

Chimie organique des hormones

M. Alain HOREAU, professeur

Le cours a porté principalement sur les mécanismes de l'action enzymatique et sur leur caractère hautement sélectif. Au laboratoire, quand on fait apparaître dans une molécule symétrique une cause de dissymétrie produisant la chiralité, on forme les deux énantiomères antipodes en quantités strictement égales. Or, dans les synthèses que réalisent les organismes vivants, toutes les substances, quand elles sont chirales, se présentent pratiquement sous forme d'un énantiomère unique. Il y a là un phénomène remarquable. Cependant, la nature nous fournit parfois des substances optiquement pures sous les deux formes lévogyre ou dextrogyre. On peut expliquer ce fait en constatant qu'à partir d'un même produit optiquement actif, on peut au laboratoire, par des chemins différents, aboutir à une nouvelle substance qui peut être soit un énantiomère, soit son antipode. Nous avons ainsi pu montrer (M. DELÉPINE et A. HOREAU) qu'il est possible à partir d'un même pinène lévogyre d'obtenir à volonté de la carvone dextrogyre ou de la carvone lévogyre.

Les produits naturels existent sous les deux formes énantiomériques dans des séries variées : monoterpènes, alcaloïdes et aussi sucres ; c'est le cas du xylulose, du fucose, du rhamnose. Les cas les plus curieux sont probablement ceux qui concernent l'arabinose et le galactose. Il est frappant que certains polysaccharides naturels contiennent dans *la même molécule* le D-galactose ou le L-galactose (ou bien leurs dérivés). C'est ainsi qu'un polymère du galactose que l'on trouve dans les escargots ou leurs œufs contient 85 % de D et 14 % de L-galactose. L'agarose qui est le principal composant de l'agar-agar a une structure linéaire dans laquelle on trouve d'une manière alternée des unités de D-galactose et des unités de anhydro-3.6-L-galactose.

D'autre part, la nature nous fournit parfois des substances dans lesquelles les deux antipodes sont en quantités inégales, c'est-à-dire qu'il s'agit du mélange d'un énantiomère en excès et du racémique correspondant (qui contient des quantités égales des deux antipodes). Cependant, on peut se demander si la présence de ce racémique est le résultat d'une formation

réelle par la nature ou bien si elle est le résultat d'une « racémisation », produite pendant son isolement. A cette occasion, une digression a été effectuée dans le cours sur la « racémisation », réaction dont la nature exacte n'est pas souvent comprise. Pour les substances dont la molécule contient un seul atome de carbone asymétrique, la racémisation consiste dans l'inversion de la configuration de ce carbone, conduisant à la transformation d'un énantiomère en son antipode. Quand un composé dextrogyre se « racémise », il se forme progressivement dans le milieu une certaine quantité de produit lévogyre qui s'ajoute au produit dextrogyre de départ. Les deux antipodes ont exactement les mêmes propriétés, et en particulier la même constante de vitesse, caractéristique de ce passage d'un énantiomère à l'autre ; cette vitesse est proportionnelle à la fois à la concentration et à cette constante de vitesse. Aussi, plus un des énantiomères est abondant, plus vite il se transforme, et peu à peu on atteint un équilibre dans lequel les composés dextrogyre et lévogyre sont en quantités égales. Mais ceci ne correspond pas à un arrêt de la réaction et, dans les conditions de cette racémisation, même quand elle a atteint son terme, il y a toujours un certain nombre de molécules dextrogyres qui se transforment en molécules lévogyres et réciproquement, mais ces quantités sont toujours statistiquement égales.

