

INTERACTIONS DIASTEREOISOMERES D'ANTIPODES EN PHASE LIQUIDE

A. HOREAU et J. P. GUETTÉ

Laboratoire de Chimie Organique des Hormones, Collège de France,
75231 Paris, Cedex 05, France

(Received 5 February 1974)

La découverte de l'existence en phase solide de composés définis, les racémates, formés dans la grande majorité des cas par les deux antipodes d'un même composé, a conduit très tôt certains auteurs à s'interroger sur la persistance éventuelle d'associations stéréosélectives entre deux antipodes en phase liquide. Autrement dit, il convenait de savoir si les mélanges liquides de deux antipodes se comportent ou non de manière thermodynamiquement idéale.

Les plus anciens travaux concernant ce problème qui passionna un certain nombre d'auteurs au début de ce siècle ont été évoqués par Delépine¹ il y a déjà longtemps. Plus récemment, Mauser² analysa, sous l'angle de la thermodynamique, certains résultats de la littérature.

Pour notre part, dans la première partie de cette mise au point, nous passerons en revue l'ensemble des résultats qui ont été obtenus grâce aux différentes méthodes que les auteurs ont utilisées pour confirmer ou infirmer l'existence d'interactions stéréosélectives des antipodes en phase liquide.

Dans une seconde partie, nous montrerons comment la découverte de phénomènes nouveaux d'une part, et le raffinement des méthodes de mesure d'autre part, nous ont permis, au cours de ces dernières années, de jeter un jour nouveau sur le problème de l'existence d'associations diastéréoisomères des antipodes en solution.

PREMIÈRE PARTIE

1.1 Mesure des enthalpies de mélange des antipodes liquides ou en solution

Dès 1850, Pasteur³ a constaté que le mélange de solutions concentrées des deux antipodes de l'acide tartrique entraîne un fort dégagement de chaleur. Berthelot et Jungfleisch⁴ ont montré que l'essentiel de l'énergie dégagée (4.4 Kcal/mole) provient de la formation du racémate solide et que le mélange des antipodes restant en solution n'entraîne qu'un faible effet calorique. La valeur (120 cal/mole) trouvée par Berthelot, pour des solutions aqueuses d'acide tartrique à 2.5%, reste très supérieure à celle mesurée récemment par Amaya.⁵ Pour une concen-

tration de 15% cet auteur a calculé en effet une chaleur de mélange qui n'excède pas 0.5 cal/mole. Des valeurs du même ordre ont été trouvées par Amaya dans le cas de la thréonine.

Etudiant l'inositol, Berthelot⁶ a constaté que la chaleur de mélange des solutions aqueuses des deux antipodes est pratiquement nulle alors que la chaleur de formation du racémate solide atteint 3400 cal/mole. Ebert et Tschamler⁷ ont réalisé des observations analogues dans le cas de l'acide chlorosuccinique et du bromocamphre. Par contre Ladenburg⁸ observa qu'en mélangeant les deux antipodes liquides de la conine il se produisait un net abaissement de température. L'auteur en a déduit qu'il y avait formation d'un "racémique liquide", affirmation qui fut vivement contestée par Fischer⁹ et Adriani.¹⁰

1.2 Calcul théorique des énergies d'interaction de deux antipodes

Sur les bases de la thermodynamique statistique, Amaya¹¹ proposa il y a quelques années un modèle mathématique permettant de prévoir des différences de stabilité des interactions diastéréoisomères de deux des antipodes en solution. A l'aide de ce modèle, Amaya a calculé des enthalpies de mélange d'antipodes dont l'ordre de grandeur est très largement supérieur à celui des valeurs que le même auteur mesura quelques années plus tard.⁵

Tout récemment Craig *et al.*¹² d'une part, Chan et Richmond¹³ d'autre part, ont proposé deux nouveaux modèles théoriques susceptibles de rendre compte du même phénomène. Les différents auteurs prévoient que les associations entre deux molécules d'un même énantiomère sont plus stables que celles qui existent entre deux molécules antipodes. Les résultats expérimentaux d'Amaya et certains de ceux que nous avons obtenus (*cf* paragraphe II-5) sont en désaccord avec ces prévisions.

1.3 Mesures de densité

Dès 1887, Perkin¹⁴ mesura les densités de solutions aqueuses d'acide tartrique racémique ou dédoublé. A 25° pour des solutions aqueuses à 8.3%

les valeurs mesurées révèlent un écart inférieur à 10^{-4} . Cet écart s'accuse nettement ($5 \cdot 10^{-4}$) pour des solutions à 25% mais reste tout de même très inférieur à celui (1%) que Perkin mesura entre les densités des acides cristallisés. Ces résultats avaient conduit Perkin à considérer qu'en solution suffisamment concentrée, comme en phase solide, l'association D,L est plus stable que l'association D,D ou LL. Marchlewski¹⁵ confirma les résultats de Perkin qu'il semblait d'ailleurs ignorer et parvint à la même conclusion. Mais tel n'était pas l'avis de Ranken et Taylor¹⁶ qui montrèrent que les solutions d'acide tartrique racémique étaient moins denses que celles de l'énantiomère pur!

La même incertitude concerne les résultats que divers auteurs ont obtenus à l'aide de plusieurs autres types de produits: les tartrates d'alcoyle, [Campbell,¹⁷ Aguirreche¹⁸] la conine, [Ladenburg¹⁹] les glycérites d'alkyle, [Frankland et McGregor²⁰] le limonène ou la carvone, [Traube²¹] le tartrate de méthyle, la carboxime, le camphre, [Beck²²] et la méthyle-2 tétrahydro-1,2,3,4 quinoléine, [Pope et Peachey²³].

L'examen des résultats contradictoires de ces différentes études ne permet pas de tirer de conclusion.

1.4 Mesure de masses moléculaires

Une confusion analogue à celle que nous venons d'évoquer à propos des mesures de densité a longtemps régné dans le cas des mesures de masses moléculaires. Par cryoscopie, Raoult²⁴ a cru pouvoir montrer en 1887 qu'en solution aqueuse à 14% l'acide tartrique racémique est plus associé que l'acide actif. Mais peu de temps après Ostwald,²⁵ constatant l'identité des conductibilités des deux formes du même acide, a éliminé toute possibilité d'association préférentielle au sein des solutions d'acide racémique. Anschutz²⁶ est parvenu à la même conclusion en mesurant par cryoscopie, les masses moléculaires des tartrates ou diacétyltartrates de méthyle actifs ou racémiques. Reprenant ces mesures dans le cas des esters de l'acide diacétyltartrique, Bruni et Padoa²⁷ parviennent aux mêmes résultats pour des solutions benzéniques diluées; en solution plus concentrée, les auteurs observent de faibles différences de masse moléculaire apparente.

