

DETERMINATION DE LA PURETE OPTIQUE OU DE LA VALEUR DU  
POUVOIR ROTATOIRE DES CONSTITUANTS D'UN RACEMIQUE PAR  
CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE

J.P. Guetté et A. Horeau

Collège de France, Laboratoire de Chimie Organique des  
Hormones - Paris

(Received 6 July 1965)

Il est maintenant possible, dans un certain nombre de cas, de séparer des diastéréoisomères par chromatographie en phase gazeuse (1 à 4) ; il est également possible de calculer leurs quantités relatives par l'évaluation précise de la surface des pics (\*). Ce sont ces considérations qui nous ont amenés à appliquer cette méthode à la détermination du pouvoir rotatoire maximum d'un énantiomère.

Nous décrivons ici deux méthodes distinctes : l'une, très générale, consiste à utiliser un racémique et à déterminer la valeur du pouvoir rotatoire de ses constituants, lévogyre ou dextrogyre ; l'autre méthode expérimentale

---

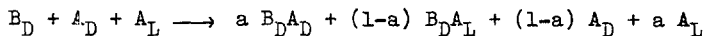
(\*) La précision dans l'évaluation du rapport de ces surfaces est très bonne. Rappelons que l'"Essential Oil Association of U.S.A." a envoyé dans neuf laboratoires distincts une essence contenant du géraniol ; sa composition a pu être retrouvée par tous les laboratoires intéressés avec une précision supérieure à 0,5 % (5).

talement plus simple, consiste à examiner une substance déjà partiellement dédoublée et à déterminer sa pureté optique.

#### Première Méthode

Quand on combine une substance optiquement active  $B_D$  à un excès de substance racémique A, composé par conséquent d'une quantité égale de l'antipode dextrogyre  $A_D$  et de l'antipode lévogyre  $A_L$ , il peut se produire un dédoublement partiel (6,7) ; la substance A apparaîtra alors optiquement active, sa pureté optique  $p$  est le rapport entre le pouvoir rotatoire mesuré expérimentalement et celui qui correspond à un antipode optiquement pur  $p = \frac{[\alpha]}{[\alpha]}$ . Le pouvoir rotatoire mesuré dépend de l'excès des molécules d'un antipode par rapport à l'autre. Cet excès est évidemment lié aux quantités de diastéréoisomères  $B_D A_D$  et  $B_D A_L$  formés. Or, le rapport de ces quantités relatives peut être évalué avec précision par chromatographie en phase gazeuse.

Considérons, pour simplifier, le cas où l'on met en réaction 1 molécule de  $B_D$  et 2 molécules de A, c'est-à-dire une molécule de  $A_D$  et une molécule de  $A_L$ , appelons  $a$  la fraction de  $B_D$  qui se combine à  $A_D$  par exemple ; si  $a$  est différent de 0,5, on obtiendra un dédoublement partiel, l'équation simple suivante en traduit le bilan expérimental :



La substance A isolée apparaîtra optiquement active et son pouvoir rotatoire  $[\alpha]$  sera déduit de la mesure polarimé-

trique effectuée dans des conditions précises (longueur d'onde, température, solvant, concentration). Sa pureté optique est de :  $\frac{a - (1-a)}{a + (1-a)} = 2a-1$ . Si l'on analyse, par chromatographie en phase gazeuse, les combinaisons de A et de B, soit  $B_D A_D$  et  $B_D A_L$ , le rapport des surfaces obtenues  $\frac{S}{S'}$  sera proportionnel aux quantités présentes, c'est-à-dire  $\frac{a}{1-a}$ , d'où il est facile d'obtenir  $2a-1 = \frac{S-S'}{S+S'}$  et le pouvoir rotatoire  $[X]$  cherché sera par conséquent égal à :  $[X] = [\alpha] \frac{S+S'}{S-S'}$ . Il est facile également d'établir la relation plus générale :  $[X] = [\alpha] \left( \frac{2N}{nr} - 1 \right) \left( \frac{S+S'}{S-S'} \right)$ , équation dans laquelle on a fait réagir  $n$  molécule de la substance  $B_D$  avec  $N$  molécule de la substance A, le rendement de la réaction étant  $r$ .