La signification de la présence de racémiques dans les produits naturels a été interprétée de manières très diverses. Une série de recherches anciennes a été entreprise par KÖGL et ses collaborateurs. Ils ont trouvé que le glutamate de la série D non naturelle est un composant des tissus cancéreux et ces chimistes en avaient trouvé des proportions énormes : de 15 à 45 %, mais d'autres chercheurs ont été incapables de vérifier ces affirmations et les quantités de D-glutamates présentes dans l'hydrolysate de la protéine sont dues vraisemblablement à une racémisation pendant l'extraction. Un deuxième exemple concerne les travaux de Werner KUHN, qui pensait que la présence d'un racémique dans un organisme traduisait un processus de vieillissement. Dans des travaux analytiques préliminaires d'une grande précision, il a mis au point un dosage de la D-leucine en présence de son antipode la L-leucine (qui est l'énantiomère universellement répandu). Il utilise sa méthode pour examiner la nature de la leucine dans certains produits naturels. Il a constaté que les poils de la queue de vieux chevaux contenaient jusqu'à 3,5 % de D-leucine, tandis que cet antipode est introuvable chez les jeunes chevaux de sept ans. Il est donc certain d'après lui que cette « racémisation » existe et qu'elle est responsable de la sénescence ; il a vérifié en effet qu'il n'y avait pas de racémisation lors de l'hydrolyse de protéines, dans des traitements identiques à ceux qu'il faisait subir à ses mélanges d'extraction. Ces expériences n'ont jamais été confirmées, mais on voit que les minorités (en

l'espèce les acides aminés antipodes des acides aminés naturels) sont souvent considérées comme responsables de calamités ; ici il s'agit du cancer et de la vieillesse.

Une application très récente et beaucoup plus sérieuse de la racémisation est celle qui concerne cette transformation extrêmement lente dans le cas de certains acides aminés naturels et qui permet la datation de sédiments fossiles, résidus d'époques très lointaines ; c'est une application originale et très intéressante de la racémisation à la géochronologie. On sait en effet que le procédé classique et si fécond de l'examen de la radioactivité résiduelle du carbone 14 ne donne des résultats précis que pour des époques relativement proches. En effet, la période de cet isotope est d'environ 6 000 ans et on ne peut utiliser cette méthode pour évaluer des durées qui sont dix fois cette période, c'est-à-dire supérieures à 50 000 ans. La radioactivité résiduelle devient beaucoup trop faible. On savait depuis longtemps que les acides aminés se racémisent très lentement, beaucoup plus vite à chaud et BADA (1972-1973) a eu l'audace d'appliquer cette méthode à la datation de résidus fossiles. BADA a prélevé des carottes de sédiments marins à diverses profondeurs au fond de l'Atlantique ; il a constaté que le rapport alloleucine sur isoleucine croît régulièrement en fonction de la profondeur. Il s'agit ici de la « racémisation » d'un seul des carbones asymétriques de cette molécule qui en contient deux. Il s'agit donc en fait d'une « épimérisation » et, comme les isomères formés sont diastéréoisomères, on peut déterminer leur proportion facilement avec un analyseur automatique qui donne le résultat très rapidement et avec une précision de 5 % bien que les proportions de l'isoleucine totale soient extrêmement faibles dans le mélange d'acides aminés variés. BADA donne une loi de la racémisation en fonction du temps. Cette méthode a permis de dater un certain nombre d'objets, en particulier un os humain venant de l'Est de l'Afrique ; son âge, estimé suivant le même principe, a été évalué à 135 000 ans et c'est exactement le même chiffre qui a été avancé d'autre part par des arguments d'ordre géologique. Cette méthode est cependant d'un emploi difficile, car il faut tenir compte de la température à laquelle a évolué en moyenne la substance puisque cette épimérisation est très variable avec la température et aussi avec le milieu. Malgré ces réserves, la méthode paraît bonne jusqu'à 200 000 ans et, avec des aménagements, BADA espère l'utiliser pour dater des résidus fossiles de plusieurs millions d'années.

Presque toujours, les deux antipodes d'une substance chirale ont des propriétés physiologiques très distinctes — et ceci doit nous paraître naturel : même pour une personne ambidextre, la main gauche et la main droite ont des contacts différents avec des objets qui sont eux-mêmes chiraux, comme par exemple la main droite d'une autre personne. J'ai donné les

