

ETUDE DES MELANGES D'ANTIPODES OPTIQUES—XII†

MESURE DE LA STABILITE DES RACEMIQUES VRAIS

M. LECLERCQ, A. COLLET et J. JACQUES

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

(Received in France 9 July 1975; Received in the UK for publication 4 November 1975)

Résumé—La stabilité des racémiques vrais est définie par la variation d'énergie libre ΔG° de la "réaction" D-solide + L-solide \rightarrow DL-solide. ΔG° , variant de 0 à -2 kcal mol⁻¹ environ, est approximativement proportionnelle à la différence des températures de fusion du racémique et des antipodes, $T_R^\circ - T_A^\circ$. Dans la plupart des cas étudiés, la formation des racémiques vrais est exothermique. L'étude de la variation de ΔG° avec la température permet d'expliquer l'apparition de transitions cristallines entre racémique vrai et conglomerat. Un petit nombre de racémates peuvent présenter de telles transitions, en particulier quand leurs enthalpies et entropies de formation, ΔH° et ΔS° , sont toutes deux positives.

Abstract—The stability of true racemates is defined by the free energy change ΔG° of the process D-crystal + L-crystal \rightarrow DL-crystal. ΔG° , varying in the range 0 to -2 kcal mol⁻¹, is roughly proportional to the difference in melting points between racemate and antipodes, $T_R^\circ - T_A^\circ$. In most of the examples studied, the formation of racemates is exothermic. The study of the variation of ΔG° with temperature explains the occurrence of crystalline transitions between racemate and conglomerate. Few racemates can give rise to such transitions, particularly when their enthalpies and entropies of formation, ΔH° and ΔS° , are both positive.

Considérons un ensemble de molécules droites et gauches et plaçons les dans les conditions où elles vont s'organiser en cristaux. Ou bien les molécules de *chiralité opposée* vont trouver une disposition favorable dans un système cristallin déterminé et former un racémate, ou bien ce sont les molécules de *même chiralité* qui préféreront cristalliser dans la même maille (conglomérat).

Les conglomérats sont en petit nombre (environ deux cents) parmi lesquels quelques acides-aminés ou leurs dérivés immédiats. Les racémates constituent, eux, l'immense majorité des mélanges équimoléculaires d'enantiomères.

Des travaux qui datent du siècle dernier et qu'on doit surtout à van't Hoff et à ses collaborateurs¹ ont montré qu'une transformation de certains conglomérats en racémates (et inversement) était possible et dépendait en particulier de la température à laquelle on effectue la cristallisation.

Ces études, souvent effectuées avant que Roozeboom ait défini, à l'aide de la règle des phases, les diverses variétés de racémiques,² ont porté, le plus souvent, sur des cas compliqués par l'existence de formes cristallines pouvant présenter des degrés de solvatation très variables; elles ont contribué à laisser parfois supposer que tous les racémiques cristallisés pouvaient, dans des conditions physiques appropriées, se présenter à volonté sous forme de conglomérat ou de racémate.

Or, parmi les hypothèses avancées pour expliquer l'apparition du pouvoir rotatoire dans la Nature,³ celle qui admet le dédoublement spontané des cristaux de certains racémiques n'est pas la plus déraisonnable. Sans faire intervenir d'agents physiques capables d'orienter une synthèse stéréosélective de la matière organique originelle, elle suppose la séparation par cristallisation d'un seul

énantiomère à partir d'une solution inactive. Un tel déséquilibre, purement accidentel, peut être rendu définitivement irréversible, par exemple par suite de l'écoulement des eaux mères hors de portée des cristaux déposés ou par la transformation chimique de l'enantiomère resté en solution, grâce à l'intervention d'une quantité limitée d'un réactif approprié. Il est évidemment important de savoir, dans le cadre de cette hypothèse, si la fréquence des dédoublements spontanés peut dépendre des conditions de température et de pression.

Aujourd'hui le dédoublement par entraînement, c'est-à-dire par cristallisation *hors de l'équilibre* entre solvant et cristaux d'enantiomères, peut apporter la solution la plus économique à certains problèmes de séparation posés à l'échelle industrielle. Cette possibilité est également sous la dépendance directe de la stabilité du racémique vrai à la température où on opère: un dédoublement par entraînement ne paraît pas être possible dans les conditions où existe un racémate, même beaucoup plus soluble que les antipodes qui le constituent.