Exemple 1. On dissout 5,6257 gr. d'anhydride hydratropique  $E_{b,2} = 128^\circ$  (0,019925 Mol.) et 1,5644 gr. de  $l$ -menthol (0,0100 Mol.) chimiquement et optiquement pur dans 50 cc. de pyridine sèche. Après trois heures à  $20^\circ$ , on ajoute 10 cc. d'eau, abandonne une heure à froid et titre par la soude N/10 en présence de phtaléine - versés 30,65 cc. La totalité de l'anhydride initial correspondrait à 39,85 cc. - consommé 9,20 cc. La solution alcaline diluée est extraite plusieurs fois à l'éther et l'acide hydratropique est libéré par acidification de sa solution alcaline, extrait à l'éther et distillé :

$$E_{b,2} = 89^\circ [\alpha]_D^{25} = + 8,75 \text{ (benzène } C = 1,1)$$

$$\text{ou } \alpha_D^{25} = + 11,000 \text{ (liquide) } l = 1 \text{ dm.}$$

La solution étherée qui contient les produits neutres est lavée à l'eau, évaporée et analysée par chromatographie en phase gazeuse. Les surfaces des pics correspondant aux esters diastéréoisomères sont respectivement proportionnelles à 5430 et 2480. Le pouvoir rotatoire de l'acide hydratropique, dans le benzène, ( $C = 1,1$ ) est donc :

$$[\alpha]_D^{25} = 8,75 \times \frac{30,65}{9,20} \times \frac{5,430 + 2480}{5,430 - 2480} = + 78,25$$

$$[\alpha]_D^{25} = + 78,4 \quad \text{Littérature (8).}$$

Le pouvoir rotatoire, liquide, est, suivant le même calcul

$$\alpha_D^{22} = 98,25 \quad (\text{liquide}) \quad l = 1 \text{ dm.}$$

littérature (9) 99°

Exemple 2. Le pouvoir rotatoire de l'acide  $\alpha$  phényl butyrique a été déterminé en utilisant le dédoublement partiel de son chlorure d'acide racémique, en solution dans le benzène par le  $l$ -menthol :

$$\text{trouvé } \alpha_D^{22} = 96,5 \quad (\text{liquide}) \quad l = 1 \text{ dm.}$$

$$\text{Littérature (8) } \alpha_D^{22} = 95,8 \quad \text{et (10) } \alpha_D^{22} = 96,8$$

mêmes conditions.

Exemple 3. Le pouvoir rotatoire de ce même acide  $\alpha$  phényl butyrique a été déterminé en utilisant le dédoublement partiel de son anhydride d'acide racémique en solution dans la pyridine par le  $l$ -menthol

$$\text{trouvé } \alpha_D^{20} = 96,0 \quad (\text{liquide}) \quad l = 1 \text{ dm.}$$

#### Deuxième Méthode

Considérons une substance optiquement active A, partiellement dédoublée et de pouvoir rotatoire  $[\alpha]$ , mesurée dans des conditions précises, nous désirons connaître le pouvoir rotatoire  $[X]$  maximum d'un énantiomère pur dans les mêmes conditions. On combinera cette substance A avec une substance auxiliaire optiquement pure  $B_D$  par exemple, employée en excès ; la réaction doit être totale afin qu'il n'y ait pas une quantité résiduelle de A dont la pureté optique pourrait être différente de celle du produit initial (s'il y a dédoublement) ; les conditions expérimentales doivent être telles qu'il n'y ait pas de racémisation. On obtiendra alors, par chromatographie en

phase gazeuse, deux pics dont les surfaces S et S' seront proportionnelles aux quantités de diastéréoisomères  $A_D B_D$  et  $A_L B_D$  formés et donc aux quantités des antipodes  $A_D$  et  $A_L$  présentes dans le produit A. La pureté optique  $p$  sera égale à  $\frac{S-S'}{S+S'}$  et, par conséquent, l'équation suivante donne la valeur réelle du pouvoir rotatoire  $[X]=[\alpha] \frac{S+S'}{S-S'}$ .

Exemple 4. 8 gr. d'acide  $\alpha$  phényl butyrique partiellement dédoublé :  $\alpha_D^{20} = -38,4$  (liquide)  $l = 1$  dm. est transformé en chlorure d'acide par action d'un excès (10 gr.) de chlorure d'oxalyle dans 50 cc. de benzène anhydre. 1,8 gr. du chlorure d'acide obtenu ( $Eb_{62} = 43^\circ$ ) est estérifié par chauffage à reflux pendant dix-huit heures avec un excès de  $l$ -menthol optiquement pur dans 10 cc. de benzène sec. L'estérification est totale et, après lavage à l'eau, la phase benzénique abandonne par évaporation un mélange de menthol et des deux esters diastéréoisomères de menthyle. Ce mélange est analysé par chromatographie en phase gazeuse : les surfaces des pics correspondant aux esters sont respectivement proportionnelles à 1735 et 755

$$\alpha_D^{23} = -38,4 \times \frac{1735 + 755}{1735 - 755} = -97,4 \quad (\text{liquide}) \quad l = 1 \text{ dm}$$

Littérature (voir expérience 2).

