

## DETERMINATION DE LA PURETE OPTIQUE D'UN CORPS CRISTALLIN PAR UNE METHODE CALORIMETRIQUE

C. FOUQUEY et J. JACQUES

Laboratoire de Chimie organique des Hormones, Collège de France, Paris V<sup>ème</sup>

(Received in Belgium 23 November 1966; accepted for publication 30 January 1967)

**Abstract**—In the case of two enantiomorphs forming a true racemic mixture, the composition may be calculated from the heat of fusion, m.p. of the mixture and the lowering of the m.p. of the unknown mixture. In the case where the racemic mixture is a conglomerate, the quantity of the racemic (eutectic) present in the mixture may be deduced from the calorimetric recording obtained during its fusion.

II. N'EST pas nécessaire d'insister sur l'utilité des méthodes permettant de déterminer la pureté optique des composés obtenus au cours d'un dédoublement ou d'une synthèse asymétrique. Celles que l'on connaît et qui reposent sur des principes variés: dilution isotopique,<sup>1</sup> dosages de dérivés diastéréoisomères soit par chromatographie en phase vapeur,<sup>2,3</sup> soit par RMN,<sup>4</sup> etc.,\* sont rarement, semble-t-il, d'une application générale. La multiplication des moyens d'analyse des mélanges d'énantiomères, dans la mesure où elle élargit les possibilités de résoudre tel ou tel problème particulier, reste donc toujours souhaitable.

Dans la présente communication, nous montrons qu'il est possible d'atteindre la composition d'un mélange cristallisé d'énantiomères, c'est-à-dire sa pureté optique, par des mesures calorimétriques simples et faciles.

Considérons le diagramme de fusion de mélanges d'un composé racémique *r* et des antipodes *D* et *L* dont il est constitué. Dans le cas le plus général, celui où le racémique est un véritable composé d'addition (*racémique vrai*), le diagramme a l'allure représentée par la Fig. 1.

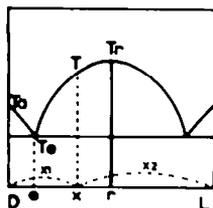


FIG. 1

\* Cette énumération est loin d'être exhaustive. Pour une bibliographie plus complète, voir Ref. 3 et 4.

<sup>1</sup> J. A. Berson et D. A. Ben Ephraïm, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4083 (1959).

<sup>2</sup> J. P. Guetté et A. Horeau, *Tetrahedron Letters* 3049 (1965).

<sup>3</sup> E. Gil-Av, R. Charles-Sigler, G. Fischer et D. Nurok, *J. Gas chrom.* **4**, 51 (1966).

<sup>4</sup> M. Raban et K. Mislow, *Tetrahedron Letters* 4249 (1965).

Il existe également une autre possibilité moins commune: celle où le racémique est un *conglomérat* ou mélange racémique de cristaux de D et de L. Le diagramme de fusion des mélanges, dans ce cas, est représenté par la Fig. 2.\*

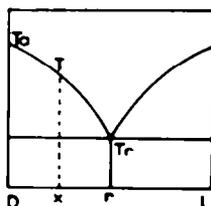


FIG. 2

Remarquons tout d'abord que, connaissant le point de fusion d'un racémique et les points de fusion commençante et finissante d'un mélange quelconque de composition  $x$ , on peut savoir à quel type de diagramme thermique, donc de racémique, on a affaire.

En effet, dans le cas d'un *racémique vrai*, si le maximum  $T_r$  (point de fusion du racémique) peut être supérieur ou inférieur à  $T_e$  (point de fusion des énantiomères), il est toujours supérieur au point de fusion  $T_e$  (eutectique entre D (ou L) et  $r$ ).

Le point de fusion commençante ( $T_e$ ) d'un mélange quelconque sera donc toujours inférieur à  $T_r$  et le point de fusion finissante, sur la branche  $T_r T_e$ , toujours inférieur à  $T_r$ .

Si l'on ajoute au mélange inconnu une petite portion de  $r$ , on observera une élévation de température de fusion finissante, si on est bien sur la branche  $T_r T_e$  et un abaissement, si l'on se trouve sur la branche  $T_e T_e$ .

