

DÉTERMINATION DE LA PURETÉ OPTIQUE D'UN CORPS CRISTALLIN PAR CALORIMÉTRIE—II

VALIDITÉ DE LA MÉTHODE ET PRÉCISION DES RÉSULTATS

C. FOUQUEY et M. LECLERQ

Collège de France, Laboratoire de Chimie organique des Hormones, * Paris V°

(Received in France 22 July 1970; received in UK for publication 27 July 1970)

Résumé—La composition d'un mélange d'énantiomères est déterminée à partir de sa courbe de fusion selon deux méthodes. La première est employée quand on connaît les température et chaleur de fusion du racémique. S'il s'agit d'un racémique vrai, la composition du mélange est directement calculée d'après son point de fusion finissant. Si le racémique est un conglomerat, la quantité de racémique (eutectique) présent dans le mélange est directement déduite de la courbe de fusion.

La deuxième méthode, employée quand le racémique n'est pas accessible, utilise un procédé connu de dosage des impuretés dans des corps presque purs. La justification théorique et expérimentale de son application à la mesure de la pureté optique est établie.

La validité et la précision des deux méthodes sont comparées. A condition que l'échantillon soit chimiquement pur, la pureté optique est déterminée avec une précision de l'ordre de 5 à 10%.

Abstract—The composition of an enantiomeric mixture is determined from its fusion curve, by two methods. The first is used when the temperature and heat of fusion of the racemate are known. In the case of a true racemate, the composition of the mixture is calculated directly from the lowering of the fusion point. In the case of a conglomerate, the fraction of racemic material in the unknown sample is directly deduced from the fusion curve.

The second method is used when the racemate is not available. It is an application of a known procedure for purity determination of nearly pure compounds.

The theoretical and experimental justification of the use of this method in optical purity determination is described. The validity and precision of the two methods are compared. Provided that the sample is chemically pure the optical purity is determined with a precision of 5 to 10%.

DANS UN précédent mémoire¹, Fouquey et Jacques ont décrit une méthode de détermination de la pureté optique de mélanges d'énantiomères par l'étude calorimétrique de leur fusion.

Cette méthode comporte deux variantes : la première, que nous appelons *méthode directe*, ne peut être utilisée que si on possède le racémique : elle consiste à mesurer directement sur les courbes de fusion enregistrées les températures et chaleurs de fusion d'un mélange d'antipodes d'une part, et du racémique pur correspondant d'autre part, ce qui permet de calculer la composition du mélange. Cette méthode ne permet pas, avec les calorimètres généralement utilisés, de doser des mélanges de pureté optique très faible ou très élevée (racémiques ou antipodes presque purs).

La deuxième variante, ou *méthode indirecte*, a consisté à analyser la courbe de fusion selon un procédé connu de dosage de substances presque pures. Son application au dosage de la pureté optique, a été envisagée dans le précédent mémoire et

* Associé au C.N.R.S.

une première vérification expérimentale a été tentée sur quelques mélanges de composition connue. L'interprétation des courbes de fusion, qui permettait d'aboutir à de bons résultats, était toutefois trop empirique pour être vraiment satisfaisante. Il nous a donc paru nécessaire de revenir sur la justification théorique de l'emploi de ce procédé pour mesurer la pureté optique.

Dans le présent mémoire, après avoir rappelé le principe et les limites d'utilisation de la première méthode, nous exposerons brièvement les bases théoriques de la seconde, ce qui nous permettra de comparer la précision et la validité de leurs résultats.

Nous rappellerons auparavant quelques notions théoriques indispensables sur les diagrammes de phases.

I—Rappel de quelques notions théoriques

Il existe trois types de racémiques qui diffèrent par la nature de leur phase cristalline : les plus répandus sont les racémiques vrais (combinaisons racémiques ou racémates), qui sont des composés définis équimoléculaires ; on connaît quelques dizaines de conglomerats (mélanges racémiques) qui sont des mélanges de cristaux antipodes ; les solutions solides, dont nous ne parlerons pas ici, sont rares et appartiennent généralement à des séries particulières (composés globulaires ou à longues chaînes).

Quand le racémique est un conglomerat, le diagramme de fusion de mélange des deux antipodes est représenté par la Fig 1, où l'eutectique correspond au racémique : la courbe de liquidus obéit à l'équation I de Schröder-Van Laar.²

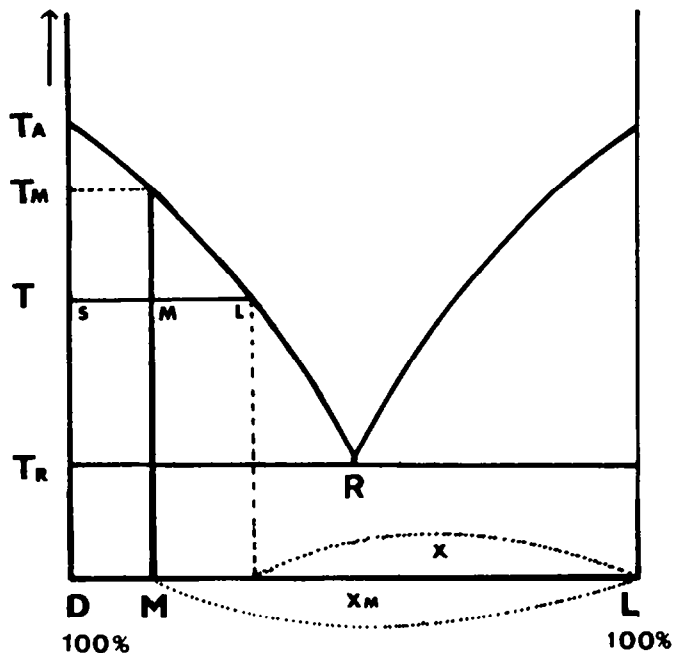


FIG 1. Diagramme de fusion d'un conglomerat

Dans le cas d'un racémique vrai, le diagramme de fusion est représenté par la Fig 2. La courbe de liquidus obéit, entre les eutectiques, à l'équation II de Prigogine-Defay³ et Mauser⁴ ; à l'extérieur des eutectiques, elle obéit à l'équation I.