1.5 Etude des constantes diélectriques et des moments dipolaires

Les écarts de constantes diélectriques mesurées par Stewart²⁸ dans le cas du tartrate d'éthyle, du pinène ou du camphène (+) ou (±) ne sont guère significatifs. Il en est de même des résultats obtenus par De Mallemann²⁹ à l'aide du camphre actif ou racémique, en solution.

Weissberger et Sangewald³⁰ ont mesuré les moments dipolaires des esters méthyliques des acides tartriques et mandéliques en solution benzénique et

trouvent que les écarts entre les formes actives et racémiques sont très faibles. Dans le cas de l'octanol-2, (+) et (±), en solution benzénique, Coppock et Goss³¹ ont également montré que les polarisations diélectriques des trois formes sont sensiblement identiques. Singh et ses collaborateurs³² sont parvenus aux mêmes conclusions en mesurant les susceptibilités magnétiques de camphosulfonates actifs ou racémiques de diverses amines. Tous ces auteurs ont déduit de leurs observations qu'il n'existe pas d'associations sélectives de deux antipodes en solution.

Utilisant la même technique, Le Fevre et Maramba³³ sont parvenus à des conclusions opposées. Ces auteurs ont mesuré les polarisations diélectriques des formes actives et racémiques du pinène, du camphre, de la pipéritone, du menthol et du tartrate d'éthyle en solution dans le benzène. Dans le cas du pinène, la différence observée est plus faible que celle que Muller³⁴ avait cru pouvoir mettre en évidence. Il en est de même dans le cas de tous les composés testés par Le Fevre si l'on calcule les polarisations diélectriques à dilution infinie. Par contre, en opérant à plus forte concentration, Le Fevre et Maramba constatent qu'il apparaît de nets écarts entre les formes actives et racémiques des composés les plus polaires. Ces mesures confirmaient les observations antérieures de Sahney et al.³⁵ qui avaient étudié de manière analogue le camphre, le bornéol, le menthol et la camphoquinone. D'après leurs résultats, ces différents auteurs ont conclu que les associations entre deux antipodes sont plus stables que celles qui existent entre deux molécules du même énantiomère. Au contraire d'un énantiomère isolé, le complexe racémique est en effet centrosymétrique et sa formation doit entraîner une diminution du moment dipolaire moyen observé.

1.6 Mesure de tensions superficielles

S'appuyant sur les travaux de Ramsay et Shields³⁶ reliant les variations de tension superficielle d'un liquide à son degré d'association, Mitchell et Smith³⁷ ont mesuré ces variations dans le cas de trois composés racémiques ou dédoublés: le tartrate de méthyle, le pinène et le limonène. Dans les trois cas les différences de tensions superficielles observées sont peu significatives. Dans le cas du tartrate diméthylé, les valeurs mesurées tendraient à prouver que le liquide actif est plus associé que le liquide racémique. Ces derniers résultats sont en opposition avec ceux que Groh³⁸ avait publiés peu de temps auparavant. Toutefois Aguirreche¹⁸ puis Campbell¹⁷ confirmèrent les observations de Mitchell et Smith dans le cas de divers tartrates d'alcoyles.

1.7 Mesure de viscosité

Divers auteurs ont comparé, pour quelques substances chirales, les viscosités des formes actives et

racémiques. Mais les résultats sont souvent contradictoires et il est permis de douter dans certains cas de la pureté des produits utilisés. Ainsi Dunstan et Thole^{39a} trouvent que les viscosités des deux antipodes du limonène (ou du pinène) sont différentes ce qui ne peut être dû qu'à la présence d'impuretés. Les mêmes auteurs^{39b} constatent de faibles différences entre les viscosités des solutions d'acide mandélique actif ou racémique en solution dans l'eau, la pyridine ou l'acétate d'amyle. De son côté, Thole⁴⁰ a trouvé pour de nombreux alcools chiraux, la carboxime et le mandélate d'éthyle, que les viscosités des énantiomères purs et celles des racémiques étaient identiques. Ces résultats confirment ceux que Beck²² avait obtenus dans le cas du camphre, de la carboxime et du tartrate de méthyle. Quelques années plus tard, Aguirreche¹⁸ puis Campbell¹⁷ ont contesté la validité des observations précédentes et ont cru pouvoir montrer pour divers tartrates d'alcoyle que la viscosité du liquide racémique est supérieure à celle des énantiomères purs. Ce fait tendait à prouver que les associations entre deux antipodes sont les plus stables, ce qui est en contradiction avec ce que ces mêmes auteurs déduisaient de leurs mesures de tensions superficielles! Peu de temps après, Kortüm⁴² montra toutefois que ces différences de viscosités disparaissent si l'on utilise des produits soigneusement purifiés, mais de leur côté, Godchot et Mousseron⁴³ ont trouvé que la viscosité de l'amino-2 cyclopentanol-1 racémique est légèrement plus faible que celle de l'alcool actif.

1.8 Mesure des indices de réfraction

Ladenburg⁸ dans le cas de la conine, puis Campbell¹⁷ dans le cas des tartrates d'alcoyle ont constaté de faibles différences d'indice de réfraction entre les formes actives ou racémiques. Mais il semble bien que l'on ne puisse attribuer aucun crédit aux observations précédentes compte tenu de l'incertitude qui subsiste quant à la pureté des produits utilisés. Campbell¹⁷ n'a-t-il pas soutenu un peu plus tôt que les antipodes optiques n'avaient ni tout à fait la même énergie ni le même pouvoir rotatoire. D'ailleurs Aguirreche¹⁸ n'a mesuré aucune différence d'indice pour le tartrate d'éthyle. Pope et Peachey²³ faisant de semblables observations à l'aide de la méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 quinoléine ont conclu à l'absence d'associations privilégiées au sein du racémique.