Dans le cas d'un *conglomérat*, le diagnostic est immédiat puisque les points de fusion commençante des mélanges sont toujours égaux à  $T_r$  et les points de fusion finissante toujours supérieurs à  $T_r$ .

### I Détermination de la pureté optique d'un mélange partiellement dédoublé, à partir d'un conglomérat

Dans une note précédente,<sup>5</sup> nous avons brièvement décrit les diagrammes thermiques établis à l'aide du microcalorimètre enregistreur DSC 1 au cours de la fusion de mélanges binaires. Rappelons que, dans le cas d'un corps pur, on obtient l'enregistrement reproduit sur la Fig. 3A: la surface grisée représente la quantité de chaleur nécessaire pour la fusion de l'échantillon. A partir d'un enregistrement de référence obtenu avec une substance dont la chaleur de fusion est connue (par exemple l'indium), un calcul élémentaire permet d'atteindre la chaleur de fusion du produit étudié.

\* Un mélange d'énantiomères peut aussi donner un troisième type de diagramme thermique: celui qui met en évidence l'existence de *solutions solides*. L'examen des points de fusion commençante et finissante de quelques mélanges permet également de reconnaître ce dernier cas (où les mesures calorimétriques ne seraient pas utilisables pour le but que nous poursuivons).

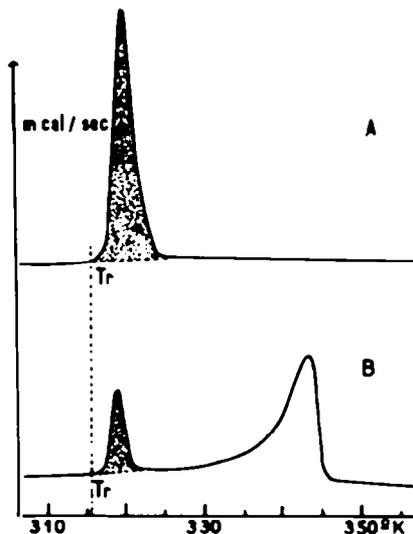


FIG. 3. Enregistrements obtenus au cours de la fusion d'un échantillon (2.00 mg) d' $\alpha$ -méthyl-méthoxy-4 désoxybenzoïne racémique (A), et d'un échantillon (2.45 mg) de l'antipode dextrogyre à 83% de pureté optique (B). Vitesse de chauffage 4°/min. (températures non corrigées).

Dans le cas qui nous intéresse d'un "conglomérat" de deux énantiomères en proportions inégales, l'enregistrement calorimétrique est représenté par la Fig. 3B.

Si l'on se réfère au diagramme de la Fig. 2, pour un mélange de composition  $x$ , on peut voir que tout le racémique (eutectique) présent fond à la température  $T_r^*$ . Cette fusion exige un apport d'énergie calorifique directement proportionnel au poids de racémique présent et à la chaleur de fusion du racémique pur. Compte tenu des poids des échantillons ayant fourni les enregistrements A et B, il est évident que le pourcentage de racémique dans le mélange (donc la pureté optique) se déduit directement du rapport des deux surfaces.

Pratiquement, ces mesures sont effectuées sur des quantités de l'ordre de 2 à 5 mg. A titre d'exemple, nous reproduisons dans le Tableau 1 les résultats de nos analyses de divers mélanges d' $\alpha$ -méthyl méthoxy-4 désoxybenzoïne racémique et dextrogyre.

TABLEAU 1.  $\alpha$ -MÉTHYL MÉTHOXY-4 DÉSOXYBENZOÏNE

Pureté optique réelle %	Trouvée %
8.2	11
21	21.5
58.5	60.6
83	82

\* La chaleur de fusion de l'énantiomère D dans l'intervalle  $T_r$ ,  $T_r^*$  n'a pas à être prise en considération pour atteindre le but qui nous intéresse.

## II Détermination de la pureté optique d'un mélange partiellement dédoublé, dans le cas d'un racémique vrai

(a) *Principe et vérification expérimentale de la méthode.* Mauser<sup>6</sup> a démontré que la courbe du liquidus sur la branche  $T_r T_e$  (voir Fig. 1) obéit à la relation suivante :

$$\ln \frac{x_1 x_2}{0.25} = \frac{2\Delta H_r^f}{R} \left( \frac{1}{T_r} - \frac{1}{T} \right) \quad (1)^*$$

où  $x_1$  = fraction molaire de L } dans le mélange fondant à la température  $T$ .  
 $x_2$  = fraction molaire de D }  
 $T_r$  = température de fusion du racémique en °K.  
 $\Delta H_r^f$  = chaleur de fusion moléculaire du racémique.\*  
 $R$  = constante des gaz parfaits (1.986 cal/mol.°).

