

INTERACTIONS DIASTEREISOMERES D'ENANTIOMERES EN PHASE LIQUIDE - II*
Peut-on séparer les antipodes d'un composé chiral par distillation ?

par J.-P. Guetté, D. Boucherot et A. Horeau

Laboratoire de Chimie Organique des Hormones - Collège de France -
75231 Paris 05

(Received in France 4 January 1973; received in UK for publication 8 January 1973)

Il y a dix ans, NERDEL et DIEPERS (2) ont annoncé ici-même la possibilité de modifier, par distillation, la pureté optique du paranitrophényl-2 butane partiellement dédoublé. Ainsi, d'après ces auteurs, un échantillon de pouvoir rotatoire $\alpha_D^{25} = -9,6^\circ$ (liq. 1=1) (pureté optique 23%) distillé à l'aide d'une colonne à bande tournante, a fourni en tête, une fraction $\alpha_D^{25} = -8,2^\circ$ et en queue, une fraction $\alpha_D^{25} = -12,2^\circ$.

Ce résultat nouveau (3,4) ne semble pas avoir suscité l'intérêt qu'il méritait s'il était exact. Et cela d'autant plus que MAUSER (5) avait démontré que ce type de séparation paraissait thermodynamiquement impossible. Toutefois l'observation de NERDEL et DIEPERS a été citée récemment dans l'excellente revue de WILEN (6a) concernant les méthodes de séparation des inverses optiques.

Poursuivant notre étude des interactions d'énantiomères en phase liquide, nous avons tenté de vérifier les résultats de NERDEL et DIEPERS.

Préparation des paranitrophényl-2 butanes dextrogyre S et lévogyre R.

NERDEL et DIEPERS ne donnant pas le détail de la préparation des échantillons qu'ils ont utilisés (7), nous précisons ici notre méthode d'obtention des deux énantiomères purs du paranitrophényl-2 butane.

Les deux antipodes purs du phényl-2 butane R(-) et S(+) $\alpha_D^{22} = \pm 24,4^\circ \pm 0,3^\circ$ (liq. 1=1) (8) ont été obtenus à partir des énantiomères purs de l'acide phényl-2 butyrique (9). La réduction de cet acide (8), la tosylation du phényl-2 butanol-1 ainsi obtenu et la réduction du tosylate par LiAlH_4 conduit facilement au carbure cherché.

La nitration du phényl-2 butane est effectuée à l'aide du mélange sulfonitrique à froid (10). Dans ces conditions, on obtient 72% de dérivé nitré en

* La référence (1) peut être considérée comme la première publication de cette série.

para, 9% de dérivé ortho et 19% de produit de départ. Le dérivé para peut être obtenu chromatographiquement pur (CPV, colonne de Carbowax 20 M, 170°) par distillation à l'aide d'une colonne à bande tournante : $Eb_{13}=132,5^\circ$, $\alpha_D^{22}=40,1^\circ \pm 0,4^\circ$ (liq. l=1dm), $n_D^{22}=1,5331$. Il est aussi possible de purifier le dérivé ortho par distillation : $Eb_{10}=106^\circ$, $\alpha_D^{23}=132,2^\circ \pm 2^\circ$ (liq. l=1dm). Il est important de remarquer que les deux nitrophénylbutanes ortho R(+) et para R(-) provenant du même phényl-2 butane R(-) présentent des pouvoirs rotatoires de signes opposés et très différents en valeur absolue. La différence de 4° observée entre les pouvoirs rotatoires de la première et de la dernière fraction obtenues par NERDEL et DIEPERS à partir d'un produit partiellement dédoublé peut s'expliquer par la présence de moins de 4% de dérivé ortho dans la première fraction (l'isomère ortho distille en tête) tandis que la dernière fraction serait constituée par le dérivé para pur de pureté optique 30% (et non 23,5%). La démonstration de la pureté chimique proposée par les auteurs n'est pas convaincante puisqu'elle consiste à désaminer l'aniline provenant du produit nitré; or les dérivés nitrés ortho et para conduisent au même carbure.