1.9 Spectrométrie d'absorption

Stewart⁴⁴ trouva que les spectres d'absorption U.V. des solutions aqueuses d'acide tartrique dédoublé ou racémique diffèrent notablement si la concentration est suffisamment importante. A forte concentration il y aurait donc stéréosélectivité d'association, par contre les écarts d'absorption disparaissent totalement si l'on utilise des solutions diluées.

Dès 1896, Cotton^{45,46} observa qu'en mélangeant deux solutions aqueuses bleu-clair de d et l tartrate de cuivre et de potassium, on obtient une solution bleu plus foncé. Cette expérience évidemment très spectaculaire a été répétée indépendamment par Byk⁴⁷ quelques années plus tard.

Gheorghiu^{48,49} vérifia de son côté que les solutions des deux antipodes possèdent bien le même coefficient d'absorption pour la raie verte du mercure, mais que ce coefficient diffère de 19% de celui de la solution du racémique obtenue par mélange. Cotton voyait là une preuve irréfutable de l'existence des "racémates en solution".

Plus récemment, Wilkinson *et al.*⁵⁰ ont proposé une autre explication du phénomène. Selon ces auteurs, les différences de coloration proviendraient des modifications du degré de polymérisation des complexes diastéréoisomères susceptibles d'exister dans ces conditions. Nous rencontrons là un exemple de stéréosélectivité de formation de complexes diastéréoisomères à partir des antipodes d'un ligand chiral. Nous considérons pour notre part que ce mode d'interaction des énantiomères, possible aussi en phase liquide, constitue un aspect très particulier de la question. Il est hors de notre propos de passer en revue ici les très nombreux résultats qui ont été obtenus dans ce domaine. Les mises au point de Corey et Bailar⁵¹ et de Dunlop et Gillard⁵² permettent d'ailleurs de découvrir tout l'intérêt de cette question très étudiée actuellement.

Dans le cas des molécules simples, le caractère contradictoire de la grande majorité des résultats rappelés dans cette première partie est évident. Ces divergences peuvent avoir au moins deux origines: —La pureté des produits racémiques ou actifs utilisés par les auteurs n'est pas suffisante. —Les écarts observés par les expérimentateurs entre les propriétés des formes actives ou racémiques sont trop faibles pour être perçus de manière significative compte tenu de la précision des techniques utilisées.

DEUXIEME PARTIE

2.1 Effets polarimétriques

Depuis les premiers travaux de Biot⁵³ les différents facteurs susceptibles de modifier le pouvoir rotatoire d'une substance chirale ont fait l'objet de nombreuses études.^{54,55}

La rotation spécifique d'une substance en solution, définie par la formule classique:

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{100\alpha^{10}}{l.c}$$

α^{10} : rotation observée; l: longueur de la cuve (dm); c: concentration en g (pour 100 cm³ de solution).

Dépend en fait:

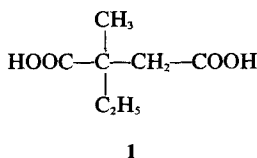
de la température,

de la longueur d'onde de la radiation utilisée pour la mesure,

de la nature du solvant,
de la concentration de la substance dans ce solvant.

Les auteurs n'omettent généralement pas de préciser la longueur d'onde et la température auxquelles une mesure de pouvoir rotatoire a été faite. Par contre, s'ils négligent rarement de préciser le solvant dans lequel le corps optiquement actif a été dissous, il est malheureusement trop fréquent de constater l'absence d'indication concernant la concentration qui a été utilisée pour effectuer la mesure et dont dépend, parfois largement, la valeur de la rotation spécifique.

Ainsi pour des molécules très polaires, il est possible d'observer une forte variation de pouvoir rotatoire dans un domaine relativement restreint de concentration. Ce phénomène est particulièrement net dans le cas de l'acide α -méthyl α -éthyl succinique 1, en solution dans le chloroforme. Comme on peut le constater sur la courbe de la Fig 1, l'énantiomère S de ce diacide est dextrogyre pour une concentration inférieure à 6.3% et lévogyre au-delà. Il se trouve donc, que dans ce solvant, la rotation spécifique de l'énantiomère pur est nulle à 589 m μ si



la concentration est égale à 6.3%. Ce phénomène, assez peu fréquent, montre bien la grande sensibilité du pouvoir rotatoire de ce di-acide à son degré d'association dans un solvant peu ionisant.

A la lumière de cet exemple, évidemment

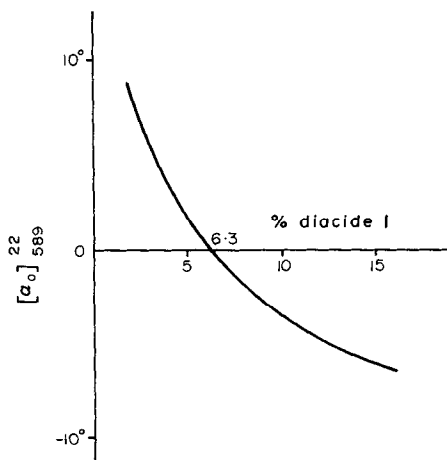


Fig 1. Variations du pouvoir rotatoire de l'acide α -méthyl α -éthylsuccinique 1 S pur en fonction de sa concentration dans le chloroforme stabilisé par 0.7% d'éthanol.

extrême, il apparaît nécessaire de préciser complètement les conditions de mesure du pouvoir rotatoire d'une substance. Ceci est particulièrement vrai dans le cas des produits issus d'une synthèse asymétrique. Le rendement optique d'une telle synthèse est en effet directement relié à la pureté optique du produit obtenu, définie elle-même par le rapport:

$$P = \frac{[\alpha]_{\lambda}^t}{[\alpha_0]_{\lambda}^t}$$

$[\alpha]_{\lambda}^t$ = rotation spécifique du produit partiellement dédoublé;

$[\alpha_0]_{\lambda}^t$ = rotation spécifique de l'énantiomère pur.

Il est donc indispensable que les deux valeurs $[\alpha]_{\lambda}^t$ et $[\alpha_0]_{\lambda}^t$ soient déterminées strictement dans les mêmes conditions. Malheureusement ce sont rarement les mêmes auteurs qui réalisent les synthèses asymétriques et qui préparent, par dédoublement le produit optiquement pur et il est quelquefois difficile d'établir une correspondance entre les différentes valeurs.