$$\text{Ln}x = \frac{\Delta H_A}{R} \left(\frac{1}{T_A} - \frac{1}{T} \right) \quad \text{I}$$

$$\text{Ln}4x(1-x) = \frac{2\Delta H_R^*}{R} \left(\frac{1}{T_R} - \frac{1}{T} \right) \quad \text{II}$$

x : concentration molaire de l'antipode le plus abondant
 T_A et ΔH_A , T_B et ΔH_B^* , respectivement: températures absolues et chaleurs de fusion (cal/mole) de l'antipode pur et du racémique pur
 T : température de fusion finissante du mélange
 R : constante des gaz parfaits

D'après la règle des leviers des diagrammes de phases, la fraction f de produit fondu à une température T est égale au rapport SM/SL (Fig 1 et 2):

$$f = \frac{SM}{SL} = \frac{1 - x_M}{1 - x} \quad \text{pour les conglomérats}$$

$$f = \frac{SM}{SL} = \frac{x_M - 0.5}{x - 0.5} = \frac{y_M}{y} \quad \text{pour les racémiques vrais}$$

La variation de f en fonction de la température, utilisée dans la méthode classique de dosage de pureté, peut être déterminée par calorimétrie. En effet, en première approximation, la quantité de chaleur absorbée au cours de la fusion d'un échantillon

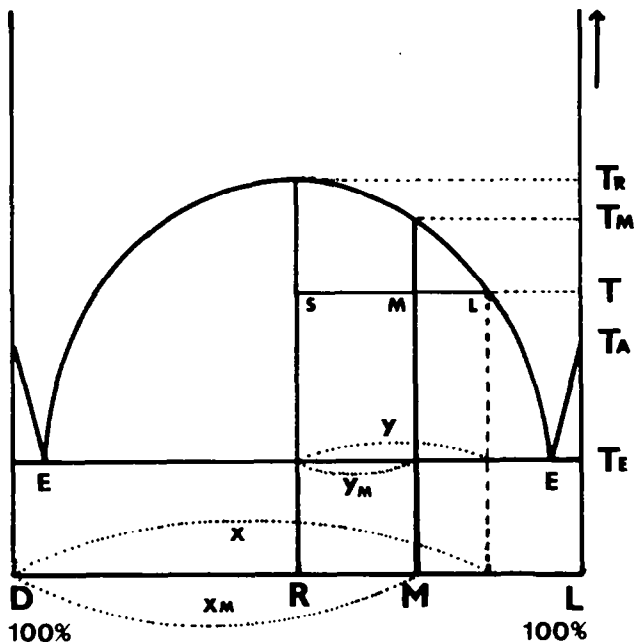


FIG 2. Diagramme de fusion d'un racémique vrai

* L'équation II est démontrée pour une molécule dimère de racémique constituée par une molécule de D plus une molécule de L. Pour éviter toute confusion, et comme la calorimétrie fournit une chaleur de fusion par gramme, nous considérerons la chaleur de fusion ΔH_R d'une molécule monomère.

est proportionnelle à la quantité de produit fondue. Si q est la chaleur absorbée jusqu'à la température T et Q la chaleur de fusion totale de l'échantillon, on voit que

$$f = \frac{q}{Q} = \frac{1 - x_M}{1 - x} \quad (\text{conglomérats})$$

$$f = \frac{q}{Q} = \frac{y_M}{y} \quad (\text{racémiques vrais})$$

Pour appliquer ces notions théoriques au dosage de la pureté optique, il faut savoir si le mélange obéit à l'équation I ou à l'équation II. Il est donc nécessaire de déterminer la nature de l'échantillon analysé. Pour cela, il suffit d'ajouter à l'échantillon un peu de racémique: le point de fusion finissant diminue dans le cas des conglomérats et augmente dans le cas des racémiques vrais¹. On peut également recristalliser l'échantillon: si le pouvoir rotatoire augmente, le mélange obéit à l'équation I, s'il diminue, à l'équation II.*

II—Principe et limite de la méthode directe

A. Conglomérats. Comme il a été montré,⁵ l'enregistrement calorimétrique de la fusion d'un mélange d'antipodes (Fig 3) donne une courbe où l'eutectique apparaît comme un pic isolé, dont la surface est directement proportionnelle à la chaleur absorbée pour fondre le racémique présent dans le mélange. Connaissant la chaleur de fusion du racémique pur et le poids total de l'échantillon, on calcule facilement le pourcentage de racémique, donc la pureté optique.¹

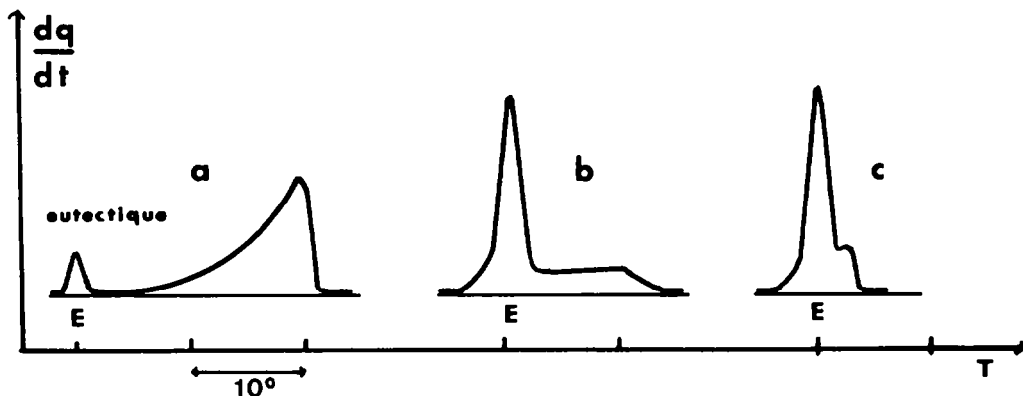


FIG 3. Thermogrammes de mélanges d'antipodes content : a 20% d'eutectique, b 60% d'eutectique, c 75% d'eutectique

Evidemment, le dosage n'est valable que si les pics sont suffisamment séparés et si la surface du pic eutectique est mesurée avec précision. Dans nos conditions expérimentales, les mesures sont significatives quand l'eutectique (racémique) constitue 10 à 70% de l'échantillon (Fig 3a et 3b), ce qui correspond à des puretés optiques comprises entre 90% et 30% ($0.95 < x < 0.65$). L'erreur commise sur la pureté optique est alors de l'ordre de $\pm 4\%$.