Essai de séparation des antipodes du p.nitrophényl-2 butane par distillation

Les essais d'enrichissement par distillation de mélanges partiellement dédoublés (11) de p.nitrophényl-2 butane ont été effectués à l'aide d'une colonne à bande tournante dont le pouvoir séparateur atteint 80 plateaux théoriques (12).

Cette colonne est donc plus efficace que celle employée par NERDEL et DIEPERS; malgré cela il ne nous a pas été possible de reproduire les résultats de ces auteurs.

Ainsi à partir d'un mélange partiellement dédoublé, de pureté optique 25%, distillé à 148° sous 18mmHg nous avons obtenu 3 fractions de pouvoirs rotatoires identiques $\alpha_D^{22}=10,1^\circ \pm 0,1^\circ$ et dont la CPV, sur colonne de Carbowax 20 M, démontre que la pureté chimique est supérieure à 99,5%. Nous avons obtenu des résultats analogues à partir d'un mélange $\alpha_D^{22}=10,1^\circ$ distillé à 108° sous 2mmHg.

Tout au long des distillations que nous avons réalisées, nous avons constaté l'absence de variations significatives de la température d'ébullition du mélange des deux antipodes. Cette observation rejoint d'ailleurs celle de NERDEL et DIEPERS et dans ces conditions il est curieux que ces auteurs aient pu croire à la possibilité d'une séparation.

Mesures calorimétriques

Pour tenter d'apporter une preuve de la validité de nos observations, nous avons mesuré la chaleur de mélange des deux antipodes liquides du paranitrophényl-2 butane. Cette mesure a été effectuée à l'aide d'un calorimètre à cellule en or de 2cm³, dont la sensibilité atteint 10⁻⁶ calorie (13).

La chaleur de mélange n'excède pas $\Delta H_{mél} = 1,90 \pm 0,2$ Joule/mole ou $0,45 \pm 0,05$ cal/mole à 25°.

Il paraît raisonnable de penser que le paranitrophényl-2 butane, qui n'est pas

susceptible de donner lieu à des associations moléculaires en phase gazeuse, suit la règle de Trouton (5) :

$$L_p/T_0 = 20 \quad \Delta T = \Delta L_p/20 \quad L_p : \text{chaleur de vaporisation (cal/mole)} \\ \text{à la température } T_0 \text{ (}^\circ\text{K)}$$

En l'absence d'associations en phase gazeuse, la différence entre la chaleur de vaporisation du liquide racémique et celle du liquide énantiomériquement pur peut être assimilée à la chaleur de mélange des deux antipodes liquides purs (14).

Dans ces conditions, la différence ΔT entre le point d'ébullition du liquide racémique et d'un énantiomère pur ne peut excéder :

$$\Delta T = 0,45/20 = 2,2 \cdot 10^{-2} \text{ }^\circ\text{C}$$

Une si faible différence de point d'ébullition ne permet donc pas d'envisager une séparation par distillation.

A partir de ce résultat nous avons été amenés à reconsidérer un certain nombre d'observations antérieures.

Un écart important (2°5) entre le point d'ébullition de l'énantiomère lévogyre de l'octanol-2 et celui du même alcool racémique a été signalé par McGINN (15). Malgré cela, cet auteur n'a pu réaliser, par distillation, l'enrichissement de l'octanol-2 partiellement dédoublé.

Nous avons mesuré la chaleur de mélange des deux antipodes purs de l'octanol-2 et nous avons trouvé que celle-ci n'excède pas $3,1 \pm 0,3$ cal/mole. En reprenant le raisonnement décrit plus haut, on voit que la différence de points d'ébullition prévisible n'est au plus que de $0,15^\circ\text{C}$. En fait, nous n'avons pu observer, contrairement à McGINN, aucune différence entre les points d'ébullition de l'octanol-2 racémique ou optiquement pur.

Enfin WILEN (6b) a cru pouvoir déduire d'une observation de KORNBLUM et coll. (16) que l' α -phényléthylamine partiellement dédoublée pouvait subir un enrichissement par distillation. Cette hypothèse nous paraît peu vraisemblable car nous avons trouvé que la chaleur de mélange des deux antipodes purs liquides de cette amine n'est que de $\Delta H_{\text{mél}} = 2,3 \pm 0,2$ cal/mole; la différence de point d'ébullition prévisible entre un énantiomère de l'amine et le racémique ne doit donc pas être supérieure à $0,11^\circ\text{C}$.