années précédentes des exemples d'antipodes dont l'un est sucré et l'autre n'a pas de saveur (ou est légèrement amer). On sait maintenant préparer par synthèse totale les hormones stéroïdes, et on peut souvent disposer des deux antipodes. L'aldostérone naturelle par exemple possède des activités physiologiques bien connues ; son antipode est inactif et même son métabolisme est totalement différent. On peut très bien expliquer ce phénomène par l'image très simple donnée pour la première fois en 1948 par OGSTON, image qui a été reprise et développée. Cette représentation peut expliquer beaucoup de résultats, et on peut la considérer comme physiquement exacte. OGSTON admet que, pour qu'une réaction de type enzymatique se produise, il faut qu'il y ait contact entre la surface de l'enzyme et la substance qui va être transformée et que ce contact soit fait par trois points. Dessinons sur un tableau représentant la surface de l'enzyme trois points, sommets d'un triangle équilatéral et figurés en trois couleurs différentes, et d'autre part construisons un carbone asymétrique dont trois des quatre constituants sont des boules portant ces mêmes couleurs et figurant un triangle de la même dimension ; la coïncidence complète des trois couleurs identiques (symbole de la réaction) ne pourra être réalisée que pour un des deux arrangements autour du carbone asymétrique ; pour le carbone antipode, seule la superposition de deux couleurs est possible et la réaction n'aura pas lieu (ou sera plus difficile).

Parmi les phénomènes physiologiques sensibles à cette isomérisation des énantiomères, seule l'odeur paraissait échapper à la règle. En effet cette question a été l'objet d'une controverse qui prend ses origines dans des observations contradictoires et insuffisamment sûres. Ceci est dû à l'intensité extraordinaire de certaines odeurs pour des poids infimes, et on peut toujours supposer que, lorsque les entités dextrogyre et lévogyre ont des origines différentes, l'odeur qui est perçue peut être due à une impureté présente en quantité indécélable. On connaît des cas en effet où une substance, décrite comme odorante, ne l'est plus, une fois qu'elle est purifiée. C'est le cas du sulfure de carbone qui, à très haute pureté, possède une faible odeur plutôt agréable. Le fait que les deux énantiomères puissent avoir des odeurs différentes se heurte à une théorie un peu ancienne de WRIGHT et qui a été soutenue jusqu'en 1970. D'après cet auteur, il suffit de purifier convenablement les énantiomères pour se convaincre qu'ils ne présentent aucune différence olfactive ; pour WRIGHT, les odeurs sont caractérisées par les spectres infrarouges des produits considérés. Il existerait une corrélation entre les propriétés olfactives et les fréquences de vibration moléculaire. Pour avoir accès à ces fréquences, il suffit d'enregistrer le spectre infrarouge, notamment dans la région du « finger print ». Pour éliminer toute possibilité de souillure d'une substance optiquement pure, d'odeur déterminée, RUSSEL et HILLS ont mis à profit, dans le cas de la carvone, la puissance séparative de la

chromatographie en phase gazeuse. Ensuite, par des réactions chimiques ingénieuses, ils passent de la (+) carvone à la (—) carvone et vice-versa — après plusieurs passages, il est bien évident que chacun des énantiomères isolés ne peut plus être souillé par un produit étranger, différent pour les deux carvones. Or, de l'avis d'un grand nombre d'experts, un des énantiomères a l'odeur du cumin des prés, alors que son antipode possède l'odeur de la menthe verte, dont il est possible d'ailleurs de l'extraire. Des expériences similaires ont été réalisées sur d'autres couples d'antipodes. Ceci détruit définitivement l'hypothèse de WRIGHT, puisque deux antipodes présentent des spectres infrarouges rigoureusement identiques.

Des progrès remarquables ont été effectués depuis quelques années dans la connaissance de la structure des enzymes et la compréhension de leur mécanisme d'action. La distinction entre « processus vivant » et « réaction de laboratoire » s'en est trouvée considérablement amenuisée. En effet, il n'est pas nécessaire d'invoquer des phénomènes nouveaux pour comprendre la spécificité des enzymes et la prodigieuse vitesse des réactions qu'elle autorise. Seule, leur structure dans l'espace est capable d'expliquer tous les phénomènes observés. En gros, les très nombreux enzymes que l'on rencontre dans les cellules vivantes sont des polypeptides ; ils résultent de l'enchaînement d'acides aminés du type $H_2N-CH(R)-COOH$, ce qui produit des substances comme la suivante, qui est un tripeptide $H_2N-CH(R)-CONH-CH(R')-CONH-CH(R'')-COOH$. Comme il y a une vingtaine de types différents de radicaux R, on voit l'immense variété que peuvent présenter de tels enchaînements contenant jusqu'à des centaines d'acides aminés. L'examen des modèles moléculaires montre que ces chaînes ne peuvent être linéaires, mais qu'elles s'enroulent de façon complexe, de sorte que l'enzyme se présente sous une forme analogue à une pelote de laine, dans laquelle on trouve à l'extérieur des entités hydrophiles et à l'intérieur des entités hydrophobes. Si on suit la chaîne d'un bout à l'autre, on peut rencontrer des formations diverses qui peuvent être des hélices droites ou gauches. Ces hélices peuvent compter un nombre variable d'acides aminés par spire ; on trouve aussi des structures à rubans alternés, des anneaux... et souvent des ponts se forment entre des zones apparemment éloignées, grâce à des liaisons hydrogène ou des liaisons sulfurées. La définition précise de tous ces enchaînements est difficile ; le schéma de RAMACHANDRAN est d'un grand secours et permet de représenter sur un plan la nature de ces enchaînements. Cependant les progrès de la diffraction par les rayons X ont permis, dans de nombreux cas, de déterminer leur structure spatiale exacte. La spécificité de l'action enzymatique s'explique par le fait que le substrat se trouve pris comme dans un étau dans une partie déterminée de l'enzyme où se trouvent des sites actifs. Ici la comparaison de la clé et de la serrure est plus qu'une image, elle correspond à la réalité. Grâce à l'existence, dans certains cas, d'inhibiteurs, qui prennent