* Il convient d'être prudent en employant ce critère, car il peut y avoir des exceptions (dûes par exemple au polymorphisme ou à l'existence de solvates)

B. Racémiques vrais. Dans le cas des racémiques vrais, on mesure d'une part la température de fusion finissante T_M d'un mélange M , d'autre part les température et chaleur de fusion du racémique pur. Le report de ces grandeurs dans l'équation II fournit directement la concentration x_M de l'antipode le plus abondant, donc la pureté optique.*

On ne peut doser ainsi les mélanges de pureté optique inférieure à 30%: en effet, T_R et T_M étant mesurés sur deux enregistrement différents, on ne peut pas espérer déterminer avec précision, sans précautions spéciales, des abaissements de température $T_R - T_M$ inférieurs à 2°.

Les Fig 4a et 4b représentent différents exemples de diagrammes théoriques qui illustrent l'influence des températures et chaleurs de fusion sur l'allure des courbes de liquidus. On y voit en particulier qu'une différence de 2° entre les points de fusion du racémate pur et du mélange peut correspondre à des puretés optiques de 20 à 40 % ($x = 0.6$ ou $x = 0.7$).

Par conséquent, dans le cas des racémiques vrais, la méthode directe ne peut être employée que lorsque la pureté optique est supérieure à 30% environ. L'erreur comise est alors de l'ordre de 5 à 10%.

En résumé, si on possède le racémique, la méthode directe peut être utilisée dans le cas des conglomerats, quand la pureté optique est comprise entre 30 et 90%, ou dans le cas racémiques vrais, quand la pureté optique est supérieure à 30% environ, et inférieure à celle de l'eutectique.

III—Méthode indirecte

Quand la méthode directe n'est pas applicable, on peut adapter à notre problème la méthode calorimétrique de dosage de substances presque pures.⁶ Cette méthode permet de mesurer, en analysant un seul thermogramme, les abaissements de points de fusion $T_A - T_M$ des conglomerats, ou $T_R - T_M$ des racémiques vrais. Connaissant T_M , on applique les équations I ou II, en remplaçant la chaleur de fusion du corps pur par celle du mélange.

Nous indiquons ci-dessous le principe théorique de nos mesures.

A. Corps dont la pureté optique est supérieure à celle des eutectiques. Au cours de la fusion d'un échantillon M , à une température T , le liquide a une composition x ; après fusion totale, à la température T_M , le liquide a la composition x_M (Fig 1). Le développement limité au deuxième terme de la fonction logarithmique dans l'équation I⁷ donne:

$$(x - 1) \frac{(3 - x)}{2} = \frac{\Delta H_A}{R} \left(\frac{1}{T_A} - \frac{1}{T} \right)$$

$$(x_M - 1) \frac{(3 - x_M)}{2} = \frac{\Delta H_A}{R} \left(\frac{1}{T_A} - \frac{1}{T_M} \right)$$

Le rapport de ces deux expressions met en évidence la fraction de produit fondue, mesurable expérimentalement

* Rappelons que la pureté optique P est reliée à la concentration x par l'équation $P = 100(2x - 1)$.