Pour relier les proportions relatives des deux énantiomères [D] et [L] à la pureté optique mesurée, il est généralement admis que cette dernière est égale à l'excès énantiomérique "e.e" défini (56) par le rapport:

$$e.e. = \frac{[D] - [L]}{[D] + [L]}$$

$$\frac{[\alpha]_{\lambda}^t}{[\alpha_0]_{\lambda}^t} = \frac{[D] - [L]}{[D] + [L]}$$

Or l'on de nous a montré en 1969⁵⁷ que l'égalité entre pureté optique et excès énantiomérique n'est pas toujours vérifiée. Autrement dit, le pouvoir rotatoire d'un produit partiellement dédoublé n'est pas obligatoirement une fonction linéaire de sa composition énantiomérique. Ce phénomène a été découvert dans le cas de l'acide α -méthyl α -éthyl succinique 1 déjà évoqué plus haut.

Pour rendre compte des différentes influences sur l'importance de ce phénomène, nous avons choisi de chiffrer l'écart à la linéarité E_l des variations du pouvoir rotatoire par le rapport:

$$E_l = \frac{[\alpha_0]_{\lambda}^t - [\alpha_E]_{\lambda}^t}{[\alpha_0]_{\lambda}^t}$$

$[\alpha_0]_{\lambda}^t$ est la rotation spécifique mesurée expérimentalement à l'aide d'un échantillon énantiomériquement pur. $[\alpha_E]_{\lambda}^t$ est la valeur de la rotation spécifique de l'énantiomère pur calculée par extrapolation à partir de la valeur $[\alpha]_{\lambda}^t$ mesurée à l'aide d'un échantillon dont la composition énantiomérique est connue en admettant la variation linéaire du pouvoir rotatoire en fonction de cette composition.

$$[\alpha_E]_{\lambda}^t = [\alpha]_{\lambda}^t \times \frac{[D] + [L]}{[D] - [L]}$$

Un exemple concret permettra de mieux saisir la signification de E_1 : la rotation spécifique de l'acide α -méthyl α -éthyl succinique 1 énantiomériquement pur en solution à 0.8% dans le chloroforme Uvasol est de $[\alpha_0]_{589}^{22} = 2.5^\circ$; la rotation spécifique d'un mélange présentant un excès énantiomérique de 50% (préparé par pesée des deux antipodes purs), est de $[\alpha]_{589}^{22} = 2.0^\circ$. On pourrait déduire de cette valeur que la rotation spécifique de l'énantiomère pur atteint $[\alpha_E]_{589}^{22} = 4.0^\circ$. Il est donc possible de chiffrer

$$E_1 = \frac{4 - 2.5}{2.5} = 60\%$$

Si l'hypothèse de la variation linéaire de la pureté optique en fonction de la composition énantiomérique est vérifiée, $[\alpha_E]_{\lambda}^t$ est constamment égal à $[\alpha_0]_{\lambda}^t$. Or ce n'est pas le cas pour l'acide α -méthyl α -éthyl succinique 1 en solution dans le chloroforme. Nous avons en effet représenté sur la Fig 2 les variations de $[\alpha_E]_{\lambda}^t$ en fonction de l'excès énantiomérique, à diverses longueurs d'onde, pour une concentration totale de 5%. Au lieu des horizontales que l'on pourrait tracer en l'absence d'écart à la linéarité, nous obtenons un faisceau de courbes qui permettent de constater l'existence d'un net écart et nous observons que celui-ci augmente si l'excès énantiomérique diminue (au moins dans l'intervalle 10–100%).

Dans le cas du diacide 1, et en utilisant pour les

mesures une concentration convenable, il est possible de donner à ce phénomène un aspect saisissant. A une concentration de 7.5%, voisine de celle pour laquelle le pouvoir rotatoire s'annule, l'énantiomère R pur du diacide 1 est dextrogyre et le composé de pureté optique 50% est lévogyre ($[\alpha]_{589}^{22} = +0.6^\circ$ et -1.5°). Si dans ce cas particulier, on voulait déterminer la configuration absolue d'un produit partiellement dédoublé, il faudrait donc indiquer non seulement que la rotation a été mesurée dans le chloroforme, à une concentration donnée, mais préciser aussi la pureté énantiomérique.

Nous avons tracé des faisceaux de courbes analogues à ceux de la Fig 2 pour diverses concentrations totales du diacide. Nous avons observé que l'importance des phénomènes dépend de cette concentration. La courbe reproduite sur la Fig 3 montre les variations de l'écart à la linéarité E_1 , défini comme précédemment en fonction de la concentration totale du diacide dans le chloroforme pour un excès énantiomérique de 50% à 589 m μ . Cette courbe présente évidemment une discontinuité lorsque la concentration atteint 6.3% car E_1 devient alors infini, $[\alpha_0]_{\lambda}^t$ étant nul. Il nous est difficile pour l'instant de rendre compte de l'allure de cette courbe, mais il apparaît que l'importance de l'écart à la linéarité dépend du degré d'association du diacide dans le chloroforme. Nous avons en effet étudié, à l'aide d'un osmomètre à tension de vapeur, les variations de la masse moléculaire moyenne en nombre (\bar{M}) de ce diacide, en solution dans CHCl₃, en fonction de la concentration. Dès que cette dernière atteint une valeur aussi faible

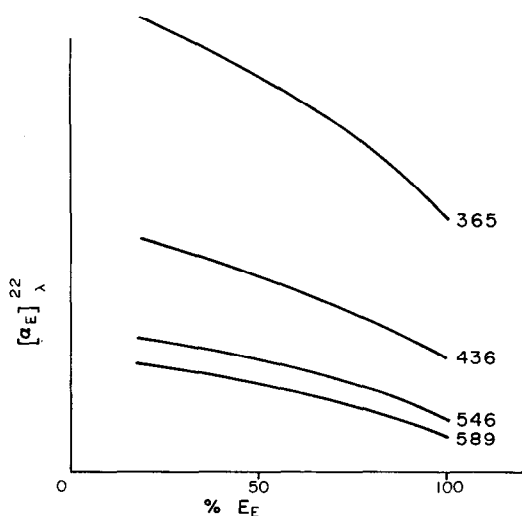


Fig 2. Variations du pouvoir rotatoire extrapolé $[\alpha_E]_{\lambda}^{22}$ du diacide 1 S en fonction de l'excès énantiomérique à diverses longueurs d'onde (solution à 5% dans le chloroforme stabilisé par 0.7% d'éthanol).