exactement la place de la molécule qui est normalement transformée, on a pu, en réalisant le spectre de diffraction par les rayons X, « voir » l'ensemble « inhibiteurs et enzymes » et repérer avec une grande exactitude la place que prend la substance qui va être transformée. Le lysozyme a été pris comme exemple dans ce cours, et son activité biologique a été étudiée. On sait que le lysozyme attaque de nombreuses bactéries en dissolvant leur paroi cellulaire qui est composée de mucopolysaccharides. Le substrat du lysozyme est un copolymère alterné de NAG et de NAM (c'est-à-dire de N-acétyl-glucosamine et d'acide N-acétyl-muramique. Le mécanisme du clivage effectué par le lysozyme sur ce polysaccharide est parfaitement établi ; on a compris le rôle que pouvaient jouer les divers acides aminés dans ce « site actif privilégié » et même, on a pu voir qu'un des anneaux hexagonaux du sucre subit une contrainte qui le fait passer de la conformation « chaise » à la forme « demi-chaise », ce qui a pour effet de rendre encore plus intime le contact nécessaire à la réaction chimique. On voit donc que cette notion de « proximité » entre le réactif et le réactant est d'une extrême importance. Cependant, plus récemment, une idée nouvelle vient s'ajouter à cette notion : c'est la notion d'orientation » qui a été longuement développé par KOSHLAND. D'après cet auteur, la vitesse d'une réaction ne dépend pas seulement de la proximité de deux groupements fonctionnels, mais d'une « orientation » privilégiée bien définie. Il en apporte la preuve en comparant la vitesse de lactonisation d'acides-alcools dont les fonctions, séparées par trois atomes de carbone, sont engagées dans des systèmes rigides variés tout en restant à des distances identiques. Les vitesses varient de 1 à 10 000 en fonction d'un angle défini par la géométrie du système, et dont il indique la valeur optimale. Malgré la polémique très vive qui oppose plusieurs écoles, il semble que cette notion nouvelle d'« Orbital Steering » soit très importante. Seul le gros volume de l'enzyme et les points où elle attache le substrat par des liaisons hydrogène autorise une orientation favorable d'une grande précision.

Dans la dernière partie du cours, nous avons examiné quelques réactions nouvelles suscitées par le désir d'imiter les enzymes. On peut appeler chimie « biomimétique » cette nouvelle branche de la chimie organique. Ses résultats sont susceptibles d'augmenter le nombre et l'efficacité des méthodes synthétiques utilisées habituellement par les chimistes organiciens.