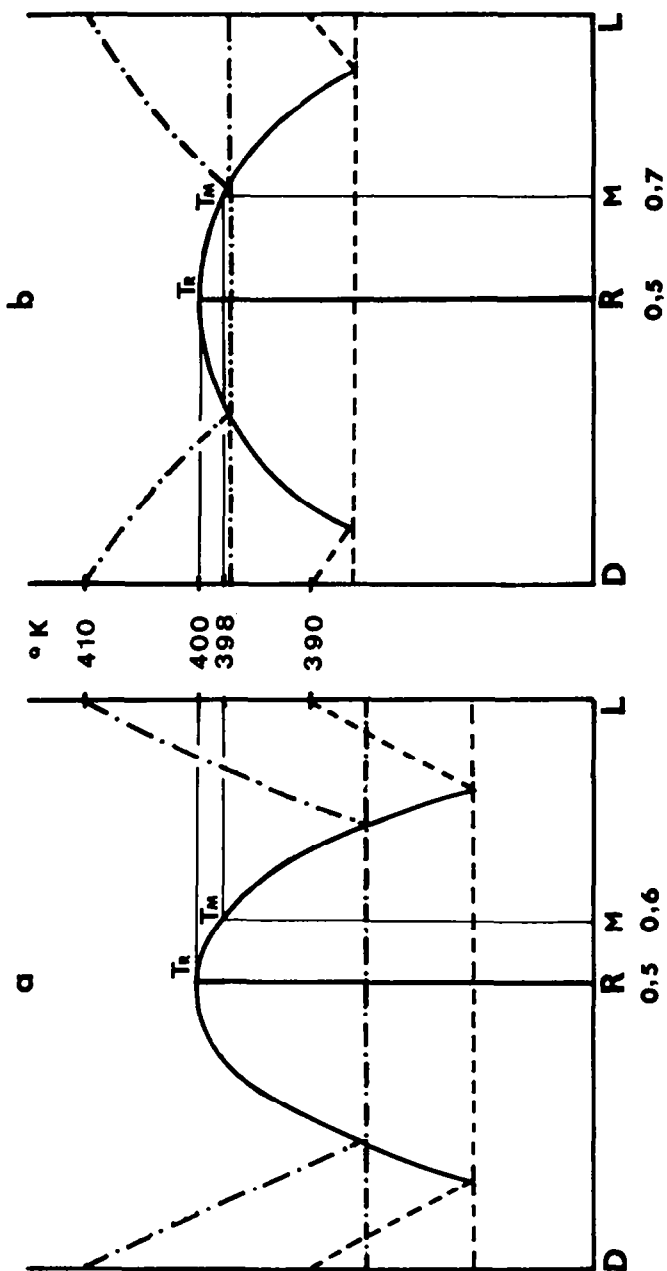


FIG 4. Diagrammes de racémiques vrais: influence des températures et chaleurs de fusion sur l'allure des courbes de liquidus. a $T_r = 400^\circ\text{K}$, $\Delta H_R = 4 \text{ kcal/M}$ - - $T_A = 410^\circ\text{K}$, $\Delta H_A = 3.5 \text{ kcal/M}$ - - - $T_A = 390^\circ\text{K}$, $\Delta H_A = 3.5 \text{ kcal/M}$ b $T_r = 400^\circ\text{K}$, $\Delta H_R = 12 \text{ kcal/M}$ $T_A = 410^\circ\text{K}$, $\Delta H_A = 11 \text{ kcal/M}$ - - - $T_A = 390^\circ\text{K}$, $\Delta H_A = 11 \text{ kcal/M}$

$$f = \frac{1 - x_M}{1 - x} = \frac{q}{Q}$$

(voir p. 5640):

$$\frac{1 - x}{1 - x_M} \frac{(3 - x)}{(3 - x_M)} = \frac{T - T_A}{T_M - T_A} \cdot \frac{T_M}{T} \quad \text{qu'on peut écrire}$$

$$T = T_A - \frac{1 - x}{1 - x_M} \frac{(3 - x)}{(3 - x_M)} (T_A - T_M) \cdot \frac{T}{T_M} \quad \text{III}$$

T_M/T est peu différent de 1. Si x est voisin de x_M , (fin de fusion), on a également

$$\frac{3 - x_M}{3 - x} \simeq 1$$

et l'équation III simplifiée permet de retrouver l'expression connue⁸

$$T \simeq T_A - 1/f (T_A - T_M) \quad \text{III'}$$

La courbe $T = \varphi [1/f]$ peut être ainsi assimilée à une droite, dont la pente donne $(T_A - T_M) = \Delta T$.

B. Racémiques vrais. En effectuant un développement limité au second terme de $\text{Ln } 4x(1 - x)$ dans l'équation II, un raisonnement identique conduit aux relations suivantes, dans lesquelles on a remplacé x par $y = x - 0.5$ (Fig 2):

$$\text{Ln}(1 - 4y^2) \simeq \frac{y^2(1 + 2y^2)}{y_M^2(1 + 2y_M^2)} = \frac{T_R - T}{T_R - T_M} \cdot \frac{T}{T_M}$$

ou

$$T = T_R - \frac{y^2(1 + 2y^2)}{y_M^2(1 + 2y_M^2)} (T_R - T_M) \frac{T}{T_M} \quad \text{IV}$$

$$T = T_R - \frac{1}{f^2} (T_R - T_M) \quad \text{IV'}$$

Comme précédemment, le thermogramme est analysé en fin de fusion (y voisin de y_M) et la courbe $T = \varphi[1/f^2]$ peut être assimilée à une droite, dont la pente donne $(T_R - T_M) = \Delta T$.

IV—Discussion

Plusieurs causes d'erreurs affectent les résultats des dosages. Certaines sont systématiques, comme l'imprécision des mesures et l'approximation des formules III' et IV'; d'autres dépendent de la nature des composés analysés, comme l'existence éventuelle de solutions solides partielles ou la présence d'impureté chimique. Nous examinerons successivement chaque cause d'erreur et nous en évaluerons séparément l'importance relative, en calculant leur répercussion dans un cas moyen

$$(T_A \text{ ou } T_R = 400^\circ \text{ K}, \Delta H_A \text{ ou } \Delta H_R = 7 \text{ kcal/M}).$$

a) *Les erreurs expérimentales* affectent essentiellement les chaleurs de fusion

($\pm 5\%$) et les températures ($\pm 0.5^\circ$). Les erreurs de pesée et les erreurs commises dans l'analyse planimétrique des courbes de fusion sont négligeables.

b) *Les erreurs d'approximation*, dans la méthode indirecte, sont d'autant plus grandes que la composition des mélanges est éloignée des antipodes ou des racémiques purs. Nous les avons calculées pour différentes concentrations, en effectuant l'analyse des courbes de fusion au delà de 50 ou 70% de produit fondu. Le Tableau I montre que, dans ces conditions, les erreurs d'approximations, qui peuvent être aisément corrigées, ne dépassent pas 2% sur la concentration.

TABLEAU I.* MÉTHODE INDIRECTE. ORDRE DE GRANDEUR DE L'ERREUR D'APPROXIMATION EN FONCTION DE LA CONCENTRATION x (PURETÉ OPTIQUE P) ET DU POURCENTAGE DE PRODUIT FONDU

x (P%)	produit fondu	$1/f$	$1/f^2$	(ΔT) théor	(ΔT) approx	x approx	$\delta x/x$
0.95 (90)	50%	2		2° 4	2° 4	0.947	-0.3%
0.80 (60)	70%	1.4		10°	10° 8	0.785	-2%
0.55 (10)	70%		2	0° 23	0° 231	0.55	+ ε
0.70 (40)	70%		2	4°	4° 4	0.713	+2%

c) *L'existence de solutions solides partielles* est mise en évidence dans un certain nombre de diagrammes expérimentaux.

Bien que l'on sache peu de choses sur leur importance dans le cas des mélanges d'énantiomères, il nous a semblé prudent d'envisager leur répercussion sur le résultat des dosages.

