

CHROM. 6382

## RELATIONS ENTRE LA STRUCTURE ET LE COMPORTEMENT CHROMATOGRAPHIQUE D'ACIDES POLYFONCTIONNELS

CONSTANTES DE GROUPE ET CORRÉLATIONS  $R_M$ - $pK_a$

J. LAYOLE, A. LATTES AND B. BATTIE

*E.R.A. au CNRS No 264, U.E.R. de Chimie Organique, 118 Route de Narbonne, 31 Toulouse (France).*

H. ZAMARLIK

*Laboratoire de Chimie IV, Université d'Orléans, 45 Orléans (France)*

ET

J. CARLES

*Laboratoire de Physiologie Végétale, Institut Catholique, 31 Rue de la Fonderie, 31 Toulouse (France)*

(Reçu le 12 juin 1972; manuscrit modifié reçu le 25 septembre 1972)

---

### SUMMARY

*Relations between the structure and the chromatographic behaviour of polyfunctional acids: group constants and correlations " $R_M$ - $pK_a$ "*

Numerous  $R_F$  determinations by paper chromatography show a partition of the chromatographic map in places where substances with similar structural characteristics are localized.

---

### INTRODUCTION

La théorie de la chromatographie sur papier a pour but essentiel d'établir et d'expliquer pour les substances étudiées les relations entre leur structure chimique et leur comportement chromatographique. Toutes les recherches dans ce domaine partent des considérations théoriques de MARTIN sur l'influence additive des incréments des différents groupes fonctionnels sur la valeur des coefficients de partage.

Les acides carboxyliques simples ou polyfonctionnels sont de tous les composés organiques ceux qui nous ont paru les plus intéressants à examiner compte tenu: de leur présence fréquente dans les milieux biologiques; des nombreuses combinaisons d'isomérisie, de position, de chaîne ou des variations stéréochimiques qu'ils peuvent permettre; des possibilités de donner une base physique aux relations précédentes en s'adressant à des grandeurs reliées à la fois à la structure ( $pK_a$ ) et aux modes de migration (coefficient de partage et  $R_F$ ).

Déjà en 1960, HOWE<sup>1</sup> a étudié une répartition des acides sur une carte bidimensionnelle. En utilisant des solvants non pas les plus semblables mais les plus différents possibles, nous obtenons une séparation du même ordre, mais le choix de conditions plus classiques<sup>2</sup> permet une utilisation plus facile des résultats.

#### TECHNIQUE ADOPTÉE—CHOIX DES CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

Nous avons utilisé la technique de la chromatographie descendante bidimensionnelle mise au point par CARLES *et al.*<sup>3</sup>. Elle est réalisée sur papier Arches 302 (26 × 27 cm).

#### Solvants

*Solvant alcalin.* Le solvant alcalin se compose de 95 ml d'alcool éthylique à 95° et de 5 ml d'ammoniaque pure.

*Solvant acide.* Le solvant acide utilisé est *n*-butanol-acide formique-eau (4:1:5). Le mélange est effectué plusieurs heures avant l'emploi dans une ampoule à décanter. On utilise la phase alcoolique supérieure.

Les acides, en solution aqueuse ou alcoolique à 1/5 d'équivalent acide par litre, sont déposés sur la ligne de départ à l'aide d'une micropipette (5  $\mu$ l par tache).

Au centre et aux extrémités de la feuille est placé un acide de référence, le plus souvent l'acide glycolique, qui permet de mesurer avec précision les  $R_F$  voisins. On se sert d'ailleurs de cette référence à l'acide glycolique plutôt qu'au front du solvant, on remplace le  $R_F$  par le  $R_G^*$ .

#### Révélateurs

Parmi les révélateurs classiques des acides, nous avons choisi :

(1) Le réactif de Schweppe (pour tous les hydroxyacides) préparé de la façon suivante : Dissoudre 2 g de glucose dans 20 ml d'eau d'une part et 2 ml d'aniline dans 20 ml d'éthanol d'autre part. Réunir les deux solutions dans un ballon jaugé de 100 ml. Compléter à la jauge avec de l'alcool *n*-butylique. Après avoir pulvérisé le révélateur sur le chromatogramme, on le chauffe dans une étuve ventilée à 120°. Les taches apparaissent en brun sur fond jaune pâle.

(2) Dichloro-2,6 phénol indophénol (solution à 0.1% dans l'alcool éthylique à 95°). Les acides donnent des taches roses sur fond bleu lavande.

#### CORRÉLATIONS ENTRE STRUCTURE ET $R_G$

##### Établissement de la carte chromatographique

Les valeurs des  $R_G$  mesurés (ou calculés à partir des chromatogrammes) sont reportées sur un graphique de la manière suivante : le point de départ étant placé en bas à gauche, la première dimension ( $R_G$  des acides en milieu alcalin) sera de gauche à droite et la deuxième ( $R_G$  en milieu acide) de bas en haut.

L'examen de la carte chromatographique ainsi obtenue donne de précieux renseignements sur la structure des acides : particulièrement sur le nombre de groupes -COOH et -OH qu'ils contiennent.

\*  $R_G$  = Déplacement de l'acide non plus par rapport au front du solvant mais par rapport à l'acide glycolique ( $R_F$  (alcalin) = 0.3 ;  $R_F$  (acide) = 0.6).