On peut s'étonner de la capacité de certains systèmes enzymatiques d'attaquer les longues chaînes à distance parfois très grande d'un groupement fonctionnel ; c'est ainsi que l'acide stéarique par exemple, qui est un acide linéaire en C₁₈, peut être attaqué à peu près au milieu de sa molécule pour donner de l'acide oléique. Nous n'avons rien de comparable en chimie de laboratoire. Tout ceci se passe parce que les substrats, enfermés dans la grosse molécule de l'enzyme, subissent des actions chimiques à un endroit

précis de leur molécule, grâce à un environnement privilégié qui dépend de la structure tertiaire des enzymes. BRESLOW, dans un travail remarquable, a pensé fonctionnaliser un groupement méthylène de certaines molécules en branchant sur ces molécules une chaîne mobile possédant une « partie active » devant effectuer la réaction ; par flexion, cette partie active peut venir à proximité du méthylène à transformer et l'attaquer. Il a choisi d'attaquer le méthylène par l'état triplet de la benzophénone. En effet, nous savons que par irradiation, la benzophénone passe à l'état triplet et peut arracher ainsi un atome d'hydrogène pour donner une paire de radicaux libres qui peut ensuite conduire à une réaction de couplage. BRESLOW prépare une série de parabenzophénone carboxylates d'alcools à longue chaîne issus de l'acide $C_6H_5-CO-C_6H_4-COOH$ et les soumet à l'irradiation dans le tétrachlorure de carbone, à la concentration de M/1000 avec une lampe Hanovia de 450 W. On s'aperçoit que le chromophore caractéristique de la benzophénone disparaît rapidement ; après traitement, on peut constater que l'attaque a bien eu lieu comme prévu en des points de la chaîne qui dépendent de la longueur de celle-ci et de la manière dont le groupe cétonique peut s'approcher du méthylène correspondant. Par la suite, donnant un développement remarquable à ces premières expériences, BRESLOW répète cette manipulation sur des esters de la position 3α de certains stéroïdes. Il fixe ainsi une chaîne, de longueur variable suivant le nombre de carbones qui séparent cette position 3α du groupe benzophénone, et arrive ainsi à attaquer la molécule de stéroïde dans des positions variées et très difficiles à atteindre par les procédés habituels. Dans des travaux récents, BRESLOW utilise une méthode encore plus ingénieuse, dans laquelle il n'est plus nécessaire d'utiliser une liaison covalente rigide pour fixer la chaîne qui porte le groupe benzophénone ; il utilise la propriété des acides de donner des associations par la liaison hydrogène. Ainsi, dans un solvant non polaire, il irradie un mélange de monosuccinate d'un 3α stéroïde, et d'un produit qui contient une fonction acide, reliée au groupe benzophénone par un nombre variable d'atomes de carbones — les résultats sont excellents. Parmi les tentatives pour imiter la sélectivité des réactions enzymatiques, les expériences les plus intéressantes sont sans doute celles dans lesquelles les substrats s'insèrent partiellement à l'intérieur d'une molécule plus grosse. En effet, nous l'avons vu, les enzymes sont plus volumineux et plus complexes que les substrats qui vont être attaqués, tandis que c'est l'inverse qui est habituel dans la chimie classique. Un certain nombre d'études ont été faites sur des liaisons hydrophobes de petites molécules à l'intérieur de cyclodextrines. On sait qu'un grand nombre de sucres ou « oses » peuvent s'associer par liaison osidique et on obtient des polysaccharides qui sont dénommés glucanes ; l'amylose qui constitue 20 à 30 % de l'amidon natif est formé de nombreuses unités de glucose, associées par liaison osidique-1,4, α . L'élément de base,

le maltose (α -glucosido-4 glucose), se polymérise de la même façon en donnant une association moléculaire qui a tendance à s'enrouler en hélice. Cependant quand l'amidon est dégradé par l'amylase du « *basilus macerans* », on obtient des cyclodextrines qui sont formées par transglucosidation. Suivant le nombre d'unités dans la molécule, les noyaux peuvent avoir 6 unités de glucose : c'est alors l' α -cyclodextrine, ou 7 : c'est la β -cyclodextrine, ou 8 et c'est la γ -cyclodextrine ; les diamètres internes sont de 6, 7,5 et 9 à 10 Å. Ces cyclodextrines forment des adducts cristallins avec de nombreux produits et ils ont été étudiés attentivement par CRAMMER. La formation de ces adducts est une réaction réversible, définie par une constante de dissociation, car il existe toujours, même avec un excès de cyclodextrine, du produit libre à côté de celui qui est emprisonné dans la cavité. BRESLOW a pensé que le complexe entre la cyclodextrine et un composé aromatique comme l'anisole devait être tel que les positions ortho du noyau seraient dissimulées dans la cavité, tandis que la position para de ce noyau serait accessible. Ainsi, il serait possible de réaliser une substitution aromatique sélective en position para et de supprimer la réaction ortho qui accompagne toujours, nous le savons, ce procédé de substitution électrophile. En effet, si l'on effectue la chloruration de l'anisole par l'acide hypochloreux HOCE en milieu aqueux, on obtient, nous le savons, 60 % de dérivé chloré para et 40 % de dérivé ortho. Cette proportion est modifiée d'une manière spectaculaire, toujours dans l'eau, en présence de cyclohexaamylose : la chloruration se fait presque exclusivement en para, puisque l'on en obtient 96 % dans cette position et 4 % seulement en ortho. De plus la réaction est accélérée.