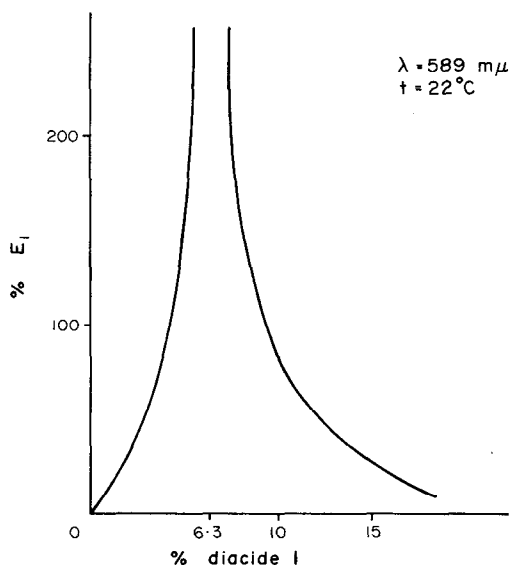
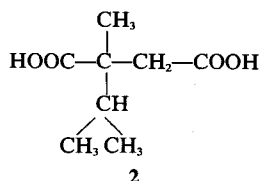


Fig 3. Influence de la concentration du diacide 1 sur l'importance de l'écart à la linéarité E_1 , des variations de son pouvoir rotatoire en solution dans le chloroforme (stabilisé par 0.7% d'éthanol).

que 0.64%, \bar{M} est égale à 2 et pour une concentration plus forte, \bar{M} augmente régulièrement, ce qui permet de supposer que le diacide donne lieu à des associations polymoléculaires analogues à celles qui ont été décrites dans le cas de l'acide oxalique.^{58,59} Toutefois il ne nous a pas été possible de mettre en évidence une différence entre les valeurs de \bar{M} mesurées pour les formes actives et racémiques à la même concentration.

2.2 Influence de la structure

Nous avons cherché à mettre ce phénomène en évidence pour bon nombre d'autres composés dans divers solvants, mais jusqu'à maintenant nous ne l'avons retrouvé d'une manière très nette que dans le cas d'un diacide de structure très voisine: l'acide α -méthyl α -isopropyl succinique **2**⁶¹ en solution dans le chloroforme.



L'existence du phénomène polarimétrique semble donc très liée à la structure de ces diacides qui favorise de fortes associations intermoléculaires.

Cependant il convient de noter que Jurczak et Zamojski⁶⁰ ont publié récemment des résultats qui indiquent que le pouvoir rotatoire de l'ester diméthylrique de l'acide malique en solution dans le méthanol n'est pas une fonction linéaire de sa composition énantiomérique. Les écarts à la linéarité observés par ces auteurs sont très faibles, mais l'existence de ce phénomène dans un solvant polaire constitue un fait intéressant qui mérite sans doute une étude plus approfondie.

Dans le cas du diacide **2**, sa faible solubilité dans CHCl_3 limite le domaine de mesure accessible. Il apparaît toutefois que les écarts à la linéarité observés pour le diacide **2** sont nettement plus élevés que ceux que nous avons mesurés pour le diacide **1** dans le même solvant et à la même concentration.

2.3 Influence du solvant

Nous n'avons pratiquement observé le phénomène décrit pour les diacides **1** et **2** que dans le chloroforme ou le chlorure de méthylène. Pour ces deux composés, il disparaît complètement si l'on utilise l'éthanol, le méthanol, la pyridine, le diglyme ou l'acétonitrile. Nous avons voulu connaître l'influence de quantités croissantes d'éthanol dans le chloroforme sur l'importance de l'écart à la linéarité E_1 . Les courbes de la Fig 4 traduisent les résultats obtenus pour les diacides **1** et **2**. Dans les deux cas, nous avons constaté que

l'écart à la linéarité est maximum lorsque la concentration d'éthanol est voisine de 1%. Pour le diacide **1**, l'écart à la linéarité disparaît totalement lorsque la concentration d'éthanol dépasse 4%. Avec le diacide **2**, il faut davantage d'éthanol, (6%) pour parvenir au même résultat. Compte tenu des observations précédentes concernant les différences de comportement des deux diacides **1** et **2**, il semble que l'effet de solvant que nous venons de décrire constitue une première indication concernant l'origine des phénomènes que nous observons. *Les écarts à la linéarité dans les variations du pouvoir rotatoire en fonction de la composition énantiomérique seraient dus aux différences de stabilité des associations diastéréoisomères des antipodes en solution.* Ces différences seraient donc, toutes choses égales par ailleurs, plus importantes dans le cas du diacide **2** que pour le diacide **1**. Nous aurons l'occasion de revenir plus loin sur ce dernier point en décrivant les résultats de nos mesures calorimétriques.

Ce phénomène de la variation non linéaire du pouvoir rotatoire en fonction de la composition énantiomérique de composés organiques simples n'a pu être observé que dans les solvants non ionisants, et il nous a paru rare. Il n'en est pas de même dans le cas des complexes organiques pour lesquels nous avons découvert le même phénomène, en *solution aqueuse*, et il paraît beaucoup plus fréquent. Voici, à titre d'exemple, une expérience caractéristique: si on mesure la rotation spécifique de l'acide (+) mandélique optiquement pur dans une solution aqueuse contenant 0.494% de molybdate d'ammonium $[(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ on trouve $[\alpha]_D^{25} = +45.6^\circ$. Si on utilise un mélange contenant 75% d'acide dextrogyre et 25% d'acide lévogyre, la rotation spécifique, dans le même milieu est de $[\alpha]_D^{25} = -19^\circ$; cette mesure conduirait à la valeur extrapolée de $[\alpha_E]_D^{25} = 38^\circ$ pour l'énantiomère pur. L'écart à la linéarité E_1 défini comme précédemment est de $E_1 = (45.6 - 38)/45.6 = 16.5\%$. Ces résultats feront l'objet d'une prochaine publication.⁶¹

2.4 Mise en évidence des associations diastéréoisomères d'antipodes par résonance magnétique nucléaire.

En 1969, Uskokovic *et al.*⁶² ont montré que le spectre RMN de la dihydroquinine racémique en solution dans le chloroforme deutéré diffère notablement de celui de la dihydroquinine dédoublée naturelle. Uskokovic ne se prononce pas sur l'origine exacte du phénomène et depuis la courte note publiée en 1969, aucun exemple nouveau n'a été décrit dans la littérature.