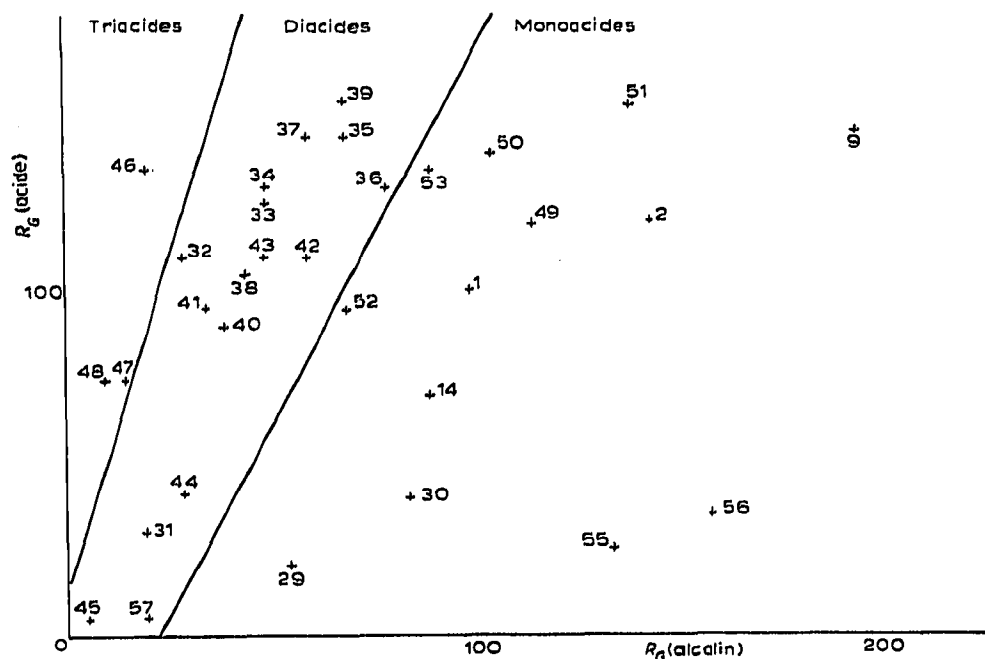


Fig. 1. Carte chromatographique des acides connus suivant le nombre de groupements  $-\text{COOH}$ . Les nombres se réfèrent à la numérotation des acides donnée dans le Tableau I.

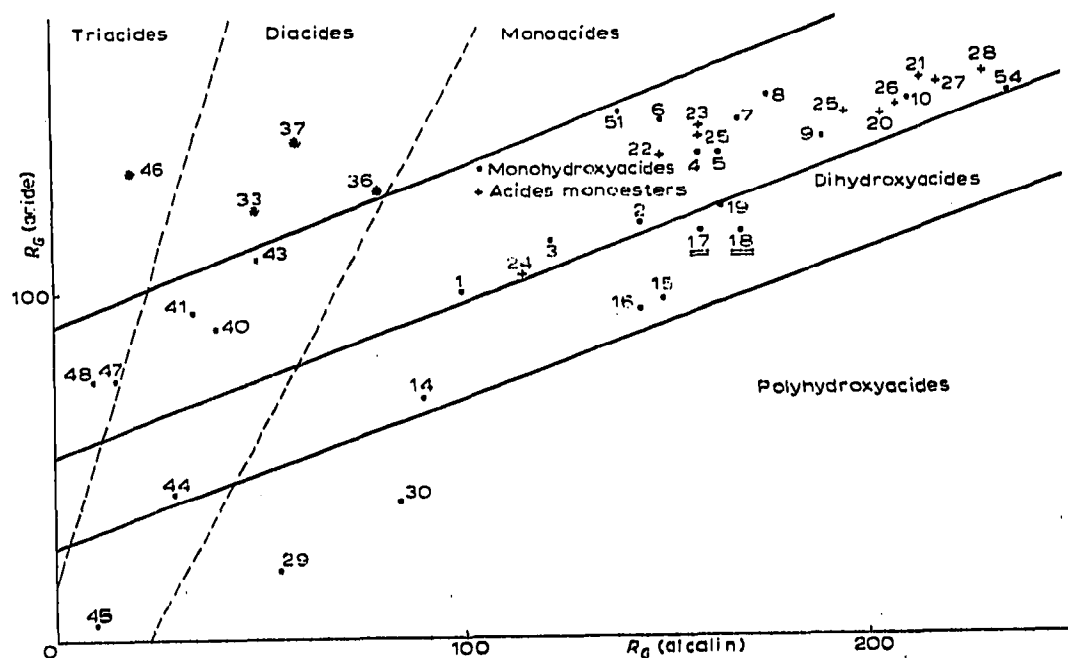


Fig. 2. Carte chromatographique des acides connus suivant le nombre de groupements  $-\text{OH}$ . Pour les nombres, voir Tableau I.