Mauser<sup>7</sup> a vérifié sur un certain nombre de diagrammes expérimentaux que la courbe

$$\log \frac{x_1 x_2}{0.25} / \left( \frac{1}{T} \right)$$

est effectivement une droite dont la pente fournit la chaleur de fusion moléculaire du racémique considéré comme un dimère.

Or, la chaleur de fusion du racémique  $\Delta H_r^f$  est facilement accessible, comme nous l'avons vu par une mesure calorimétrique directe†. Donc, d'après l'équation (1) si l'on connaît la chaleur de fusion et le point de fusion d'un racémique vrai d'une part, et le point de fusion finissant  $T$  d'un mélange de D et de L situé entre  $e$  et  $r$ , d'autre part, il est possible d'en déduire sa composition.

La validité de cette méthode d'analyse a été testée de la façon suivante : on a mesuré la chaleur de fusion d'une vingtaine de racémiques vrais dont le diagramme de fusion de mélanges avec les énantiomères a été publié et on a comparé les compositions calculées à celles qui ont servi à construire les diagrammes. A titre d'exemples, nous donnons dans le Tableau 2 les résultats obtenus pour trois corps appartenant à des séries très différentes.

(b) *Précision de la méthode.* L'erreur sur la détermination de la fraction molaire  $x_1$  ( $\delta x_1$ ) a été calculée de façon classique par dérivation de l'équation (1) : elle est fournie par l'équation (2) :

$$\delta x_1^2 = \left( \frac{x_1(1-x_1)^2}{1-2x_1} \right)^2 \times \frac{1}{R^2} \left[ \left( \frac{1}{T_r} - \frac{1}{T} \right)^2 \delta \Delta H_r^f + \Delta H_r^f{}^2 \left( \frac{\delta T_r^2}{T_r^4} + \frac{\delta T^2}{T^4} \right) \right] \quad (2)$$

\* Dans le mémoire original de Mauser, l'équation (1) est démontrée en considérant la chaleur de fusion d'une molécule "double" de racémique constituée par une molécule de D + une molécule de L. Pour éviter toute confusion et comme la calorimétrie fournit une chaleur de fusion par gramme, nous considérerons dans tous les cas les chaleurs de fusion d'une molécule monomère.

† Cette chaleur de fusion peut être également atteinte par cryoscopie : cette voie est souvent moins sûre et moins précise ; voir cependant<sup>7,8</sup>.

<sup>6</sup> H. Mauser. *Chem. Ber.* **90**, 299 (1957).

<sup>7</sup> H. Mauser. *Chem. Ber.* **90**, 307 (1957).

<sup>8</sup> J. Timmermans. *Les constantes physiques des composés organiques cristallisés* (Masson éd) pp. 449 et suiv. Paris (1953).

TABLEAU 2. PURETÉ OPTIQUE CALCULÉE D'APRÈS DES DIAGRAMMES PUBLIÉS

	Composition réelle*		Composition trouvée		$T_f - T$ expérimental
	Pureté optique %	$x_1$	Pureté optique %	$x_1$	
<i>Acide <math>\alpha</math>-phenoxypropionique</i> <sup>9</sup>	20	0.600	24	0.620	1.5°
	39	0.695	41	0.705	3.5°
$T_f = 389^\circ\text{K}$	58.6	0.793	56	0.780	9.5°
$\Delta H_f^\circ = 6.3 \text{ kcal/mole}$	69.4	0.847	69	0.845	15°
<i>Tartrate diméthylque</i> <sup>10</sup>	20	0.600	11	0.550	2.1°
	40	0.700	42	0.710	5.2°
$T_f = 362.4^\circ\text{K}$	50	0.750	50	0.750	7.6°
$\Delta H_f^\circ = 5.5 \text{ kcal/mole}$	60	0.800	57	0.785	10.7°
<i><math>\alpha</math>-phénylbutyramide</i> <sup>11</sup>	20	0.600	27	0.635	1.5°
	30	0.650	35	0.675	3°
$T_f = 357^\circ\text{K}$	40	0.700	45	0.725	5.5°
$\Delta H_f^\circ = 5 \text{ kcal/mole}$	50	0.750	54	0.770	6.5°
	60	0.800	65	0.825	13.5°

\* Obtenue à partir des poids de racémique et d'antipode pur.