Il apparaît toutefois raisonnable de supposer que l'apparition de ce phénomène est liée à l'existence d'interactions diastéréoisomères des antipodes en solution. C'est pourquoi nous avons pensé pouvoir le mettre en évidence dans le cas de l'acide α -éthyl

α -méthyl succinique 1. Nous avons donc enregistré le spectre de RMN (à 100 MHz) en utilisant soit un énantiomère pur, soit le produit racémique, soit encore le mélange de pureté optique 50% (75% de D et 25% de L) en solution dans CDCl_3 . Les protons du méthylène en α de la fonction acide donnent deux doublets correspondant à un spectre AB. La non équivalence magnétique entre les deux antipodes ne se manifeste qu'au niveau du doublet à champ fort. Les valeurs des déplacements chimiques, δ_1 et δ_2 pour chaque signal du doublet, les variations $\Delta\delta_1$ et $\Delta\delta_2$ de déplacements chimiques par rapport à l'énantiomère pur et les constantes de couplage J sont regroupées dans le Tableau suivant:

Diacide 1	δ_1	$\Delta\delta_1$	δ_2	$\Delta\delta_2$	J.AB _{H_z}
Opt. pur	251.4	0	234.9	0	16.5
Pureté optique 50%	250.4 247.7	1.0 3.7	233.5 230.5	1.4 4.4	16.9 17.2
Racémique	248.9	2.5	231.9	3.0	17

On remarque que:

1. les déplacements chimiques de ces signaux RMN sont différents pour le diacide énantiomériquement pur, pour le racémique et pour chacun des énantiomères dans le mélange partiellement dédoublé.

2. les constantes de couplage que l'on peut mesurer sur les signaux à champ fort diffèrent également pour chacune des situations précédentes.

Nous avons obtenu des résultats comparables avec l'acide α -méthyl α -isopropylsuccinique 2.

Selon nous, il est possible de rendre compte des variations de déplacement chimique et des modifications de constantes de couplage que nous constatons en admettant l'existence d'une différence de stabilité entre les divers types possibles d'interactions diastéréoisomères des énantiomères en solution.

En fait, le phénomène que nous venons de décrire est analogue à celui que Pirkle⁶⁵ observa pour la première fois il y a quelques années. Cet auteur a mis en évidence l'existence possible de la non équivalence magnétique des deux antipodes d'un composé chiral dans un solvant chiral dédoublé. Nous avons nous-mêmes montré que la non équivalence magnétique des énantiomères en milieu chiral est particulièrement nette dans le cas des "sels diastéréoisomères d'amines et d'acides chiraux en solution".⁶⁴ Mikolajczyk et al.^{65,66} ont récemment montré que cette non équivalence était précisément due à la différence de stabilité des interactions diastéréoisomères entre les énantiomères de l'acide et ceux de l'amine.

Au total, il apparaît donc que la non équivalence magnétique des énantiomères provient, dans le cas des diacides 1 et 2, des différences d'interactions entre les antipodes d'un même composé et entre

deux énantiomères de deux composés différents dans le cas des travaux de Pirkle et de ceux concernant les sels diastéréoisomères.

2.5 Mesure des enthalpies de mélange des antipodes des diacides 1 et 2 en solution

Nous avons rappelé, dans la première partie, que divers auteurs avaient tenté de mettre en évidence une éventuelle chaleur de mélange des antipodes de certains composés liquides ou en solution.

Nous avons vérifié que les phénomènes polarimétriques et RMN si nets que nous avons observés étaient liés à l'existence d'une chaleur de mélange des antipodes de chacun de ces diacides 1 et 2 en solution dans le chloroforme.

A l'aide d'un microcalorimètre dont la sensibilité atteint $4 \cdot 10^{-6}$ joule nous avons mesuré l'enthalpie de mélange des solutions de diacide lévogyre et dextrogyre (0.8% dans le chloroforme).

Dans ces conditions, l'enthalpie de mélange mesurée dans le cas de l'acide α -méthyl α -éthyl succinique atteint

$$\Delta H_m(1) = -140 \pm 10 \text{ J/mole à } 25^\circ\text{C}$$

et s'élève à

$$\Delta H_m(2) = -210 \pm 20 \text{ J/mole à } 25^\circ\text{C}$$

pour l'acide α -méthyl α -isopropylsuccinique.

Ces valeurs correspondent à un dégagement de chaleur considérablement plus élevé que celui qu'Amaya¹¹ a pu observer dans le cas de solutions aqueuses d'acide tartrique (+2 J/mole) ou de thréonine (-5 J/mole).

Puisque le mélange des solutions de deux antipodes de ces diacides est exothermique, la stabilité des interactions D \sim L est supérieure à celle des interactions D \sim D (ou L \sim L). Ces résultats expérimentaux sont en contradiction avec les prévisions théoriques de divers auteurs.^{12,13}

Remarquons enfin qu'il apparaît un net parallélisme entre l'importance des écarts à la linéarité des variations du pouvoir rotatoire et de la sensibilité aux effets de solvant (cf paragraphe 2.1) d'une part, et la valeur des enthalpies de mélange que nous avons mesurées pour des solutions correspondantes des deux antipodes de chacun des diacides 1 et 2.

2.6 Sur la possibilité de modifier la composition énantiomérique d'un composé chiral partiellement dédoublé par distillation

La mise en évidence des phénomènes que nous venons de décrire et les mesures calorimétriques que nous avons effectuées nous ont conduits à reconsidérer les observations de certains auteurs concernant soit les différences de point d'ébullition entre un antipode pur et le racémique, soit la possibilité d'enrichir par distillation un mélange partiellement dédoublé.

Dès 1912, Groh⁶⁷ a cru pouvoir mettre en évidence

de très faibles différences de tension de vapeur et de chaleur de vaporisation entre les tartrates de méthyle dextrogyre et racémique. Plus récemment, McGinn⁶⁸ mesura un écart important (2.5°) entre le point d'ébullition de l'octanol-2 lévogyre et celui du même carbinol racémique. Malgré cet écart, l'auteur n'a pu réaliser d'enrichissement par distillation de l'octanol-2 partiellement dédoublé.