TABLEAU I

## ACIDES CARBOXYLIQUES ÉTUDIÉS

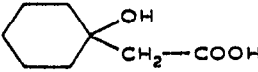
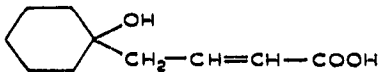
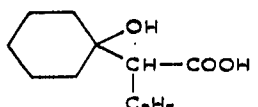
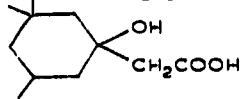
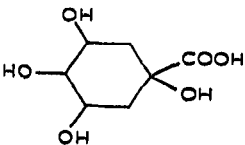
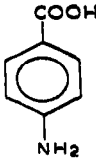
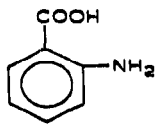
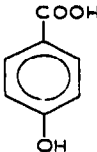
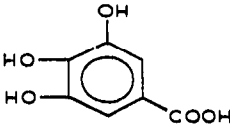
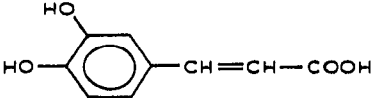
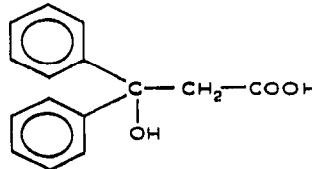
No.	Formule	Nom	
		Courant	Systématique
<i>Monohydroxyacides</i>			
1	HO-CH <sub>2</sub> -COOH	Glycolique	Hydroxy-éthanoïque
2	CH <sub>3</sub> -CHOH-COOH	Lactique	Hydroxy-2 propanoïque
3	CH <sub>2</sub> OH-CH <sub>2</sub> -COOH	Hydracrylique	Hydroxy-3 propanoïque
4	CH <sub>3</sub> -CHOH-CH <sub>2</sub> -COOH		Hydroxy-3 butanoïque
5	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CHOH-COOH		Hydroxy-2 butanoïque
6	CH <sub>3</sub> -COH(CH <sub>3</sub> )-COOH	Acétonique	Hydroxy-2 méthyl-2 propanoïque
7	CH <sub>3</sub> -CHOH-CH(CH <sub>3</sub> )-COOH		Hydroxy-3 méthyl-2 butanoïque
8	CH <sub>3</sub> -CHOH-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOH		Diméthyl-2,2 hydroxy-3 butanoïque
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CHOH-COOH	Mandélique	Hydroxy-phényl-éthanoïque
10			(Hydroxy-1 cyclohexyl)-2 acétique
11			(Hydroxy-1 cyclohexyl)-4 butène-2 oïque
12			(hydroxy-1 cyclohexyl)-2 éthyl-2 acétique
13			(Hydroxy-1 triméthyl-3,3,5 cyclohexyl)-2 acétique
<i>Dihydroxyacides</i>			
14	CH <sub>2</sub> OH-CHOH-COOH	Glycérique	Dihydroxy-2,3 propanoïque
15	CH <sub>3</sub> -CHOH-CHOH-COOH E		Dihydroxy-2,3 butanoïque ( <i>erythro</i> )
16	CH <sub>3</sub> -CHOH-CHOH-COOH T		Dihydroxy-2,3 butanoïque ( <i>threo</i> )
17	CH <sub>3</sub> -CHOH-COH(CH <sub>3</sub> )-COOH	Diméthylglycérique	Dihydroxy-2,3 méthyl-2 butanoïque
18	CH <sub>3</sub> -CHOH-COH(CH <sub>3</sub> )-COOH } (2RS-3RS)		
19	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COH-CHOH-COOH } (2RS-3SR)		
<i>Acides éthers</i>			
20	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH		Éthoxy-4 butanoïque
21	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH		Benzoyloxy-4 butanoïque
<i>Acides esters</i>			
22	CH <sub>3</sub> -CO-O-CH <sub>2</sub> -COOH		Acétoxy-acétique
23	ClCH <sub>2</sub> -CO-O-CH <sub>2</sub> -COOH		Chloracétoxy-acétique
24	HO-CH <sub>2</sub> -CO-O-CH <sub>2</sub> -COOH		(Hydroxy-2 acétoxy)-2 acétique
25	CH <sub>3</sub> -CO-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH		Acétoxy-4 butanoïque
26	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -CO-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH		Propioxy-4 butanoïque
27	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -CO-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH		Butyroyoxy-4 butanoïque
28	nC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -CO-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH		Hexanoyloxy-4 butanoïque

TABLEAU I (continué)

No.	Formule	Nom	
		Courant	Systématique
	<i>Polyhydroxydes</i>		
29	$\text{CH}_2\text{OH}-(\text{CHOH})_4-\text{COOH}$	Gluconique	
30		Quinique	
	<i>Diacides</i>		
31	$\text{COOH}-\text{COOH}$	Oxalique	
32	$\text{COOH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Malonique	
33	$\text{COOH}-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$	Succinique	
34	$\text{COOH}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$	Glutarique	
35	$\text{COOH}-(\text{CH}_2)_4-\text{COOH}$	Adipique	
36	$\text{COOH}-(\text{CH}_2)_6-\text{COOH}$	Sébacique	
	<i>Diacides insaturés</i>		
37	$\text{COOH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$	Fumarique ( <i>trans</i> )	
38	$\text{COOH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$	Maléique ( <i>cis</i> )	
39	$\text{COOH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{COOH}$	Mésaconique	
	<i>Diacides hydroxyles</i>		
40	$\text{COOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Malique	
41	$\text{COOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Hydroxy-2 glutarique	
42	$\text{COOH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Cétoglutarique	
43	$\text{CH}_2-\text{COH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Citramalique	
44	$\text{COOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{COOH}$	Tartrique	
45	$\text{COOH}-(\text{CHOH})_4-\text{COOH}$	Mucique	
	<i>Triacides</i>		
46	$\text{COOH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Aconitique	
47	$\text{COOH}-\text{CH}_2-\text{COH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Citrique	
48	$\text{COOH}-\text{CHOH}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2(\text{COOH})$	Isocitrique	
	<i>Acides benzoïques substitués</i>		
49		Amino-4 benzoïque	
50		Amino-2 benzoïque	

(Continué sur la page 446)

TABLEAU I (continué)

No.	Formule	Nom	
		Courant	Systématique
<i>Acides benzoïques substitués (continué)</i>			
51		Hydroxy-4 benzoïque	
52		Gallique	Trihydroxy-3,4,5 benzoïque
53			(Dihydroxy-3,4 phényl)-3 propénoïque
54			Diphényl-3,3 hydroxy-3 propanoïque
<i>Acides minéraux</i>			
55	HCl		
56	HNO <sub>3</sub>		
57	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>		

*Détermination du nombre de groupements -COOH d'un acide inconnu (Fig. 1).*

Les acides se répartissent suivant le nombre de groupements -COOH qu'ils possèdent : les triacides migrant en milieu basique se placent à gauche sur la carte chromatographique. Vers la droite, on trouve les diacides puis les monoacides. On peut même tracer des droites qui délimitent les zones correspondant aux acides mono-, di- et tri-carboxyliques.

Ainsi la connaissance de la position d'un acide X sur la carte chromatographique permet de dire s'il possède un, deux ou trois groupements -COOH.

*Détermination du nombre de groupements -OH d'un acide inconnu (Fig. 2).* En milieu acide, les hydroxyacides se répartissent suivant le nombre de groupements -OH qu'ils possèdent : les monohydroxyacides se déplacent le plus ; viennent ensuite les dihydroxyacides. Les acides polyhydroxylés, qui migrent très peu en milieu acide, se placent en bas de la carte chromatographique.