Théoriquement, ceux-ci ne devraient pas être exacts, puisque les équations I et II ne sont plus valables quand les deux constituants du mélange sont partiellement miscibles en phase solide.

Dans la pratique, nous avons cependant constaté que, lorsque les solidus des diagrammes expérimentaux indiquent l'existence de solutions solides, les liquidus obéissent néanmoins à l'équation II, et que les résultats des dosages sont satisfaisants. † (Tableau VII.)

* *Note concernant tous les tableaux.* Les chiffres entre parenthèses se réfèrent à la pureté optique. Les erreurs relatives $\delta x/x$ sont égales à $\frac{x(\text{trouvé}) - x(\text{réel})}{x(\text{réel})}$. Rappelons que tous les chiffres ont été déterminés pour des composés T_A ou $T_R = 400^\circ\text{K}$, ΔH_A ou $\Delta H_R = 7 \text{ kcal/M}$.

† Le solidus est tracé en mesurant au calorimètre les points de fusion commençante. La concentration x_s correspondant à la limite d'existence de l'eutectique est déterminée en établissant les diagrammes d'arrêt eutectique.⁹ Les valeurs de x_s observées sont de 0.98 et 0.99 pour les composés du Tableau V (conglomérats) et de 0.55 à 0.6 pour les racémiques vrais, à l'exception de l'acide m-méthylphénoxypropionique ($x_s = 0.51$)

Pour évaluer l'erreur commise lorsqu'il y a solution solide, nous admettrons donc, conformément à nos résultats et en première approximation, que le liquidus obéit à l'équation II dans la limite des erreurs expérimentales et que la seule source d'erreur est la modification du solidus. Il en résulte, d'après la règle des leviers, que la fraction de produit fondue, mesurée à la température T n'est plus égale à f , mais à $f' < f$:

$$f' = \frac{S'M}{SL} < \frac{SM}{SL} = f = \frac{1 - x_M}{1 - x} \quad (\text{Fig 5}).$$

Les conséquences en sont les suivantes :

Pur les conglomérats, la *méthode directe* n'est valable que si tout le racémique présent dans le mélange fond à la température T_R . Ceci n'est plus vrai quand il y a solution solide, et la pureté optique trouvée est alors supérieure à la pureté optique réelle. Dans la *méthode indirecte*, on mesure $f' < f$ et l'abaissement de température $T_A - T_M$ trouvé est inférieur à $T_A - T_M$ réel. Il en résulte que la pureté optique trouvée est également trop grande.

Pour les racémiques vrais, les résultats obtenus par la *méthode directe* (mesure des points de fusion finissante) ne sont pas affectés par l'existence de solution solide, ce qui n'est pas le cas de la *méthode indirecte*, où nous mesurons $f'^2 < f^2$. $T_R - T_M$ trouvé est alors inférieur à $T_R - T_M$ réel et la pureté optique trouvée inférieure à la pureté optique réelle.

Nous avons déterminé un ordre de grandeur de l'erreur commise en choisissant arbitrairement, sur un diagramme moyen ($\Delta H = 7$ kcal/M, T_A ou $T_R = 400^\circ$ K) une zone importante de solution solide ($x_s = 0.9$ pour les conglomérats et $x_s = 0.6$ pour

TABLEAU II. ORDRE DE GRANDEUR DE L'ERREUR CAUSÉE PAR LA PRÉSENCE DE SOLUTION SOLIDE, EN FONCTION DE LA CONCENTRATION (PURETÉ OPTIQUE) DU MÉLANGE

Méthode directe			Méthode indirecte			
	x (P%)	$\delta x/x$	x (P%)	ΔT théor	ΔT trouvé	$\delta x/x$
Conglomérats	0.80 (60)	+10%	0.95 (90)	2°	2° 12	+0.5%
	0.60 (20)	+4%	0.80 (60)	10°	9° 15	+2%
		0%	0.55 (10)	0° 23	0° 18	-2%
Racémiques vrais		0%	0.70 (40)	3° 92	3°	-4%

les racémiques vrais (Fig 5)). Les erreurs ainsi évaluées sont indiquées dans le Tableau II. On constate qu'en présence de solution solide, on a intérêt à utiliser la méthode indirecte pour les conglomérats et la méthode directe pour les racémiques vrais.

