-1892), August Kékulé von Stradomitz (1829-1896) et Alexandre Boutlerov (1829-1893) ont jeté les fondements vers 1857 - et la théorie du carbone asymétrique quelques années plus tard. Couper, Kékulé et Boutlerov émirent l'idée que les composés organiques résultent de l'enchaînement d'atomes de carbone qui disposent de quatre capacités de liaison dont chacune peut être satisfaite par un élément comme l'hydrogène ou le chlore. En 1874, le Français Achille Le Bel (1847-1930) et le Hollandais Jacobus Henricus Van't Hoff (1852-1911) formulèrent indépendamment la théorie du carbone asymétrique.

A partir de là, la chimie des molécules chirales était née. Toutefois, il faudra encore bien des années de recherches, parfois controversées, pour aboutir à la stéréochimie moderne.

## Médicaments racémiques ou médicaments optiquement purs ?

En publicité, on utilise de plus en plus souvent le concept de pureté. Ces dernières années, les directives de la FDA (Food and Drug Administration) ont obligé les groupes pharmaceutiques à fournir des tests de plus en plus sévères pour obtenir leur AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en vue de la commercialisation d'une substance racémique. Ces derniers ont, en contre-coup, développé la fabrication de médicaments dont le principe actif correspond à un seul énantiomère, vulgarisant ainsi le concept de produit optiquement pur [8].

Dans de nombreux cas, l'action souhaitée d'un médicament optiquement actif et prescrit sous forme racémique n'est à attribuer qu'à l'énantiomère ayant la "bonne" configuration. L'autre énantiomère traverse le corps, comme dans le cas de la D-lysine, sans altération et sans effets nocifs. Dans des cas moins favorables, l'énantiomère non actif peut présenter un risque physiologique plus ou moins grave ne jouant plus alors le

simple rôle de lest ou de ballast. Il peut induire des réactions parasites avec des substances chirales de notre corps entraînant des effets secondaires différents de ceux générés par le seul énantiomère actif. Qui se souvient de la tragédie de la Thalidomide au début des années 1960 ? Ce sédatif léger avait été prescrit à des femmes enceintes. Certaines d'entre elles donnèrent alors naissance à des enfants dont les membres étaient atrophiés voire inexistantes [3]. Si la Thalidomide commercialisée sous forme racémique fut aussitôt retirée du marché, ce n'est qu'en 1979 que les deux énantiomères furent séparés. Il apparut alors qu'un seul des deux énantiomères était toxique pour l'embryon, l'autre étant parfaitement inoffensif ! Actuellement, la Thalidomide racémique reste utilisée dans le traitement de la lèpre dans certains pays en voie de développement. Récemment, au Brésil, elle a de nouveau fait la une de l'actualité pour les mêmes causes qui, 30 ans plus tôt en France, la firent immédiatement retirer de la vente.

La question actuellement posée est de savoir si on peut continuer indifféremment à vendre des composés dont le principe actif se présente sous forme racémique ou, s'il est préférable de séparer les énantiomères de façon à prescrire un médicament optiquement pur (une seule forme énantiomorphe pour le principe actif). Les composés dont les deux énantiomères ont des propriétés thérapeutiques identiques ne posent évidemment aucun problème. Leur fabrication sous une seule forme énantiomérique ou leur séparation ne présenterait aucun avantage. Ceux pour lesquels les propriétés des deux énantiomères se distingueraient uniquement d'un point de vue quantitatif ne posent guère plus de problèmes : l'un des deux énantiomères sera simplement plus efficace que le second qui jouera le simple rôle de diluant.

Un énantiomère est-il «supérieur» à un racémique ? Les choses ne sont évidemment pas simples dans l'éventualité où les deux énantiomères d'un même composé ont des propriétés qualitativement différentes. Il n'est pas rare, en effet, qu'une même molécule puisse être physiologiquement polyvalente, à la fois analgésique et antirhumatismale par exemple. Sous forme dédoublée, un seul des énantiomères serait plus particulièrement

rement analgésique et l'autre plus spécifiquement antirhumatismal. Dans ce dernier cas, un dédoublement peut s'imposer car les patients peuvent présenter diverses sensibilités aux effets secondaires. Par exemple, parmi les anti-histaminiques, la terfénadine (Teldane), commercialisée sous forme racémique, engendre comme effets secondaires vertiges et dessèchement de la bouche tandis que l'énantiomère S ne produit pas ces désagréments. L'ibuprofen, contenu dans l'anti-inflammatoire Brufen, doit son efficacité au seul énantiomère S tandis que l'isomère R est totalement inactif. Cependant, l'isomère R est converti en isomère S par notre organisme ! Il n'est donc peut-être pas d'un grand intérêt thérapeutique de prescrire des médicaments contenant uniquement le S-ibuprofen. Toutefois certains services commerciaux cherchent à convaincre le public que S correspond à une "Super molécule" pensant ainsi justifier des prix de vente plus élevés ! L'hypertenseur Nébivolol est, quant à lui, un bon exemple de composé pour lequel les deux énantiomères ont des actions pharmacologiques complémentaires. Tandis que le (+) Nébivolol est un agent  $\beta$ -bloquant, le (-) Nébivolol est un agent vaso-dilatant. Ainsi, en soulageant l'hypertension par deux principes actifs différents, le racémique est nettement supérieur à l'une des deux formes énantiomériques.