Au contraire, Dupont et Desalbres⁶⁹ ont prétendu avoir pu séparer par distillation le pinène racémique du pinène lévogyre, moins volatil selon eux.

Plus récemment, Nerdel et Diepers⁷⁰ ont annoncé la possibilité de modifier par distillation la pureté optique du paranitrophényl-2 butane partiellement dédoublé. D'après ces auteurs, il existerait dans ce cas un azéotrope racémique dont le point d'ébullition serait inférieur à celui des antipodes. Ce résultat nouveau n'a pas suscité l'intérêt qu'il méritait, s'il était exact. D'autant que Mauser² semblait avoir démontré que ce type de séparation était thermodynamiquement impossible.

Nous avons tenté⁷¹ de reproduire les expériences de Nerdel et Diepers. Pour cela nous avons préparé les deux antipodes purs du paranitrophényl-2 butane et nous avons repris les essais d'enrichissement par distillation fractionnée d'un mélange de pureté optique 25%. La colonne à bande tournante que nous avons utilisée est plus efficace que celle employée par Nerdel et Diepers, et malgré cela, nous avons observé l'identité du pouvoir rotatoire des diverses fractions recueillies. Au cours des distillations que nous avons effectuées, nous avons constaté l'absence de variations significatives de la température d'ébullition du mélange des deux antipodes, et cette observation rejoint d'ailleurs celle de Nerdel et Diepers. Dans ces conditions, il est curieux que ces auteurs aient pu croire à la réalité d'un enrichissement.

Nous pensons au contraire avoir apporté la preuve que cet enrichissement est illusoire en mesurant la chaleur de mélange des deux antipodes liquides du paranitrophényl-2 butane. L'enthalpie de mélange n'excède pas

$$\Delta H_m = 1.90 \pm 0.2 \text{ J/mole à } 25^\circ\text{C}$$

ce qui correspond à 0.45 cal/mole à 25°C.

Il paraît raisonnable d'admettre que ce carbure nitré, non susceptible de donner lieu à de fortes associations moléculaires en phase gazeuse suit la règle de Trouton:

$$\frac{L_p}{T} = 20 \text{ cal/mole/}^\circ\text{K}$$

L_p : chaleur de vaporisation (cal/mole) à la température T (°K).

Selon Mauser,² en l'absence d'associations en phase gazeuse, il est possible d'assimiler la différence entre la chaleur de vaporisation du liquide racémique et celle de l'énantiomère liquide à

la chaleur de mélange des deux antipodes liquides purs.

Dans ces conditions, la différence ΔT entre le point d'ébullition du liquide racémique et celui d'un énantiomère pur ne peut excéder, pour le paranitrophényl-2 butane

$$\Delta T = \frac{0.45}{20} = 2.2 \cdot 10^{-2} \text{ }^\circ\text{C.}$$

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

De la même façon, nous avons pu démontrer que les points d'ébullition de l'octanol-2 racémique ou lévogyre, ne peuvent être aussi différents que le prétendait McGinn⁶⁸. La chaleur de mélange des antipodes liquides purs que nous avons mesurée n'excède pas 3.1 ± 0.3 cal/mole. Selon le raisonnement rappelé plus haut, la différence de point d'ébullition prévisible n'atteint pas 0.15°. En fait, contrairement à McGinn, nous n'avons pu observer aucune différence significative. De leur côté, Ambrose et Sprake⁷² ont vérifié l'identité des points d'ébullition du butanol-2 racémique et dextrogyre.

D'après tous ces résultats, il ne paraît donc pas possible d'envisager de modifier par distillation la composition énantiomérique d'un mélange partiellement dédoublé.

CONCLUSION

Certains effets observés par polarimétrie, résonance magnétique nucléaire et calorimétrie ne peuvent s'expliquer que si l'on admet l'existence d'interactions diastéréoisomères d'énantiomères en solution. Ceci ne démontre nullement l'existence de "racémates en solution" souvent évoquée et recherchée par nos devanciers. Cette supposition postule en effet la possibilité pour deux antipodes de s'associer d'une manière privilégiée en "dimères" solubles. Il s'agit en réalité d'un phénomène d'association beaucoup plus général où les partenaires peuvent avoir la même configuration absolue.

Les énergies impliquées dans ces associations sont très faibles et ne peuvent être utilisées pour changer la composition optique d'un mélange par distillation.

REFERENCES

- ¹M. Delépine, *Traité de Chimie Organique de V. Grignard*, tome Vol 1, p. 967, 974. Masson, Paris (1935)
- ²H. Mauser, *Chem. Ber.* **90**, 299 (1957)
- ³L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.* **28**, 56 (1950)
- ⁴M. Berthelot et Jungfleisch, *Ibid.* **4**, 147 (1875)
- ⁵S. Takagi, R. Fujishiro et K. Amaya, *Chem. Comm.* **480** (1968)
- ⁶M. Berthelot, *Bull. Soc. Chim.* (2) **4**, 247 (1890)
- ⁷L. Ebert et H. Tschamler, *Monatsh. Chem.* **80**, 473 (1949)
- ⁸A. Ladenburg, *Dtsch. Chem. Ges.* **28**, 163 (1895)
- ⁹E. Fischer, *Ibid.* **28**, 1153 (1895)
- ¹⁰J. H. Adriani, *Z. Phys. Chem.* **33**, 453 (1900)