Exemple 5 : La même suite d'opérations appliquées à un échantillon d'acide  $\alpha$  phényl-butyrique droit de pouvoir rotatoire

$$\alpha_D^{20} = +56,52 \quad (\text{liquide}) \quad l = 1 \text{ dm.}$$

le conduit à un pouvoir rotatoire de  $\alpha_D^{20} = +99,2$

Exemple 6 : Après avoir testé la méthode sur les exemples connus ci-dessus, nous l'avons appliquée au cas de l'acide  $\alpha\alpha$ -diméthyl-cyclopentane carboxylique dont le pouvoir rotatoire n'est pas connu. Par recristallisation du sel de déhydroabiétylamine dans l'éthanol, on a isolé un acide

$$[\alpha]_D^{21} = +15,95 \quad (\text{benzène } C = 1,23)$$

Le dosage chromatographique des esters de menthyle obtenus après estérification complète de l'acide partiellement dédoublé (employé sous forme de chlorure d'acide) donne deux pics dont les surfaces sont respectivement propor-

tionnelles à 3610 et 7500. Le calcul appliqué aux valeurs ci-dessus conduit à la valeur du pouvoir rotatoire de l'un des antipodes de l'acide étudié

$$[\alpha]_D^{21} = 45,5 \quad (\text{benzène } C = 1,23)$$

Conditions Expérimentales des Chromatographies en Phase Gazeuse.

- Appareil Aerograph 1520
- Détecteur à ionisation de flamme (hydrogène pur)
- Colonne :
  - a) tube d'acier inoxydable 1,65 mm de diamètre intérieur, longueur 3 mètres.
  - b) remplissage : 10 % de carbowax 20 M sur chromosorb W lavé aux acides 80-100 mesh.
- Température :
  - isotherme à 175° (dans le cas du diméthyl cyclopentane carboxylate de menthyle, il est nécessaire d'opérer une programmation linéaire de la température de 100 à 150° à 2°/mn et de continuer l'analyse à 150°).
- Gaz vecteur :
  - Helium à 99,99 % au débit conduisant à la meilleure efficacité de la colonne (4500 plateaux théoriques).
- Temps de rétention compris entre une heure et une heure et demie.
- Le mélange d'esters diastéréoisomères est injecté en solution à 10 % dans le diglyme. La quantité d'ester effectivement injectée est de l'ordre de 10 γ (la réponse du détecteur à ionisation de flamme est linéaire dans ces conditions).

Discussion

Le principe de la méthode repose sur le fait que les pics correspondant aux deux diastéréoisomères se présentent, sur le chromatogramme, à des distances différentes du point

d'injection. On pourrait craindre que le rapport des surfaces ne soit pas égal au rapport des quantités des diastéréoisomères, il n'en est rien. En effet, nous avons vérifié que, si on combine une substance optiquement pure  $B_D$  (en excès) avec un racémique, les surfaces correspondant aux deux diastéréoisomères sont égales. D'autre part, la combinaison de cette même substance  $B_D$  avec une substance incomplètement dédoublée  $A_D$ , de pouvoir rotatoire  $+ [\alpha]$  conduit à un rapport des surfaces des pics qui est inverse de celui que l'on obtient avec la substance antipode  $A_D$  de pouvoir rotatoire  $-[\alpha]$

La première méthode est plus générale et séduisante puisque le dédoublement de la substance à mesurer et l'évaluation de la pureté optique obtenue se font dans la même expérience. Cependant, il faut séparer les diastéréoisomères de l'excès de substance à tester. Il faut aussi que l'on obtienne un dédoublement suffisant dans les conditions utilisées.

La seconde méthode qui suppose un dédoublement préalable, par un procédé quelconque, peut être utilisée avec des quantités très faibles de produit.

## REFERENCES

1. J. Casanova et E. Corey, Chem. and Ind. 1664 (1961)
2. F. Weygand, A. Prox, L. Schmidhammer et W. König, Ang. Chem. Inter. 2, 183 (1963)
3. Y. Gault et H. Felkin, Bull. Soc. Chim. 742 (1965)
4. G.E. Pollock, V.I. Oyama et R.D. Johnson, J. Gas. Chrom. 2, 174 (1965)
5. Gas Chromatographic Analytical Methods - Essential Oil Association of U.S.A., J. Gas. Chrom. 2, 102 (1965)
6. A. Horeau, Tetrahedron Letters, 15, 506 (1961)
7. A. Horeau, Tetrahedron Letters, 21, 965 (1962)
8. K. Pettersson, Arkiv för Kemi, 10, 291 (1956)
9. D.J. Cram et B. Rickborn, J. Am. Chem. Soc. 83, 2178 (1961)
10. J.-E. Guetté et A. Horeau, (inédit), (le dédoublement a été poussé à fond).