Cette équation peut être simplifiée si on pose  $\delta T = \delta T_f$ ;  $T_f^4 \sim T^4$  et  $T_f T \sim T^2$ ; il vient alors :

$$\delta x_1^2 = \left( \frac{x_1(1-x_1)}{1-2x_1} \right)^2 \times \frac{1}{R^2 T^4} [(T_f - T)^2 \delta \Delta H_f^\circ + 2\Delta H_f^\circ \delta T^2] \quad (3)$$

A titre d'exemple pour  $x_1 = 0.65$ ,  $\Delta H_f^\circ = 7000 \text{ cal/mol}$ ,  $\delta \Delta H_f^\circ = 400 \text{ cal/mol}$ ,  $T_f - T = 2^\circ$ ,  $T_f = 400^\circ\text{K}$ ,  $\delta T = 0.5^\circ$ , on trouve un  $\delta x_1 = \pm 0.02$ .

En ce qui concerne les résultats rassemblés dans le Tableau 2, les chaleurs de fusion que nous avons déterminées sur des échantillons de 5 à 10 mg de substances au moyen du microcalorimètre Perkin-Elmer sont mesurées à environ 2% près. Les températures que nous avons extraites des mémoires originaux ont été déterminées, dans la plupart des cas, au microscope Kofler: ces mesures—dont le but était tout autre—ne répondent évidemment que très partiellement aux exigences de dosages rigoureux.

(c) *Mesure indirecte de l'abaissement de point de fusion.* Il ressort de ce qui précède que la principale source d'erreur provient—surtout pour les mélanges de faible pureté optique—de l'imprécision des mesures de l'abaissement des températures ( $T_f - T$ ). Un moyen de tourner cette difficulté est d'appliquer, dans le cas qui nous intéresse, une méthode récemment développée par Gray<sup>12</sup> et qui utilise la mesure des capacités calorifiques au cours de la fusion d'un corps impur.

Nous en résumerons schématiquement le principe.\*

\* On trouvera un exposé rigoureux des fondements théoriques de cette méthode et des antécédents concernant la détermination de la pureté dans la plupart des traités de chimie physique et en particulier dans les deux remarquables revues de Skau, Arthur et Wakeham<sup>13</sup> et de Sturdevant.<sup>14</sup>

<sup>9</sup> A. Fredga et M. Matell, *Ark. Kemi* 4, 329 (1952).

<sup>10</sup> J. H. Adriani, *Z. Phys. Chem., Leipzig* 33, 467 (1900).

<sup>11</sup> K. Petterson, *Ark. Kemi* 10, 293 (1956).

<sup>12</sup> A. P. Gray, *Instrument News* Vol. 16; No. 3, p. 9 Perkin Elmer Corp. Norwalk, Connecticut (1966).

<sup>13</sup> E. L. Skau, J. C. Arthur et H. Wakeham, *Determination of melting and freezing temperatures in A. Weissberger, Physical methods of organic chemistry* Vol. I; part I; pp. 287 et suiv.

<sup>14</sup> J. M. Sturdevant, *Calorimetry*, *Ibid.* pp. 526 et suiv.

Soit  $dq$  l'énergie thermique absorbée (à pression constante) par une substance dont on élève la température de  $dT$ : dans le domaine de température où le produit ne subit pas de transformations, la capacité calorifique de l'échantillon ( $dq/dT$ ) varie peu et d'une façon sensiblement linéaire avec la température. Au cours d'une transition, l'énergie que celle-ci requiert provoque une brusque variation de la capacité calorifique. Pour un composé idéalement pur et fondant dans un intervalle de température nul, au point de fusion,  $dq/dT$  devient infini. Pour un composé presque pur, dans l'intervalle de la fusion,  $dq/dT$  est fini et s'exprime en fonction de la température par la relation approchée suivante:

$$\frac{dq}{dT} = \frac{Q(T_o - T_m)}{(T_o - T)^2} \quad (4)$$

où  $Q$  = chaleur de fusion totale de l'échantillon (en calories).