- ¹¹K. Amaya, *Bull. Chem. Soc. Japan* **34**, 1689 (1961)
- ¹²D. P. Craig, E. A. Power et T. Thirunamachandran, *Proc. Roy. Soc. A* **322**, 165 (1971)
- ¹³D. Chan et P. Richmond, *Chem. Phys. Lett.* **16**, 287 (1972); *Molec. Phys.* **25**, 1475 (1973)
- ¹⁴W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.* **51**, 362 (1887)
- ¹⁵L. Marchlewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **25**, 1556 (1892)
- ¹⁶C. Ranken et J. Taylor, *Proc. Roy. Soc. Edim.* **27**, 172 (1907)
- ¹⁷A. N. Campbell, *J. Chem. Soc. Trans. I*, 1111 (1929)
- ¹⁸F. D. Aguirreche, *Anales Soc. Esp. Quim.* **23**, 409 (1925)
- ¹⁹A. Ladenburg, *Liebig. Ann.* **247**, 81 (1888)
- ²⁰P. Frankland et J. McGregor, *J. Chem. Soc.* **63**, 511 (1893)
- ²¹J. Traube, *Dtsch. Chem. Ges.* **29**, 1394 (1896)
- ²²K. Beck, *Z. Physik. Chem.* **48**, 641 (1904)
- ²³W. J. Pope et S. J. Peachey, *J. Chem. Soc.* **75**, 1111 (1899)
- ²⁴F. M. Raoult, *Z. Physik. Chem.* **1**, 186 (1887)
- ²⁵W. Ostwald, *J. Prakt. Chem.* **32**, 300 (1885); *Z. Phys. Chem.* **3**, 372 (1889)
- ²⁶R. Anschütz, *Liebig. Ann.* **247**, 111 (1888)
- ²⁷G. Bruniet M. Padoa, *Atti. R. Acad. Lincei*, **11**, 212 (1902)
- ²⁸A. W. Stewart, *J. Chem. Soc.* **93**, 1059 (1908)
- ²⁹R. de Malleman, *Ann. Phys.* **2**, 1 (1924)
- ³⁰A. Weissberger et R. Sangewald, *Z. Physik. Chem.* **13**, 383 (1931)
- ³¹J. B. M. Coppock et F. R. Goss, *J. Chem. Soc.* 1789 (1939)
- ³²B. K. Singh, O. N. Perti, M. Singh et S. L. Aggarwal, *Proc. Indian Acad. Sci.* **29A**, 309 (1949)
- ³³R. J. W. LeFevre et F. Maramba, *J. Chem. Soc.* 235 (1952)
- ³⁴F. H. Muller, *Physikal.* **38**, 283 (1937)
- ³⁵R. C. Sahnay, R. Barucha et H. R. Sarna, *J. Indian Chem. Soc.* **25**, 285 (1948)
- ³⁶W. Ramsay et J. Shields, *Phil. Trans.* **184**, 647 (1893)
- ³⁷A. D. Mitchell et C. Smith, *J. Chem. Soc.* **103**, 489 (1913)
- ³⁸J. Groh, *Chem. Ber.* **45**, 1441 (1912)
- ³⁹A. E. Dunstan et F. B. Thole, *J. Chem. Soc.* **93**, 1815 (1908)
- ⁴⁰A. E. Dunstan et F. B. Thole, *Ibid.* **97**, 1249 (1910)
- ⁴¹F. B. Thole, *Ibid.* **103**, 19 (1913)
- ⁴²G. Kortüm, *Chem. Ber.* **64**, 1506 (1931)
- ⁴³M. Godchot et M. Mousseron, *Bull. Soc. Chim.* 1270 (1932)
- ⁴⁴A. W. Stewart, *J. Chem. Soc.* **91**, 1537 (1907)
- ⁴⁵A. Cotton, *Ann. Chim. Phys.* (7) **8**, 347 (1896)
- ⁴⁶A. Cotton, *C.R. Acad. Sci.* **189**, 1211 (1929)
- ⁴⁷A. Byk, *Z. Physik. Chem.* **49**, 682 (1904)
- ⁴⁸T. D. Gheorghiu, *C.R. Acad. Sci.* **189**, 1260 (1929)
- ⁴⁹T. D. Gheorghiu, *Ann. Phys.* **20**, 133 (1933)
- ⁵⁰J. H. Dunlop, D. F. Evans, R. D. Gillard et G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. (A)* 1260 (1966)
- ⁵¹E. J. Corey et J. C. Bailar, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2620 (1959)
- ⁵²J. H. Dunlop et R. D. Gillard, *Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry* (Edited by H. J. Emelius et A. G. Sharpe) Vol 9, p. 185. Academic Press, N.Y. (1966)
- ⁵³J. B. Biot, *Mem. Acad. Sci.* **15**, 93 (1838)
- ⁵⁴T. M. Lowry, *Optical Rotatory Power*. Longmans Green, London (1935)
- ⁵⁵W. Heller, *Optical Rotation, in Physical Methods of Chemistry* (Edited by A. Weissberger et B. W. Rossiter) Wiley, N.Y. (1972)
- ⁵⁶J. D. Morrison et H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*. Prentice Hall, N.Y. (1971)
- ⁵⁷A. Horeau, *Tetrahedron Letters* 3121 (1969)
- ⁵⁸E. G. Cox, M. W. Dougill et G. A. Jeffrey, *J. Chem. Soc.* 4854 (1952)
- ⁵⁹R. S. Bradley et S. Cotson, *Ibid.* 1684 (1953)
- ⁶⁰J. Jurczak et A. Zamojski, *Tetrahedron* **28**, 1505 (1972)
- ⁶¹J. P. Guetté, D. Boucherot et A. Horeau, résultats non publiés
- ⁶²T. Williams, R. G. Pitcher, P. Bommer, G. Gutzwiller et M. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 1872 (1969)
- ⁶³W. H. Pirkle, *Ibid.* **88**, 1837 (1966)
- ⁶⁴J. P. Guetté, L. Lacombe et A. Horeau, *C.R. Acad. Sci.* **C267**, 166 (1968)
- ⁶⁵M. Mikolajczyk, A. Ejchart et J. Jurczak, *Bull. Acad. Pol. Sci.*, **19**, 721 (1971)
- ⁶⁶A. Ejchart et J. Jurczak, *Ibid.* **19**, 725 (1971)
- ⁶⁷J. Groh, *Chem. Ber.* **45**, 1441 (1912)
- ⁶⁸C. J. McGinn, *J. Phys. Chem.* **65**, 1896 (1961)
- ⁶⁹G. Dupont et L. Desalbres, *C.R. Acad. Sci.* **176**, 1881 (1923)
- ⁷⁰F. Nerdel et W. Diepers, *Tetrahedron Letters* 783 (1962)
- ⁷¹J. P. Guetté, D. Boucherot et A. Horeau, *Ibid.* 465 (1973)
- ⁷²D. Ambrose et C. H. Sprake, *J. Chem. Soc. A*, 1262 (1971)