Ici encore, il est possible de délimiter les zones correspondant à 1, 2 ou plusieurs

de groupements -OH. Il faut noter que le comportement chromatographique de la fonction ester est comparable à celui d'un groupement -OH.

D'autre part, on note que la division de la carte chromatographique en zones mono-, di- ou triacides est indépendante de la division en zones d'acides mono-, di- ou trihydroxylés. Ainsi l'acide 44 (Tableau I) se place à la fois dans la région des diacides et dans celle des acides dihydroxylés. Il a bien la structure attendue puisqu'il s'agit de l'acide tartrique  $\text{COOH-CHOH-CHOH-COOH}$ . On vérifie également que l'acide isocitrique 48 (Tableau I) se place bien à l'intersection de la "zone monohydroxy" avec la "zone triacide".

*Détermination des constantes de base et de groupe pour le système de solvants et les conditions chromatographiques utilisées*

Les perturbations apportées par l'addition de groupements supplémentaires étant inhérentes à la nature des groupements et à celle des phases, nous pouvions également commencer l'établissement d'une systématique pour le type de solvants étudiés. D'après MARTIN<sup>4</sup>:

$$R_M = G_0 + nG_X + mG_Y + \dots$$

où

$G_0$  = la constante de base

$G_X, G_Y$ , = les constantes de groupe des groupements X et Y

En 1955 REICHL<sup>5</sup> utilisa cette théorie pour déterminer de nombreuses constantes de groupe. Dans cette ligne nous avons systématiquement étudié les acides organiques.

On comprend, qu'en possession de plusieurs résultats pratiques, la connaissance de la constante de base ne soit pas nécessaire pour déterminer les incréments des différents groupes fonctionnels (puisque s'éliminant par différence dans les calculs). Dans un premier temps nous nous sommes bornés à calculer ces incréments pour le système de solvant acide.

*Calcul de  $G_{-OH}$ .* Nous avons obtenu  $G_{-OH}$  par différence entre les  $R_M$  (en milieu acide) de deux composés ne différant que par un groupement -OH (voir le Tableau II).

Ainsi:  $R_M$  (glycérique) -  $R_M$  (lactique) =  $G_{-OH}$ .

TABLEAU II

CALCUL DE  $G_{-OH}$

$\Delta R_M$ en milieu acide	$\Delta R_M = G_{-OH}$
$R_M(\text{CH}_2\text{OH-CHOH-COOH}) - R_M(\text{CH}_2\text{-CHOH-COOH})$	+ 0.55
$R_M(\text{CH}_2\text{-CHOH-CHOH-COOH}) - R_M(\text{CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-COOH})$	+ 0.57
$R_M(\text{CH}_2\text{-CHOH-CHOH-COOH}) - R_M(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHOH-COOH})$	+ 0.57
$R_M(\text{CH}_2\text{-CHOH-CO}(\text{CH}_2\text{)-COOH}) - R_M(\text{CH}_2\text{-CHOH-CH}(\text{CH}_2\text{)-COOH})$	+ 0.56
En moyenne: + 0.56	

*Calcul de  $G_{-CH_2-}$ .* Nous avons déterminé la constante  $G$  pour un carbone supplémentaire sur la chaîne, comme précédemment par différence (voir le Tableau III).

Ainsi en milieu acide:  $R_M$  (lactique) -  $R_M$  (glycolique) =  $G_{-CH_2-}$

TABLEAU III

CALCUL DE  $G\text{-CH}_3\text{-}$ 

$\Delta R_M$ en milieu acide	$\Delta R_M = G\text{-CH}_3\text{-}$
$R_M(\text{CH}_3\text{-CHOH-COOH}) - R_M(\text{CH}_3\text{OH-COOH})$	- 0.23
$R_M(\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CHOH-COOH}) - R_M(\text{CH}_3\text{-CHOH-COOH})$	- 0.31
$R_M(\text{CH}_3\text{-CHOH-CHOH-COOH}) - R_M(\text{CH}_3\text{OH-CHOH-COOH})$	- 0.29
$R_M(\text{CH}_3\text{-CHOH-CHOH-COOH}) - R_M(\text{CH}_3\text{OH-CHOH-COOH})$	- 0.26
$R_M(\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CHOH-COOH}) - R_M(\text{CH}_3\text{OH-COOH})$	- 0.55
	(pour deux $\text{-CH}_3\text{-}$ )
En moyenne: - 0.27	

Calcul de  $G$  pour une ramification  $\text{-CH}_3$ . Voir le Tableau IV.

Calcul de  $(G_0 + G\text{-COOH})$ .  $R_M$  (lactique) =  $G_0 + G\text{-COOH} + G\text{-OH} + 2 G\text{-CH}_2\text{-}$ .  
Remplaçons  $G\text{-OH}$  et  $G\text{-CH}_2\text{-}$  par leur valeur calculée précédemment. Nous obtenons:  
 $R_M$  (acide lactique) =  $G_0 + G\text{-COOH} + 0.56 - 2 \times 0.27 = -0.41$ . Ainsi:  $G_0 + G\text{-COOH} = -0.43$ . Calculons de cette façon  $(G_0 + G\text{-COOH})$  pour une vingtaine d'acides. Nous obtenons en moyenne:  $G_0 + G\text{-COOH} = -0.42$ .