Il est intéressant de noter que la connaissance accrue des phénomènes vitaux et de leur processus a donné une impulsion originale à la chimie organique et cette chimie « biomimétique » est en plein développement.

ACTIVITÉS DIVERSES

M. A. HOREAU a présenté, devant la Société chimique de France, une conférence intitulée : « Synthèse asymétrique : problèmes et exemples ».

Invité à Bruxelles par la Société chimique belge, il a exposé, devant la Division de Chimie thérapeutique, les recherches du laboratoire et fait un examen critique des méthodes d'évaluation de la synthèse asymétrique.

M. D. BOUCHEROT a soutenu une thèse d'Université (Paris VI), intitulée : « Interactions diastéréoisomères d'énantiomères en phase liquide ».

M. Ph. BRIAUCOURT a soutenu une thèse d'Université (Paris VI), intitulée : « Influences conformationnelles au cours de la réduction asymétrique de cétones aromatiques par des aluminohydrures mixtes chiraux ».

M. R. LETT a soutenu une thèse de Doctorat ès sciences, intitulée : « Analyse conformationnelle et attribution de configuration des sulfoxydes de la biotine et de composés modèles. Etude par résonance magnétique nucléaire ».

M. J. MALTHETE a soutenu une thèse de 3^e cycle, intitulée : « Nouvelles substances mésomorphes : dérivés du tolane et de l'androstane ».

M^{lle} L. TANGUY a soutenu une thèse de 3^e cycle (Université de Paris-Sud), intitulée : « Propriétés physiques des diastéréoisomères cristallisés et de leurs mélanges ».

SÉMINAIRES

Un certain nombre de cours ont été consacrés à des exposés suivis de discussions :

M. M. VILKAS, professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay, a traité de *l'inhibition de la chymotrypsine par un catalyseur bifonctionnel*.

M. A. GAUDEMER, maître de recherche au C.N.R.S., du *coenzyme B₁₂ : mécanisme d'action et composés modèles*.

M. J. BOURDON, ingénieur E.N.S.C.P., Société Kodak-Pathé, des *réactions photochimiques sur les enzymes : moyen d'étude du site actif*.

M. J.-P. GUETTÉ, sous-directeur du Laboratoire, d'*interactions diastéréoisomères d'énantiomères en phase liquide*.

M. H. BUC, maître de recherche au C.N.R.S., de *l'approche physico-chimique et génétique des enzymes de régulation. Cas de l'hémoglobine*.

M. LAZDUNSKI, professeur à l'Université de Nice, de *l'asymétrie et de la coopérativité négative en catalyse enzymatique*.

M^{me} ALFSEN, maître de recherche au C.N.R.S., de *la physicochimie de la spécificité enzymatique*.

PUBLICATIONS

A. HOREAU, *Apparition sur la terre de substances optiquement pures* (Maison de la Chimie - Table ronde Roussel, avril 1973).

R. WEIDMANN et A. HOREAU, *Détermination des configurations d'alcools secondaires par « dédoublement partiel ». IX. Semimicrométhode non polarimétrique* (Tetrahedron Letters, 1973, 31, p. 2979).

J.-P. GUETTÉ, D. BOUCHEROT et A. HOREAU, *Interactions diastéréoisomères d'énantiomères en solution* (Société chimique de France, Journées d'Orsay, 12 septembre 1972).

— *Interactions diastéréoisomères en phase liquide II. Peut-on séparer les antipodes d'un composé chiral par distillation?* (Tetrahedron Letters, 1973, 6, p. 465).

J.-P. VIGNERON, M. DHAENENS et A. HOREAU, *Nouvelle méthode pour porter au maximum la pureté optique d'un produit partiellement dédoublé sans l'aide d'aucune substance chirale* (Tetrahedron, 1973, 29, p. 1055).