$T_o$  = température de fusion du corps pur (en °K).

$T_m$  = température de fusion de l'échantillon impur.

$T$  = température de l'échantillon (variable).

Par intégration de cette équation dans l'intervalle de la transition, on a

$$q = Q \frac{(T_o - T_m)}{(T_o - T)} \quad \text{ou} \quad \frac{q}{Q} = \frac{T_o - T_m}{T_o - T} = F$$

où  $F$  représente la fraction de l'échantillon impur qui a fondu à la température  $T$  (voir Fig. 4).

Ce qu'on peut encore écrire:

$$T = T_o - \frac{T_o - T_m}{F} \quad (5)$$

Il s'en suit que la courbe de  $T$  en fonction de  $1/F$  est une droite dont la pente fournit  $T_o - T_m$ , c'est-à-dire l'abaissement du point de fusion.

En fait, l'équation approchée 5 n'est théoriquement valable que pour des mélanges binaires qui suivent la relation générale

$$\log x_1 = - \frac{\Delta H^F}{R} \left( \frac{T_o - T_m}{T_o T_m} \right)$$

Dans le cas particulier des racémiques obéissant à l'équation (1), la relation  $T = f(1/F)$  devient beaucoup plus compliquée, et l'équation (5) est, en toute rigueur, inapplicable.\*

Cependant, dans la perspective où nous nous plaçons, nous avons pu vérifier expérimentalement que l'utilisation de l'équation (5) pour mesurer l'abaissement de point de fusion dans le cas des composés de faible pureté optique, conduit à des résultats dont un chimiste peut, dans de nombreux cas, se satisfaire.

\* Ceci est clairement illustré par le fait que, dans la Fig. 7, les droites (?)  $T = f(1.F)$  ne convergent pas au point  $T = T_o$ .

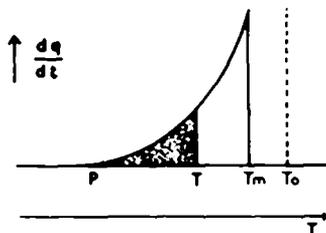


FIG. 4. Représentation schématique de la variation de la capacité calorifique au cours de la fusion d'un corps "impur". L'aire en grisé représente la quantité de calories  $q$  nécessaire pour fondre la fraction  $F$  de l'échantillon. Entre  $P$  et  $T_m$  l'aire correspond à  $Q$  (chaleur de fusion totale).

Dans la pratique, le rapport  $F = q/Q$  peut être mesuré au moyen du microcalorimètre différentiel Perkin-Elmer DSC 1, qui enregistre des variations d'énergie thermique au cours d'une élévation linéaire de la température en fonction du temps. L'appareil porte en abscisse la température et en ordonnée la quantité  $dq/dt$  qu'on peut aussi écrire

$$\frac{dq}{dT} \times \frac{dT}{dt} = \frac{dq}{dT} \times \text{Cte.}$$

A une constante près, la courbe obtenue représente donc la variation de capacité calorifique en fonction de la température au cours de la fusion (Fig. 3, 4 et 5).

Les surfaces étant proportionnelles aux quantités de chaleur absorbées, le rapport  $F = q/Q$  peut être mesuré directement sur l'enregistrement (voir ci-dessous).

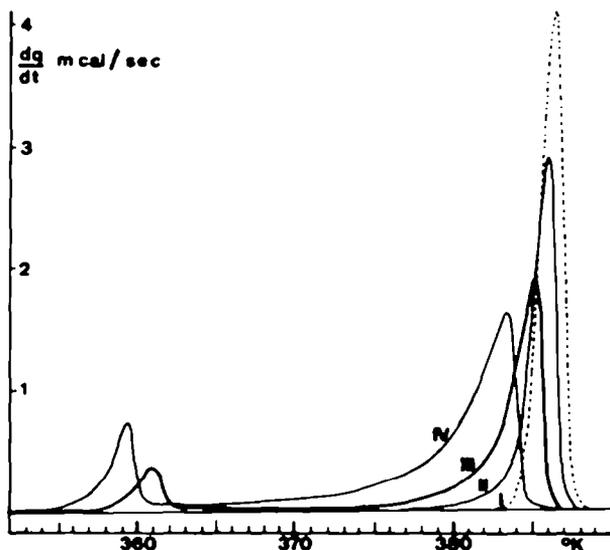


FIG. 5. Enregistrements obtenus au cours de la fusion d'échantillons d'acide *o*-chlorophénoxypropionique de pureté optique variable. Courbe I: racémique pur; II: pureté optique = 5,3%; III: pureté optique = 15,3%; IV: pureté optique = 26,5%. Poids des échantillons: environ 4,5 mg; vitesse de chauffage: 4°/min. (températures non corrigées).