TABLEAU IV

CALCUL DE  $G\text{-CH}_3$ 

$\Delta R_M$ en milieu acide	$\Delta R_M = G\text{-CH}_3$
$R_M(\text{CH}_3\text{-CHOH-CH(CH}_3\text{)-COOH}) - R_M(\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{-COOH})$	- 0.24
$R_M(\text{CH}_3\text{-CHOH-C(CH}_3\text{)}_2\text{-COOH}) - R_M(\text{CH}_3\text{-CHOH-CH(CH}_3\text{)-COOH})$	- 0.28
$R_M(\text{CH}_3\text{-CHOH-C(CH}_3\text{)}_2\text{-COOH}) - R_M(\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{-COOH})$	- 0.53
	(pour deux $\text{-CH}_3$ )
$R_M(\text{CH}_3\text{)}_2\text{COH-CHOH-COOH}) - R_M(\text{CH}_3\text{-CHOH-CHOH-COOH})$	- 0.33
$R_M(\text{CH}_3\text{-CHOH-COH(CH}_3\text{)-COOH}) - R_M(\text{CH}_3\text{-CHOH-CHOH-COOH})$	- 0.25
En moyenne: - 0.27	

TABLEAU V

RELATIONS ENTRE LA STRUCTURE ET LES VALEURS DES  $R_M$  DE QUELQUES ACIDES ORGANIQUES

Solvant: acide formique-*n*-butanol-eau; papier: Arches 302. Constantes de groupe: constante de base + carboxyle -0.42, atome de carbone -0.27, ramification -0.27 et hydroxyle +0.56.

Acide	$R_M$	
	Calculé	Trouvé expérimentalement
$\text{CH}_3\text{OH-COOH}$	- 0.14	- 0.17
$\text{CH}_3\text{-CHOH-COOH}$	- 0.40	- 0.41
$\text{CH}_3\text{OH-CH}_2\text{-COOH}$	- 0.40	- 0.35
$\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{-COOH}$	- 0.67	- 0.72
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CHOH-COOH}$	- 0.67	- 0.72
$\text{CH}_3\text{OH-CHOH-COOH}$	+ 0.16	+ 0.14
$\text{CH}_3\text{-CHOH-CHOH-COOH}$	- 0.11	- 0.12
$\text{CH}_3\text{-CHOH-COH(CH}_3\text{)-COOH}$	- 0.38	- 0.37
$\text{CH}_3\text{-CHOH-CH(CH}_3\text{)-COOH}$	- 0.94	- 0.96
$\text{CH}_3\text{-CHOH-C(CH}_3\text{)}_2\text{-COOH}$	- 1.21	- 1.24



Nous avons rassemblé ces résultats dans le Tableau V. On peut voir sur ce tableau que dans tous les cas, les valeurs trouvées sont en parfait accord avec les valeurs calculées par additivité d'incrément.

### Remarques

En milieu acide, il n'y a pas additivité des  $G_{-COOH}$ . Nous ne pouvons donc pas calculer  $G_{-COOH}$ . Les différents  $G_{-COOH}$  calculés à partir des diacides semblent liés au nombre de carbone situés entre les deux groupements  $-COOH$ .

Il serait intéressant de connaître les valeurs de  $R_M$  pour une série de diacides possédant la même longueur de chaîne, puis faire varier la longueur de la chaîne et noter les variations de  $G_{-COOH}$  en fonction du nombre d'atomes de carbone. Ce travail reste à faire.

En milieu alcalin, il est possible de calculer les  $G_{-COOH}$ . Par contre, nous n'avons pas réussi à calculer les incréments des groupements  $-OH$  et  $-CH_2-$  dont l'influence est surtout sensible en milieu acide.

La connaissance d'un très grand nombre d'acides est nécessaire pour établir des corrélations entre le  $R_M$  et la structure chimique. Nous n'avons fait ici qu'une approche du problème, approche cependant très prometteuse par les résultats auxquels elle conduit.

### CORRÉLATIONS ENTRE $R_M$ ET $pK_n$

#### Justification théorique de la recherche de cette corrélation

Les travaux de MARTIN ont montré qu'il existe des relations entre le comportement chromatographique d'une substance et la nature de celle-ci. Or ces relations s'expriment par des termes thermodynamiques.

Lorsqu'une substance A est en équilibre entre deux phases (mobile et stationnaire) son coefficient de partage  $\alpha$  est fonction de l'énergie libre de transfert  $\Delta\mu_A$  d'une molécule passant d'une phase dans l'autre :

$$\text{Log } \alpha = \frac{\Delta\mu_A}{RT}$$

De plus le  $R_F$  (donc le  $R_M$ ) est directement lié au coefficient de partage.

$$\alpha = \frac{A_M}{A_S} \left( \frac{1}{R_F} - 1 \right)$$

et

$$R_M = \frac{\Delta\mu_A}{2.3 RT} - \log \frac{A_M}{A_S}$$

Il nous a donc paru intéressant dans un premier temps de comparer les données chromatographiques à une caractéristique physique liée également à une énergie libre: la constante d'acidité

$$\text{Log } K_n = - \frac{\Delta G^0}{RT}$$

Il ne s'agit évidemment pas dans ces deux expressions de la même grandeur thermodynamique, mais s'il existe un rapport quelconque entre les coefficients de partage et l'équilibre d'ionisation, il doit se retrouver dans les relations finales.

Dans le but d'établir des corrélations voisines de celles que nous recherchons, de nombreux auteurs ont étudié les variations de  $R_F$  ou de  $R_M$  en fonction de la nature du papier et ont parfois abouti à des relations où intervenaient les constantes d'acidité. KAMIENSKI<sup>6</sup> établit une relation entre l'adsorption sélective d'une substance, sa constante d'ionisation et le pH de la solution. WAKSMUNDZKI ET SOCSEWINSKI<sup>7</sup> étudièrent la variation du  $R_F$  en fonction du pH du solvant de chromatographie et montrèrent que les  $R_F$  sont de la forme :

$$R_F = \frac{\alpha \nu}{1 + \alpha \nu + \frac{K_n}{[H^+]}}$$

avec  $\nu = A_M/A_S$ .

RYBAR *et al.*<sup>8</sup> établirent la relation suivante :

$$R_M = -\log \alpha - \log \frac{A_M}{A_S} + \text{pH} - \text{p}K_n$$

où l'on voit le  $\text{p}K_n$  directement relié au  $R_M$ .