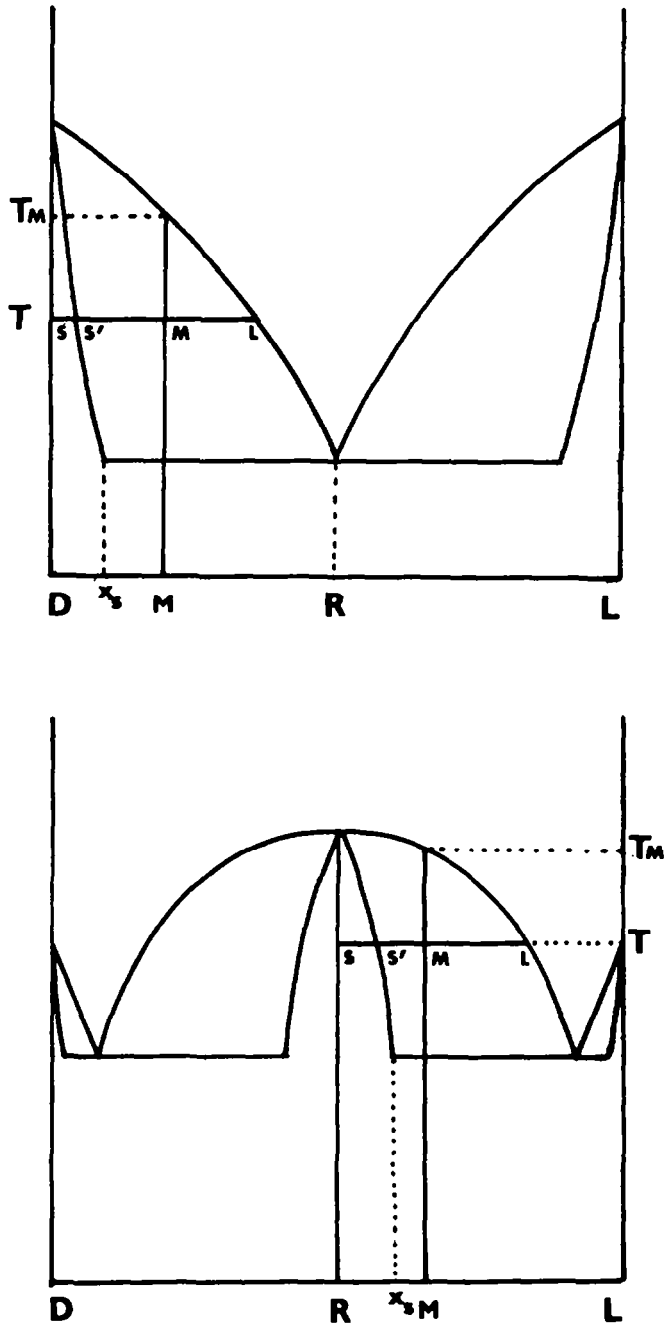


FIG 5. Diagrammes de conglomerat et de racémique vrai comportant des solutions solides partielles. S' = composition de la phase solide à la température T; M: composition du mélange; L: composition de la phase liquide. x_S: concentration limite d'existence de l'eutectique à la température T_E

Remarques: (1) L'existence de solutions solides donne aux courbes $T = \varphi[1/f^2]$ une allure hyperbolique (souvent remarquée dans la pratique), ce qui est une raison supplémentaire pour analyser le thermogramme en fin de fusion (Fig 6).

(2) Les erreurs, commises sur ΔT par suite de l'existence des solutions solides, sont de sens contraire à l'erreur systématique d'approximation, et sont par conséquent compensées partiellement.

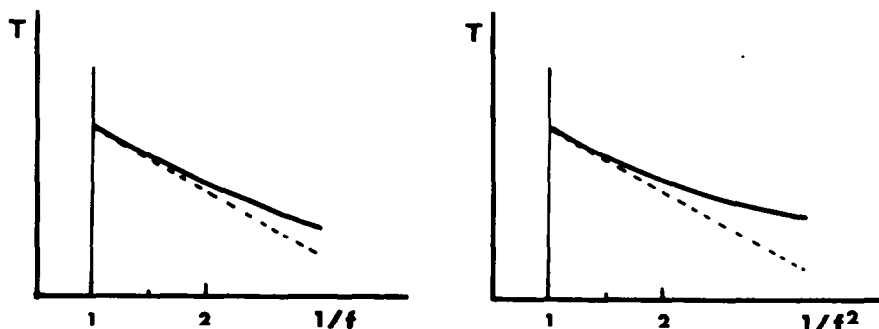


FIG 6. Variation de T en fonction de $1/f$ et de $1/f^2$ en présence de solution solide.

d) La présence éventuelle d'une impureté chimique, non décelée par les méthodes analytiques habituelles, constitue la plus grande limitation de la validité du dosage de pureté optique par calorimétrie puisque la méthode n'est pas applicable à un mélange ternaire.

Dans la plupart des cas, les purifications habituellement subies par les composés analysés rendent improbable la présence d'impuretés, sinon à l'état de traces. On peut donc admettre que les résultats sont valables dans la limite des erreurs expérimentales. Toutefois, il convient d'être prudent, principalement dans le cas des racémiques vrais de pureté optique inférieure à 20%: en effet, l'abaissement de point de fusion ($T_R - T_M$) est alors très faible, et l'erreur causée par la présence d'une trace d'impureté devient relativement considérable (par exemple, pour une pureté optique de 10%, $T_R - T_M$ est de l'ordre de 0.2°, tandis que 1% d'impureté insoluble en phase solide provoque un abaissement de point de fusion de 0.5°).

TABLEAU III. ORDRE DE GRANDEUR DE L'ERREUR CAUSÉE PAR LA PRÉSENCE DE 1% D'IMPURETÉ INSOLUBLE À L'ÉTAT SOLIDE DANS UN MÉLANGE D'ÉNANTIOMÈRES

	x réel (P%)	x trouvé (méthode directe)	$\delta x/x$	x trouvé (méthode indirecte)	$\delta x/x$
Conglomerats	0.95 (90)	0.945	-0.5%	0.94	-1%
	0.75 (50)	0.747	-0.4%	0.743	-1%
	0.6 (20)	0.599	-0.2%	—	—
Racémiques vrais	0.55 (10)	0.60	+9%		
	0.70 (40)	0.723	+3%		

Notons que la présence d'une impureté est parfois décelée lors du dosage calorimétrique, soit par l'allure anormale de la courbe $T = \varphi [1/f]$, soit par l'incohérence des résultats provenant, pour un même corps, d'échantillons de puretés optiques différentes.

A titre d'exemple, le Tableau III donne l'ordre de grandeur de l'erreur causée par la présence de 1% d'impureté, non miscible en phase solide, dans différents mélanges d'énantiomères.

V—Conclusion

L'ordre de grandeur de l'erreur maximum commise dans le dosage de la pureté optique d'un corps chimiquement pur est donné par le Tableau IV, qui résume la discussion précédente. On peut constater que, si on choisit convenablement la méthode employée, l'erreur ne dépasse pas 10% dans les cas défavorables. Nos résultats expérimentaux sont d'ailleurs généralement plus exacts (voir partie expérimentale).