A titre d'exemple, nous détaillerons les résultats concernant l'analyse d'échantillons d'acide *o*-chlorophénoxy- $\alpha$ -propionique<sup>15</sup> de puretés optiques différentes.

La Fig. 5 rassemble les différents enregistrements obtenus.

La Fig. 6 illustre l'utilisation de la technique de Gray<sup>12, 17</sup> pour un échantillon de pureté optique 10.8%. La variation de  $1/F$  en fonction de  $T$  est déterminée de la manière suivante.  $F$  est égal au rapport: surface  $OT_1T'_1, \dots (OT_nT'_n, \text{ etc.})$  sur surface totale du pic enregistré  $OT_mT'_m$ , les températures  $T_1, T_2, \dots, T_n$  sont déterminées en tenant compte des corrections nécessaires selon.<sup>12, 17\*</sup>

Pour pouvoir déterminer des abaissements de température inférieurs à 1.5°, on opère suivant les indications générales données par Gray en tirant les valeurs de  $OT_nT'_n, \dots$  des différents points de la courbe enregistrée et en retenant ceux qui correspondent aux températures entre lesquelles ont fondu de 10 à 50% de l'échantillon.

Dans le Tableau 3 sont rassemblés les résultats obtenus d'après l'enregistrement de la Fig. 6. Les résultats des mesures effectuées sur d'autres échantillons d'acide *o*-chloro- $\alpha$ -phénoxypropionique,<sup>15</sup> d'acide  $\alpha$ -naphtyl propionique<sup>18</sup> et de dibenzoyl-tartrate de méthyle<sup>19</sup> sont décrits dans le Tableau 4. Il apparaît clairement de ces données que, pour une pureté optique supérieure à 20%, cette méthode fournit des résultats nettement erronés.

TABLEAU 3. VARIATION DE  $T$  EN FONCTION DE  $1/F$  POUR UN ÉCHANTILLON D'ACIDE *o*-CHLORO  $\alpha$ -PHÉNOXYPROPIONIQUE<sup>(15)</sup> DE PURETÉ OPTIQUE 10.8%. SURFACE TOTALE:  $OT_mT'_m = 27.7 \text{ cm}^2$  (FIG. 6)

$n$	Surface $OT_nT'_n$ cm <sup>2</sup>	$\frac{1}{F} = \frac{OT_nT'_n}{OT_mT'_m}$	$T$ corrigé <sup>12, 17</sup> °K
1	4.2	6.6	384.11
2	5.8	4.78	384.36
3	7.45	3.72	384.72
4	9.65	2.87	384.98
5	12.55	2.21	385.19
6	15.1	1.835	385.32

### III Limites de la méthode

(a) Il est évident que tout ce qui précède n'est valable que si le racémique partiellement dédoublé est pur.†

\* L'inertie thermique de l'appareil n'étant pas nulle, les mesures doivent tenir compte d'un certain nombre de corrections qui ont été discutées par plusieurs auteurs auxquels nous renvoyons<sup>12, 16, 17</sup>

† La présence d'une impureté "extérieure" est d'ailleurs facilement décelable si on détermine l'abaissement de point de fusion par la méthode indirecte de Gray.<sup>12, 17</sup> Dans ce cas, en effet, la courbe  $T = f(1/F)$  n'est plus une droite, mais prend l'allure d'une branche d'hyperbole.

<sup>15</sup> A. Fredga, A. M. Weidler et C. Grönwall, *Ark. Kemi* 17, 265 (1961).

<sup>16</sup> M. J. O'Neill, *Analyt. Chem.* 17, 260 (1961).