Souvent, les industriels font remarquer que le dédoublement des racémiques est bénéfique au patient dans le cas où l'efficacité du seul énantiomère actif est telle (comparée à celle du racémique) qu'il est possible de diminuer la posologie par deux. Les chances d'apparition des effets secondaires sont d'autant plus faibles que le patient consomme moins de principe actif. Cependant, cet avis ne fait pas l'unanimité. En l'absence actuelle de toute règle internationalement acceptée, les compagnies pharmaceutiques font souvent elles-mêmes leur choix selon des critères presque exclusivement économiques. Certaines préfèrent la commercialisation d'un racémique à moindre coût ; d'autres ont vu, dans la vente de composés énantiomériques, un avantage commercial certain en termes d'extension de brevets. En obtenant et/ou vendant un brevet sur un énantiomère de leur propre molécule

commercialisée, les groupes pharmaceutiques obtiennent une extension exclusive de leur part de marché. Ils peuvent promouvoir les formes énantiomériques tandis que d'autres firmes produisent seulement le racémique. De plus, en 1992, on estimait qu'il fallait environ 3 ou 4 ans et 3 millions de dollars pour passer de la synthèse d'un racémique à une synthèse univoque conduisant à un seul des énantiomères, comparé à 10 à 12 ans et 240 millions de dollars pour commercialiser une nouvelle entité chimique [8]. On comprend l'intérêt de plus en plus grand porté par les groupes pharmaceutiques à la synthèse asymétrique.

La synthèse asymétrique, c'est-à-dire la synthèse d'une molécule chirale sous une seule forme énantiomérique, n'est pas cependant la seule voie d'accès aux énantiomères désirés, mais ses avantages sont nombreux. Transformer des produits biologiques est onéreux compte tenu du coût de la matière première. Dans la plupart des cas, séparer deux énantiomères élimine la moitié du produit. Enfin, la mise en œuvre des acteurs utilisés par la nature pour ses propres synthèses asymétriques (les enzymes) n'est pas encore très développée. Actuellement, la seule voie rationnelle et économique est et reste donc la synthèse asymétrique.

## Conclusion

Le phénomène de chiralité relève de multiples disciplines scientifiques comme la chimie organique, la cristallographie, la biologie. La chiralité est devenue un enjeu très important pour l'industrie pharmaceutique et la catalyse asymétrique est depuis ces dernières années un des domaines de recherche dont le développement est des plus remarquables. Actuellement, on teste de nouvelles techniques de séparation et de synthèse d'énantiomères. Mais, sera-t-il bientôt possible de séparer deux antipodes optiques d'une façon simple, rapide et exclusive de façon à ne conserver que l'énantiomère désiré ? Comprendrons-nous un jour la sélection stéréochimique qui est à l'origine de la vie sur Terre ? L'histoire des sciences nous enseigne que les questions posées trouvent rarement

leurs réponses là où on les attendait. L'essentiel est qu'on les trouve, mais encore faut-il s'y préparer. D'ailleurs **Pasteur** ne disait-il pas «*Dans le champ de l'observation, le hasard ne favorise que les esprits préparés*» ?

## Références

- [1] Ruhla C., Comment faire de la pluridisciplinarité ? L'asymétrie droite-gauche, *Bulletin de l'Union des Physiciens*, **1980**, 74, 620, p. 410-421.
- [2] Brunner H., Chemie geht alle an, *Schriftenreihe des Fonds der Chemischen Industrie*, **1984**.
- [3] Kagan H., La catalyse asymétrique, *Pour la Science*, **1992**, 172, p. 42-49.
- [4] Guiffre P., Le mystère des senestres, *Pour la Science*, **1994**, 195, p. 84-88.
- [5] Jacques J., *La molécule et son double*, Paris, Hachette, **1992**.
- [6] Brunner H., Catalyse asymétrique à l'aide de complexes de métaux de transition, *Kontakte (Merck)*, **1981**, 3, p. 3-11.
- [7] Pasteur L., *Ecrits scientifiques et médicaux*, Paris, GF-Flammarion, **1994**.
- [8] a) Stinson S.C., Chiral drugs, *Chemical & Engineering News*, september 28, **1992**, 46-79.  
b) Stinson S.C., Chiral drugs, *Chemical & Engineering News*, september 19, **1994**, p. 38-72.

## Remerciements

Nous tenons à remercier A. Pacault, professeur émérite à l'université de Bordeaux I, J. Tirouflet, professeur émérite à l'université de Bourgogne ainsi que les professeurs H. Brunner, R. Guillard et P. Braunstein pour leurs nombreux conseils et l'aide qu'ils nous ont apportés.

## Notes

- 1 Énantiomères : se dit de deux objets images l'un de l'autre dans un miroir et non superposables.
- 2 Hélice  $\alpha$  : enroulement en sens inverse des aiguilles d'une montre lorsqu'on parcourt l'hélice dans le sens ascendant.
- 3 Configuration : une des deux formes objet et image que peut adopter en théorie la molécule.