Enfin, remarquons que la variation  $R_F = f(\text{pH})$  a déjà permis de déterminer les  $\text{p}K_n$  des substances basiques (ROUFFIAC *et al.*<sup>9</sup>).

Notre travail se différencie des précédents parce qu'il établit des corrélations " $R_M - \text{p}K_n$ " sans faire varier le pH de façon régulière comme dans les recherches ci-dessus. Par définition :

$$R_M = \log(1/R_F - 1)$$

or, d'après WAKSMUNDZKI ET SOCZEWINSKI

$$R_F = \frac{\alpha \nu}{1 + \alpha \nu + \frac{K_n}{[H^+]}}$$

d'où

$$R_M = \log \frac{1}{\alpha \nu} \left( \frac{[H^+] + K_n}{[H^+]} \right)$$

$\log \alpha = (\Delta\mu_A/RT)$  dépend donc de la structure de l'acide étudié.  $\log \nu$  est une constante pour un système de chromatographie donné. D'où  $R_M = f(\text{p}K_n, \text{pH}, \alpha)$ .

De plus le pH des solvants (acide ou basique) utilisés est le même pour tous les produits étudiés. Donc, pour un solvant donné, le  $R_M$  d'un acide organique est une fonction de son  $\text{p}K_n$  et de son coefficient de partage :  $R_M = f(\text{p}K_n, \alpha)$ .

Pour une série de composés ayant même structure (monohydroxyacides, éther-acides, etc.) nous devons nous attendre à des relations proches de la linéarité pour  $R_M = f(\text{p}K_n)$ .

#### Détermination des $\text{p}K_n$ des acides étudiés

Les mesures ont été effectuées sur Potentiographe E 336 A. C'est un pH-mètre enregistreur à dispositif de dosage automatique, destiné au relevé des courbes de titrage potentiométrique. Les mesures de pH s'effectuent à l'aide d'une électrode de verre accouplée à une électrode de référence. L'électrode utilisée est une électrode en verre de type U.

Les produits pour lesquels nous avons déterminé pour la première fois les  $\text{p}K_n$





sont marqués d'un astérisque dans le Tableau VI. Pour tous les autres, les constantes d'acidité étaient déjà connues.

### Établissement des diagrammes

À l'aide des données expérimentales précédentes, rassemblées dans le Tableau VI nous avons établi les diagrammes suivants:  $R_M(\text{acide}) = f(pK_n)$  (Fig. 3),  $R_M(\text{alcalin}) = f(pK_n)$  (Fig. 4) et  $R_M(\text{alcalin}) - R_M(\text{acide}) = f(pK_n)$  (Fig. 5).

Ne disposant que d'un petit nombre de points, nous ne pouvons pas donner l'allure générale de telles fonctions, mais nous constatons que dans tous les cas existent des "zones" où l'on retrouve les  $\alpha$ -hydroxyacides, les  $\beta$ -hydroxyacides et les dihydroxyacides.

TABLEAU VI

No.	Acides	$R_F$		$R_M$		$pK_n$
		Alcalin	Acide	Alcalin	Acide	
1	$\text{HOCH}_2\text{-COOH}$	0,30	0,60	+0,37	-0,177	3,83
2	$\text{CH}_2\text{-CHOH-COOH}$	0,435	0,72	+0,114	-0,41	3,86
3	$\text{CH}_2\text{OH-CH}_2\text{-COOH}$	0,37	0,69	+0,223	-0,347	4,51
4	$\text{CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-COOH}$	0,48	0,84	+0,033	-0,721	4,40
5	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHOH-COOH}$	0,495	0,84	+0,008	-0,721	4,12
6	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-COH(CH}_2\text{)-COOH}$	0,45	0,90	+0,086	-0,959	3,97
	*					
10		0,63	0,94	-0,236	-1,155	4,65
	*					
11		0,62	0,94	-0,214	-1,222	4,50
	*					
12		0,678	0,978	-0,322	-1,70	4,27
	*					
13		0,693	0,978	-0,356	-1,70	4,67
14	$\text{CH}_2\text{OH-CHOH-COOH}$	0,27	0,42	+0,431	+0,14	3,55
15	$\text{CH}_2\text{-CHOH-CHOH-COOH E}^*$	0,45	0,588	+0,086	-0,155	3,56
16	$\text{CH}_2\text{-CHOH-CHOH-COOH T}^*$	0,435	0,57	+0,114	-0,125	3,75
17	$\text{CH}_2\text{-CHOH-COH(CH}_2\text{)-COOH}$					
18	$\text{CH}_2\text{-CHOH-COH(CH}_2\text{)-COOH}$ (2RS-3RS) <sup>*</sup>	0,51		-0,018		3,57
	(2RS-3SR)	0,48				4
19	$\text{(CH}_2\text{)}_2\text{-COH-CHOH-COOH}^*$	0,495	0,75	+0,008	-0,482	3,70
20	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O-(CH}_2\text{)}_2\text{-COOH}^*$	0,615	0,918	-0,197	-1,046	4,48
21	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{O-(CH}_2\text{)}_2\text{-COOH}^*$	0,645	0,972	+0,26	-0,523	4,68
22	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_2\text{-COOH}^*$	0,45	0,84	+0,087	-0,721	3,1
23	$\text{ClCH}_2\text{-COO-CH}_2\text{-COOH}^*$	0,48	0,87	+0,034	-0,824	3,08
24	$\text{HOCH}_2\text{-COO-CH}_2\text{-COOH}^*$	0,345	0,63	+0,028	-0,23	3,15
25	$\text{CH}_2\text{-COO(CH}_2\text{)}_2\text{-COOH}^*$	0,588	0,912	-0,15	-1,018	4,50
26	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-COO(CH}_2\text{)}_2\text{-COOH}^*$	0,627	0,924	-0,23	-1,097	4,60
27	$n\text{C}_7\text{H}_{17}\text{-COO(CH}_2\text{)}_2\text{-COOH}^*$	0,654	0,966	-0,276	-1,456	4,57
28	$n\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-COO(CH}_2\text{)}_2\text{-COOH}^*$	0,69	0,984	-0,347	-1,77	4,57