<sup>17</sup> *Thermal analysis Newsletter* n° 5, Perkin-Elmer Corp. Norwalk, Connecticut.

<sup>18</sup> A. Fredga, *Ark. Kemi* 8, 463 (1955); B. Sjöberg, *Ibid.* 13, 1 (1958).

<sup>19</sup> A. Findlay et A. N. Campbell, *J. Chem. Soc.* 1771 (1928).

TABLEAU 4

	Composition réelle		Composition trouvée		$T_f - T$ trouvé
	Pureté optique %	$x_1$	Pureté optique %	$x_1$	
<i>Acide o-chlorophénoxy-<math>\alpha</math>-propionique</i> <sup>15</sup> $\Delta H_f^\circ = 7.5$ kcal/mole $T_f = 386^\circ\text{K}$	5.3	0.526	6.6	0.533	0.089°
	10.8	0.554	11.0	0.555	0.264°
	15.3	0.576	15.6	0.578	0.417°
	26.5	0.632	25.8	0.629	1.25°
	30.4	0.652	23.6	0.618	1.04°
	40	0.700	24	0.620	1.15°
<i>Acide <math>\alpha</math>-naphtylpropionique</i> <sup>18</sup> $\Delta H_f^\circ = 6.6$ kcal/mole; $T_f = 422.5^\circ\text{K}$	10	0.550	9	0.545	0.232°
	20	0.600	17.6	0.588	0.83°
	30	0.650	24.8	0.624	1.71°
<i>Dibenzoyl-tartrate de méthyle</i> <sup>19</sup> $\Delta H_f^\circ = 11.8$ kcal/mole; $T_f = 422^\circ\text{K}$	5	0.525	6.4	0.532	0.068°
	10	0.550	10.2	0.560	0.256°
	19.8	0.599	21.2	0.606	0.75°
<i>Acide p-méthyl-o-chloro-<math>\alpha</math>-phénoxy- propionique</i> <sup>20</sup> $\Delta H_f^\circ = 6.65$ kcal/mole; $T_f = 391.5^\circ\text{K}$	10.2	0.551	11.4	0.557	0.363°
	19.6	0.598	21.2	0.606	0.94°

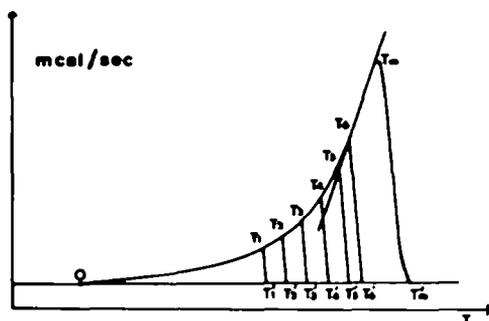


FIG. 6. Enregistrement de la fusion d'un échantillon (4.75 mg) d'acide *o*-chloro  $\alpha$ -phénoxy-propionique de pureté optique 10.8%. Mesure de l'abaissement de point de fusion par la méthode indirecte de Gray.

(b) Il est également évident que la méthode calorimétrique ne peut être employée que lorsqu'on connaît la nature du racémique auquel on a affaire. Or les méthodes de diagnostic dont nous avons parlé au début de cet article ne sont pas toujours univoques dans le cas de corps de très faible pureté optique.

(c) L'existence de composés racémiques "anormaux" dont on a signalé quelques exemples<sup>21, 22</sup> aurait également pu restreindre (de façon imprévisible) le domaine de

<sup>20</sup> A. Fredga et K. I. Sandström, *Ark. Kemi* 23, 245 (1965).

<sup>21</sup> M. Bergmann et M. Lissitzin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 63, 310 (1930).

<sup>22</sup> A. Fredga, *Ark. Kemi* 24A, n° 32, 1 (1947).

validité de la méthode que nous proposons. Nous avons en effet trouvé quelques substances pour lesquelles la chaleur de fusion mesurée par calorimétrie s'écarte notablement de celle qu'on peut calculer à partir des diagrammes publiés. Tel était en particulier le cas des trois premiers composés décrits dans le Tableau 5 et pour lesquels l'existence de combinaisons moléculaires  $L_m D_n$  différentes du racémique LD ne pouvait être exclue *a priori*.