M. GUETTÉ, J. CAPILLON et J.-P. GUETTÉ, *Synthèse asymétrique de β -hydroxyesters par réaction de Réformatsky en présence de (—) spartéine* (Tetrahedron, 1973).

J.-P. VIGNERON, *Origine et propagation du pouvoir rotatoire sur la terre* (L'actualité chimique, 1973, n° 1, p. 23).

R. MERIC et J.-P. VIGNERON, *Synthèse asymétrique par coordination - I. Préparation de dérivés d' α -hydroxyacides tertiaires de haute pureté optique* (Bulletin de la Société chimique de France, 1973, n° 1, p. 327).

H. CACHIER-RIVAULT et J.-P. VIGNERON, *Synthèse asymétrique par coordination - II. Préparation du phényl-1 méthyl-1 éthanediol optiquement actif* (Bulletin de la Société chimique de France, 1973, p. 2077).

J. JACQUES, *La création scientifique rétribuée* (In Art et Science : de la créativité, Collection 10/18, Union générale d'édition, 1972).

R. H. MARTIN, M. FLAMMANG-BARBIEUX, M. DVO LAITZKY et J. JACQUES, *Configuration et réactions des acides 2-méthyl-3-(6-méthoxy-2 naphthyl)-3-penténoïque et hexénoïque* (Bulletin de la Société chimique belge, 1972, 81, p. 467).

A. COLLET et J. JACQUES, *Etude des mélanges d'antipodes optiques. IV. Acides phényl hydracryliques substitués* (Bulletin de la Société chimique de France, 1972, n° 10, p. 3857).

D. VARECH et J. JACQUES, *Détermination de la configuration absolue de quelques dérivés du bicyclo [2.2.2.] octane : utilisation comparée de la règle des octants et de la méthode d'Horeau* (Tetrahedron, 1972, 28, p. 5671).

J. JACQUES, *Cristaux, molécules, Pasteur et quelques autres* (Saisons d'Alsace, numéro spécial, hiver 1973, p. 65).

M.-J. BRIENNE et J. JACQUES, *Etude des mélanges d'antipodes optiques. VI Dérivés du dihydro-9,10 éthano-9,10 anthracène* (Bulletin de la Société chimique de France, 1973, n° 1, p. 190).

D. VARECH et J. JACQUES, « *Grosseur* » relative de quelques substituants déterminée à partir de l'équilibre entre bicyclo [2.2.2.] octanes 2,3-disubstitués cis et trans (*Bulletin de la Société chimique de France*, 1973, n° 1, p. 224).

C. FOUQUEY et J. JACQUES, *Induction asymétrique 1,3. IV. - Configuration relative des N,N-diméthylamino-4 diphényl-1,3 butanols-1 et des N,N-diméthylamino-5 diphényl-2,4 pentanols-2 diastéréoisomères* (*Bulletin de la Société chimique de France*, 1973, n° 2, p. 618).

M.-J. BRIENNE et J. JACQUES, *Configuration absolue de dérivés disubstitués du dihydro-9,10 éthano-9,10 anthracène* (*Tetrahedron Letters*, 1973, 13, p. 1053).

R. LETT, S. BORY, B. MOREAU et A. MARQUET, *Dérivés du thiophane, composés modèles de la biotine : synthèse et configuration des 3 diméthyl-2,5 isopropylidène dioxy-3,4 cis thiophanes isomères* (*Bulletin de la Société chimique de France*, 1972, p. 2299).

S. BORY, L. LACOMBE, M.-J. LUCHE et A. MARQUET, *Spectres de RMN et analyse conformationnelle de quelques indanones-1 et tetralones-1 diversement substituées* (*Bulletin de la Société chimique de France*, 1972, p. 2779).

S. BORY, R. LETT, B. MOREAU et A. MARQUET, *Stéréochimie de la méthylation des sulfoxydes du tertiobutyl-4 thiocyclohexane* (*Tetrahedron Letters*, 1972, 48, p. 492).

S. BORY, R. LETT, B. MOREAU et A. MARQUET, *Stéréochimie et mécanisme de l'halogénéation des sulfoxydes cycliques* (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1973, 276, p. 1323).