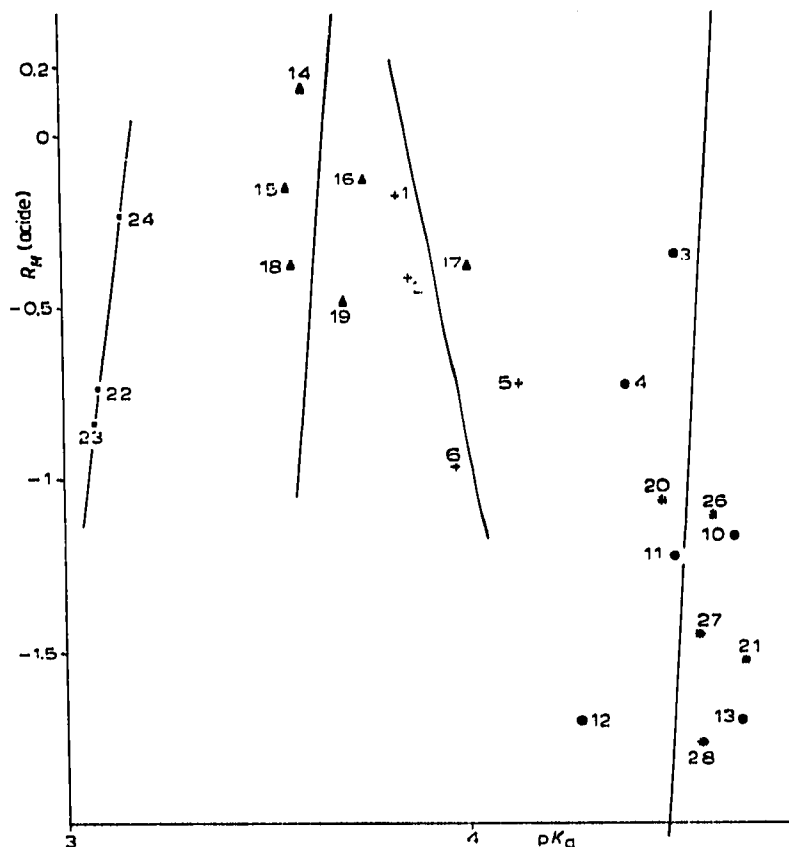


Fig. 3. Diagramme de  $R_M(\text{acide}) = f(pK_n)$ . ●, Acides  $\alpha$  esters; ▲, dihydroxyacides; +,  $\alpha$ -hydroxyacides; ●,  $\beta$ -hydroxyacides; \*, acides  $\gamma$  esters. Les nombres correspondent avec les nombres des acides donnés dans le Tableau I.

On peut donc conclure de ces résultats et de ceux des auteurs cités, que l'examen du comportement chromatographique d'un acide inconnu permet d'avoir une première idée de sa structure exacte à partir de quantités très faibles, inutilisables ou difficilement utilisables pour l'application des méthodes physiques très élaborées (RMN par exemple).

Un processus expérimental chronologique pourrait être le suivant: par la méthode de ROUFFIAC *et al.*<sup>9</sup>, détermination des  $pK_n$ ; par chromatographie sur papier dans deux solvants différents, détermination des  $R_M(\text{alcalin})$  et  $R_M(\text{acide})$ ; et la position sur le diagramme  $R_M(\text{alcalin}) - R_M(\text{acide}) = f(pK_n)$  indique avec une très bonne approximation s'il s'agit d'un monohydroxyacide ( $\alpha$  ou  $\beta$ ) ou d'un dihydroxyacide.

#### Remarque

Il est important de souligner que le seul examen des diagrammes  $R_M = f(pK_n)$  peut constituer à lui seul un moyen de première investigation. Néanmoins, lorsqu'il s'agit de distinguer entre diastéréoisomères par exemple, les diagrammes  $R_M(\text{alcalin})$

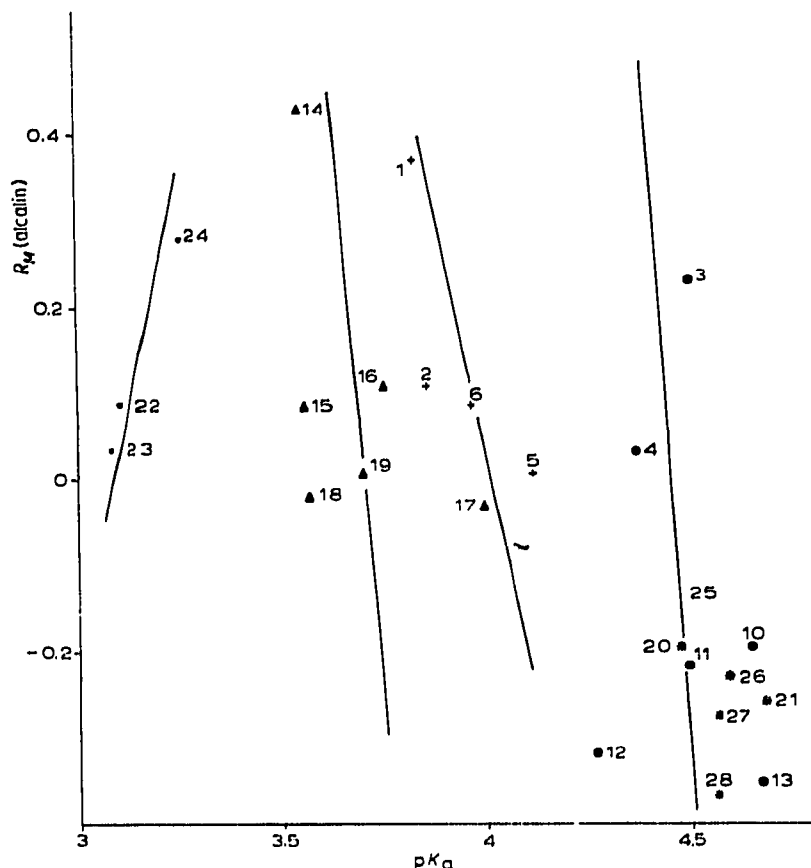


Fig. 4. Diagramme de  $R_M$  (alcalin) =  $f(pK_n)$ . Pour une explication des symboles, voir la Fig. 3. Pour les nombres, voir le Tableau 1.