TABLEAU IV. ORDRE DE GRANDEUR MAXIMUM DE L'ERREUR SUR LA PURETÉ OPTIQUE SELON LE RÉSULTAT TROUVÉ ET LA MÉTHODE EMPLOYÉE: $\delta P = P \text{ MESURÉE} - P \text{ RÉELLE}$

Conglomerats	P%	$\delta P\%$ expérim	$\delta P\%$ approx	$\delta P\%$ soln/solide	$\delta P\%$	en présence d'impureté
Méthode directe	90 20	± 4 ± 2.5	0 0	+20 +5	-4 +24 -2.5 +7.5	<i>P mesurée < P réelle</i>
Méthode indirecte	90 60	± 1 ± 4	-0.5 -4	+1 +4	-1.5 +1.5 -4 +4	
Racémiques vrais						
Méthode directe	30 60	± 8 ± 4	0 0	0 0	-8 +8 -4 +4	<i>P mesurée < P réelle</i>
Méthode indirecte	10 40	± 0.5 ± 1.5	ϵ +3	-2 -5.5	-2.5 +0.5 -4 +4.5	

Le principal obstacle rencontré dans l'utilisation de ces dosages est l'incertitude concernant la pureté chimique des échantillons, mais cette restriction affecte peu les résultats si la pureté optique est supérieure à 30%.

Il n'existe pas à notre connaissance de travail portant sur la comparaison critique des méthodes de détermination de la pureté optique que Raban et Mislou ont récemment passées en revue.¹⁰ Elles ne sont pas, d'ailleurs, pour la plupart, d'une application générale: d'où l'intérêt de leur diversité.

Le Tableau IV, ainsi que nos résultats expérimentaux, montrent que l'emploi judicieux des deux variantes de la méthode calorimétrique que nous avons décrite permet de doser la pureté optique de mélanges d'énantiomères, lorsqu'ils sont cristallisés. Il nous paraît que la précision que l'on peut en attendre est comparable à celle des autres méthodes.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les mesures calorimétriques sont effectuées sur des échantillons de 1 à 15 mg au moyen du micro-calorimètre enregistreur DSC 1 de Perkin-Elmer.

Les mélanges analysés ont été préparés soit par dissolution et évaporation, soit par fusion et solidification. Les erreurs de pesée sont négligeables (0.2%) par rapport aux erreurs calorimétriques.

Mesure des chaleurs de fusion. La surface de la courbe de fusion d'un échantillon est proportionnelle à la quantité de chaleur absorbée pour fondre ce dernier. A partir d'un enregistrement de référence obtenu avec une substance de chaleur de fusion connue (par exemple l'indium), un calcul élémentaire permet d'atteindre la chaleur de fusion du produit étudié. Les surfaces sont mesurées avec un planimètre, l'erreur étant de $\pm 0.1 \text{ cm}^2$.

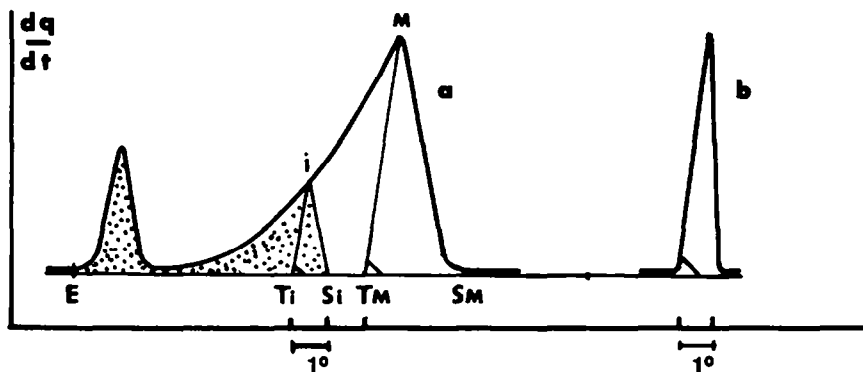


FIG 7. Analyse de la courbe de fusion selon la méthode indirecte.

Mesure des températures. Les températures, inscrites en abscisse, sont corrigées selon^{6b}; la température T_i correspondant à un point I de la courbe de fusion, est donnée par l'intersection de la droite IT_i avec la ligne de base. Cette droite IT_i est tracée parallèlement au pic de fusion de l'indium enregistré dans les mêmes conditions (Fig 7).

TABLEAU V.* DOSAGE DE CONGLOMÉRATS

Composés	Valeurs réelles		Valeurs trouvées				
			Méthode directe		Méthode indirecte		
	$P\%$	x	$P\%$	$\delta P\%$	$P\%$	$\delta P\%$	
α -méthyl-méthoxy-4 désoxybenzoin ¹¹	83	0.915	84	+1	84.5	+1.5	
	$T_A = 79^\circ.5$ $\Delta H_A = 6.0$ kcal/m	58.6	0.793	61.4	+2.8	57.8	-0.8
	$T_R = 53^\circ.5$ $\Delta H_R = 5.7$ kcal/m	41.6	0.705	45.2	+3.6	--	--
		26.6	0.633	27.4	+0.8	--	--
		26.6	0.633	27.4	+0.8	--	--
Acide mandélique	94	0.97	--	--	93.8	-0.2	
	$T_A = 133^\circ$ $\Delta H_A = 6.3$ kcal/M	85.4	0.927	--	--	86.9	+1.5
	$T_R = 120^\circ$ $\Delta H_R = 6.0$ kcal/M	70.6	0.853	--	--	73	+2.4
	$T_E = 115^\circ.5$ $x_E = 0.7$	62	0.81	--	--	57.4	-4.6

* P = pureté optique; $\delta P = P(\text{trouvée}) - P(\text{réelle})$; x, x_E , respectivement : fraction molaire de l'antipode en excès, dans l'échantillon et dans l'eutectique. $T_A, \Delta H_A$; $T_R, \Delta H_R$; T_E , respectivement : températures et chaleurs de fusion de l'antipode, du racémique et de l'eutectique