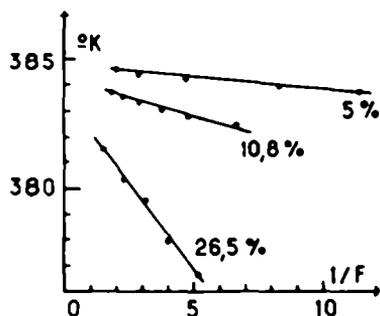


FIG. 7. Détermination graphique de l'abaissement de point de fusion ( $T_m - T$ ) pour des échantillons d'acide *o*-chloro  $\alpha$ -phénoxypropionique de pureté optique variable (5, 10,8 et 26,5%) (températures non corrigées).

Nous avons établi à nouveau les diagrammes de fusion de ces énantiomères<sup>5</sup> et trouvé que les données antérieures devaient être corrigées. Les chaleurs de fusion calculées d'après l'équation (1) sont alors, dans les limites des erreurs expérimentales (2 à 3%), identiques à celles que fournit la calorimétrie (Tableau 5).

Les diagrammes de l'acide *o*-chloro-*p*-méthylphénoxypropionique et de l'acide malique sont nettement anormaux pour des puretés optiques d'environ 50%; or l'étude aux rayons X de ce dernier, récemment effectuée,<sup>23</sup> prouve l'existence d'une combinaison  $D_3K \cdot L_3D$ .

TABLEAU 5.

	$\Delta H_f^0$ , calculé, kcal/mole		$\Delta H_f^0$ , trouvé kcal/mole
	D'après la littérature	D'après nos mesures	par calorimétrie
Acide $\alpha$ -naphthylpropionique <sup>18</sup>	10	6,75	6,6
Dibenzoyl tartrate de méthyle <sup>19</sup>	18	12,4	11,8
Acide <i>p</i> -méthyl <i>o</i> -chlorophénoxypropionique <sup>20</sup>	50,8	6,35 <sup>a</sup>	6,65
Acide malique <sup>23</sup>	6,45 <sup>b</sup>		6,4

<sup>a</sup> Calculée pour des valeurs de  $x_1$  comprises entre 0,50 et 0,70.

<sup>b</sup> Calculée pour des valeurs de  $x_1$  comprises entre 0,50 et 0,80.

<sup>23</sup> M. Anderson, A. Fredga et B. Jerslev, *Acta Chem. Scand.* **20**, 1060 (1966).

On constate cependant (Tableau 5) que ces deux composés obéissent à la loi de Mauser dans le domaine de composition compris entre le racémique et un mélange à 50% de pureté optique. La détermination de la pureté optique dans le cas de tel; "racémiques anormaux" ne devrait donc pas présenter de difficultés particulières.

La nouvelle méthode de dosage des mélanges d'énantiomères que nous proposons, compte tenu de ses limitations que nous avons soulignées, fournit des résultats dont la précision est sensiblement du même ordre de grandeur que les autres. Elle a l'avantage de pouvoir—en principe—s'appliquer directement aux composés eux-mêmes, sur de très faibles quantités de substance, sans nécessiter une préparation de dérivés (sels, esters) qui n'est pas toujours réalisable (cas des carbures, par exemple). Rien ne s'oppose à ce qu'elle puisse être utilisée pour des corps liquides à la température ordinaire: la microcalorimétrie à basse température est en effet possible avec l'appareil que nous avons utilisé.

Nous ne manquerons pas de préciser, pour terminer, que le présent travail, qui ne vise qu'à répondre à un besoin de chimiste organicien, aurait pu être développé avec plus de rigueur par un analyste ou un physico-chimiste, mais telle n'était pas notre ambition.

Nous remercions très vivement le Professeur A. Fredga qui nous a procuré un très grand nombre des acides énantiomères utilisés au cours de cette étude.

Nous remercions également le Professeur H. Mauser pour une fructueuse discussion de l'aspect théorique de ce travail.

**Résumé**—Dans le cas de deux énantiomères formant un racémique *vrai*, la composition d'un mélange peut être calculée à partir de la chaleur de fusion, du point de fusion du racémique et de l'abaissement de point de fusion observé sur le mélange inconnu. Dans le cas où le racémique est un *conglomérat*, la quantité de racémique (eutectique) présent dans un mélange peut être déduite de l'enregistrement calorimétrique obtenu au cours de sa fusion.