—  $R_M$  (acide) =  $f(pK_n)$  fournissent des indications plus nettes pour la détermination des configurations relatives.

Un autre exemple de l'utilité des graphes nous est fourni par le cas des acides esters; sur la carte chromatographique, ils sont situés dans la zone des monohydroxyacides. On ne peut distinguer les acides  $\alpha$ -esters des acides  $\gamma$ -esters. Par contre, sur les graphes  $R_M = f(pK_n)$  ils se situent dans des zones nettement différentes.

Ainsi des coïncidences peuvent éventuellement se produire: on voit qu'elles disparaissent lorsque plusieurs corrélations sont établies.

#### CONCLUSION

Les cartes chromatographiques ont permis d'établir d'intéressantes corrélations entre le comportement d'acides polyfonctionnels, plus spécialement entre le  $R_M$  et la structure chimique de ces acides.

La détermination des  $pK_n$  permet de compléter ces observations et d'éviter les incertitudes nées de coïncidences fortuites.

Il est à remarquer que ces relations peuvent être utilisées pour les diastéréoisomères et que les résultats obtenus semblent prévoir la possibilité de déterminer des

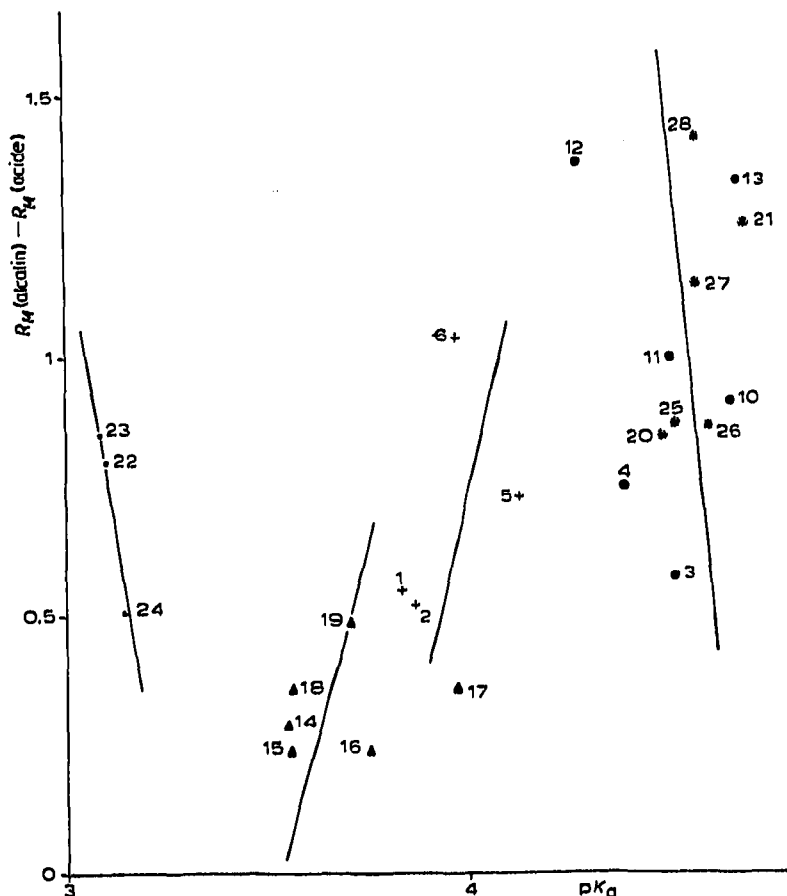


Fig. 5. Diagramme de  $R_M(\text{alcalin}) - R_M(\text{acide}) = f(pK_a)$ . Pour une explication des symboles, voir la Fig. 3. Pour les nombres, voir le Tableau I.

configurations relatives par cette méthode. C'est dans ce sens que nous poursuivons nos travaux.

#### RÉSUMÉ

De nombreuses déterminations de  $R_F$  par chromatographie sur papier ont montré que la carte chromatographique peut être divisée en régions où se trouvent localisées les substances à caractéristiques structurales voisines.

#### BIBLIOGRAPHIE

- 1 J. R. HOWE, *J. Chromatogr.*, 3 (1960) 389.
- 2 I. M. HAIS ET K. MACEK, *Paper Chromatography*, Academic Press, New York, 1963, pp. 348-349.
- 3 J. CARLES, A. SCHNEIDER ET A. M. LACOSTE, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 40 (1958) 221.
- 4 A. J. P. MARTIN, *Biochem. Soc. Symp. (Cambridge, Engl.)*, 3 (1949) 4.
- 5 E. R. REICHL, *Monatsh. Chem.*, 86 (1955) 69.
- 6 B. KAMIENSKI, *Bull. Acad. Pol. Sci., Sér. A.*, (1937) 422.
- 7 A. WAKSMUNDZKI ET E. SOCZEWINSKI, *Bull. Acad. Pol. Sci., Sér. Sci. Chim.*, 9 (1961) 445.
- 8 D. RYBAR, B. TOUSEK ET I. M. HAIS, *Chem. Listy*, 48 (1954) 1532.
- 9 R. ROUFFIAC, A. LATTES ET P. VALDIGUIE, *Ann. Pharm. Fr.*, 21 (1963) 413.