TABLEAU VIa.* DOSAGE DE RACÉMIQUES VRAIS

Composés	Valeurs réelles		Valeurs trouvées			
			Méthode directe		Méthode indirecte ^b	
	P%	x	P%	δP%	P%	δP%
Acide α-naphtylpropionique ¹²						
$T_A = 69^\circ 5$ $\Delta H_A = 3.3$ kcal/M	20	0.6	28.4	+8.4	17.8	-2.2
$T_R = 149^\circ$ $\Delta H_R = 6.6$ kcal/M	40	0.7	35.4	-4.6	36	-4
$T_E = 69^\circ 1$ $x_E = 0.993$						
Dibenzoyltartrate de méthyle						
$T_A = 137^\circ 5$ $\Delta H_A = 11.3$ kcal/M	19.6	0.598	26.4	+6.8	21.2	+1.6
$T_R = 149^\circ$ $\Delta H_R = 11.4$ kcal/M	30	0.650	29.8	-0.2	29.6	-0.4
$T_E = 134^\circ$ $x_E = 0.90$	40	0.70	42.8	+2.8	42	+2
Acide p-bromophénoxy-propionique ^{13, c}						
$T_A = 109^\circ 5$ $\Delta H_A = 6.45$ kcal/M	9.6	0.548	19.8	+10.2	16.4	+6.8
$T_R = 104^\circ 5$ $\Delta H_R = 7.2$ kcal/M	32.8	0.664	39.6	+6.8	35.6	+2.8
Acide m-méthylphénoxy-propionique ¹⁴						
$T_A = 77^\circ$ $\Delta H_A = 6$ kcal/M	6	0.53	--	--	10.4	+4.4
$T_R = 106^\circ 5$ $\Delta H_R = 8$ kcal/M	18	0.59			23.0	+5
$T_E = 75^\circ 3$ $x_E = 0.96$						
Acide o-chlorophénoxy-propionique ¹⁴						
$T_A = 96^\circ$ $\Delta H_A = 6.2$ kcal/M	5.2	0.526	--	--	4.9	-0.3
$T_R = 113^\circ$ $\Delta H_R = 7.5$ kcal/M	30.4	0.652	25.2	-5.2	29.2	-1.2
$T_E = 93^\circ$ $x_E = 0.90$	40.6	0.702	43.0	+2.4	41.8	+1.2
Acide p-bromo-α-naphtyl-propionique ^d						
$T_A = 139^\circ 5$ $\Delta H_A = 5.7$ kcal/M	48.5	0.743	45.0	-3.5	50	+1.5
$T_R = 155^\circ$ $\Delta H_R = 7.0$ kcal/M			45.8	-2.7	45.0	-3.5
$T_E = 132^\circ 5$ $x_E = 0.90$						

* Voir note en bas du tableau V. Structure probable déterminée par R.M.N.

^b Les valeurs trouvées ont été calculées en utilisant, dans l'équation II, la chaleur de fusion du racémique pur

^c Cet antipode présente une variété cristalline instable F.104

^d Préparé par bromation de l'acide α-naphtyl-propionique. Structure probable déterminée par R.M.N.

Mesure de ΔT par la méthode indirecte. Nous avons vu que $1/f = Q/q$; Q est proportionnel à la surface totale de l'enregistrement, $S = EMS_M E$ (Fig 7); q , à une température T_n , est proportionnel à la surface partielle $s_i = EIS_i E$.

Une première mesure, effectuée à une vitesse de chauffe relativement rapide (4 ou 8°/min) permet de mesurer S et la chaleur de fusion de l'échantillon. On effectue un deuxième enregistrement à vitesse plus lente (0.5°, 1° ou 2°/min) pour étaler la courbe et mesurer avec plus de précision les surfaces s_i et les températures T_i en fin de fusion.

Remerciements—Nous remercions très vivement M. J. Jacques de l'intérêt avec lequel il a suivi notre travail, ainsi que M. J. Billard pour les discussions concernant les aspects théoriques de ce mémoire.

Nous remercions également M. le Professeur A. Fredga pour les nombreux échantillons d'énantiomères purs qu'il nous a aimablement fournis.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ C. Fouquey et J. Jacques, *Tetrahedron* **23**, 4009 (1967)
- ² I. Prigogine et R. Defay, *Chemical Thermodynamics*, p. 357, Longman and Green, London (1967)
- ³ *Ibid.*, p. 375.
- ⁴ H. Mauser, *Chem. Ber.* **90**, 299, 307 (1957)
- ⁵ C. Fouquey et J. Jacques. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 165 (1966)
- ⁶ J. M. Sturtevant, *Calorimetry*, dans A. Weissberger, *Physical Methods of Organic Chemistry* 3rd Ed., Vol. I, Part I, p. 556, (1959)
- ⁷ J. H. Badley. *J. Phys. Chem.* **63**, 1991 (1959)
- ⁸ ^a D. D. Tunnicliff et H. Stone, *Anal. Chem.* **27**, 73 (1955);
^b A. P. Gray, *Instrument News* **16** (3), 9, Perkin-Elmer Corp. Norwalk, Connecticut (1966);
^c R. Reubke et J. A. Mollica, *J. Pharm. Sci.* **56**, 822 (1967)
- ⁹ H. S. Taylor, *Physical Chemistry*, Vol. 1, p. 431, Macmillan, London (1924); J. E. Ricci, *The Phase rule and Heterogeneous Equilibrium*, p. 191, Van Nostrand, Toronto (1951)
- ¹⁰ M. Raban et K. Mislow dans *Topics in Organic Chemistry*, **2**, 226, Interscience, New York (1967)
- ¹¹ M. Bruzeau, *C.R. Acad. Sci., Paris* **196**, 122 (1933); *Ann. Chim.* **1**, 318 (1934)
- ¹² A. Fredga, *Ark. Kemi* **8**, 463 (1955); B. Sjöberg, *Ibid.* **13**, 1 (1958)
- ¹³ A. Fredga, *Ibid.* **18**, 501 (1962)
- ¹⁴ A. Fredga et M. Anderson, *Ibid.* **21**, 555 (1964)
- ¹⁵ A. Fredga, A. M. Weidler et C. Grönwall, *Ibid.* **17**, 265 (1961)