Tous nos nouveaux résultats sont en bon accord avec les récentes et minutieuses déterminations des grandeurs thermodynamiques effectuées par AMBROSE et SPRAKE (17), dans un cas certes différent : le (\pm) butanol-2 et le (+) butanol-2. Ces auteurs ont en effet démontré que les courbes de variation de la pression de vapeur en fonction de la température de ces deux formes sont superposables.

Compte tenu de nos résultats, il semble donc impossible d'envisager sérieusement la possibilité de séparer les deux antipodes d'un composé chiral par distillation. Toutefois KWART (18) a montré, il y a quelques années, que cette sé-

paration était possible dans certains cas par sublimation, ce qui est évidemment très différent.

Bibliographie

1. A.Horeau, Tetrahedron Letters, 3121 (1969).
2. F.Nerdel, W.Diepers, Tetrahedron Letters, 783 (1962).
3. Dès 1923 G.Dupont et L.Desalbres (4) ont signalé la possibilité de séparer selon eux, le pinène racémique du pinène lévogyre ou dextrogyre par distillation. Les observations de ces auteurs n'ont pu être confirmées par la suite et il semble établi que les séparations décrites concernent en fait l' α - et le β -pinène et non les deux antipodes de l' α -pinène.
4. G.Dupont et L.Desalbres, C.R.Acad.Sci.Paris, 176, 137 (1923).
5. H.Mauser, Chem.Ber., 90, 299 (1957).
6. a) S.Wilen, Resolving Agents and Resolutions in Organic Chemistry, N.L.Allinger et E.L.Elíel, Topics in Stereochemistry, Vol.6, Wiley N.Y. 1971, p.120.
b) ibid, p.169 ligne 26.
7. La référence citée à ce propos en (2) ne concerne pas la préparation du phényl-2 butane.
8. J.S.Birtwistle, K.Lee, J.D.Morrisson, W.A.Sanderson, H.S.Mosher, J.Org.Chem., 29, 37 (1964).
9. R.Weidmann, A.Horeau, Bull.Soc.Chim., 117 (1967).
10. D.S.Shirley, Preparation of Organic Intermediates, p.220, Wiley, N.Y.(1951)
11. Ces mélanges ont été obtenus soit à l'aide des antipodes purs soit à partir d'un échantillon d'acide α -phénylbutyrique partiellement dédoublé. Dans les deux cas nous avons contrôlé la pureté chimique (99%) de l'isomère para utilisé.
12. La colonne utilisée est un appareil Nester et Faust NFA 100, à bande annulaire spiralée en Téflon longueur 65cm, reflux 1/100. Le constructeur annonce une efficacité supérieure à 100 plateaux. En fait, en opérant à l'aide du mélange méthylcyclohexane-heptane nous n'avons pu mesurer dans le meilleur des cas qu'une efficacité de 80 plateaux (Méthode de FENSKE). Cette efficacité reste cependant très largement supérieure à celle de la colonne utilisée par NERDEL et DIEPERS (50 plateaux théoriques).
13. Nous remercions la Société LKB-France et Madame A.ALFSSEN, Laboratoire des Etats Liés Moléculaires, Faculté de Médecine, Paris, d'avoir bien voulu mettre à notre disposition un microcalorimètre LKB-10700 "Batch".
14. En fait, la chaleur de mélange que nous mesurons à 25° est très surestimée par rapport à celle que l'on pourrait mesurer à la température d'ébullition.
15. C.J.McGinn, J.Phys.Chem., 65, 1896 (1961).
16. N.Kornblum, W.D.Gurowitz, M.O.Larson, D.E.Nardies, J.Amer.Chem.Soc., 82, 3099 (1960).
17. D.Ambrose, C.H.Sprake, J.Chem.Soc. A, 1262 (1971).
18. H.Kwart, D.P.Hoster, J.Org.Chem., 32, 1867 (1967).