On admettra qu'un essai de définition de la stabilité des racémates cristallisés se justifie par la lumière qu'il pourrait apporter sur ces problèmes.

Définitions

La notion de stabilité des racémates et l'analyse des facteurs qui la déterminent a été déjà plusieurs fois discutée. Pettersson a donné une excellente revue⁴ de ce qui a été publié sur le sujet et proposé, en particulier, de définir la stabilité d'un racémique vrai à partir des diagrammes de phase des mélanges d'enantiomères, ce qui peut se faire en se référant à des critères variés.

Le premier tient compte de l'étendue du domaine d'existence du racémate que limite la composition de l'eutectique entre le racémique vrai et chacun des antipodes. Ce domaine est représenté, dans la Fig. 1a par la longueur E(+)E(-). Plus l'eutectique a une

†Mémoire XI, B. Chion, J. Lajzerowicz, A. Collet et J. Jacques, *Acta Cryst.*, sous presse.

‡Groupe de recherche du CNRS associé au Collège de France.

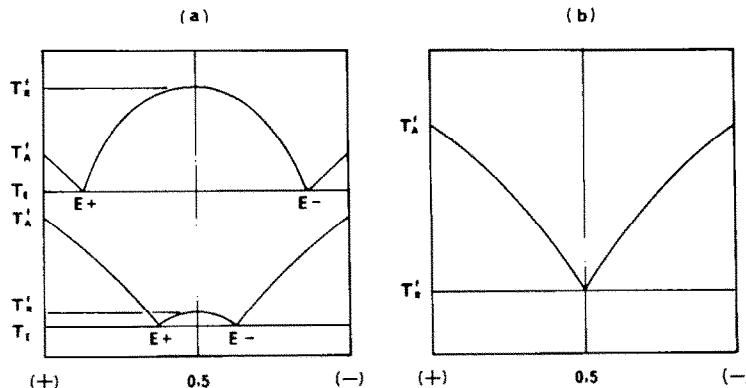


Fig. 1. Diagramme de phase de mélanges d'enantiomères (a) Dans le cas où existe un racémique vrai: le point de fusion du racémique peut être supérieur ou inférieur à celui des antipodes. (b) Dans le cas d'un congolérat; le point de fusion du racémique est alors toujours inférieur à celui des énantiomères.

composition qui se rapproche de 0,5 en fractions molaires, plus le racémate est instable. À la limite quand le racémate n'existe plus, l'eutectique correspond au congolérat (Fig. 1b).

D'autres indications peuvent se déduire de la différence entre les points de fusion du racémique vrai et de l'eutectique ($T_R' - T_E'$) ou entre ceux du racémique vrai et des antipodes ($T_R' - T_A'$). Ces renseignements vont généralement dans le même sens que les premiers, mais en fait il n'y a pas toujours de relation directe entre ces deux critères.

Finalement, Petterson a trouvé plus satisfaisant de considérer la hauteur maximum racémique, c'est-à-dire $T_R' - T_F$, comparativement à la différence des points de fusion entre antipodes et eutectiques $T_A' - T_E'$:

$$i = \frac{T_R' - T_E'}{T_A' - T_E'}$$

Un rapport i inférieur à 0,5 indiquerait une faible tendance à former un racémate, une valeur de 0,5 à 1,5 une tendance modérée, et une forte si i est supérieur à 1,5. De telles valeurs correspondent ordinairement à un domaine d'existence des racémiques représentant moins de 50%, de 50 à 75% ou de plus de 75% du diagramme. Ces indications ont un caractère évidemment arbitraire, bien qu'elles ne soient pas dépourvues de commodité.

En fait, la stabilité d'un racémique ne peut être, en toute rigueur, définie que par la variation d'énergie libre ΔG° qui correspond à la "réaction" entre les espèces cristallisées droite et gauche pour donner naissance au racémique cristallisé: D-solide + L-solide \rightarrow DL-solide. cette énergie libre de formation peut s'exprimer en fonction des variations d'enthalpie et d'entropie qui accompagnent la réaction précédente. $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$. D'où l'intérêt de déduire ces grandeurs des données thermodynamiques accessibles par calorimétrie,

c'est-à-dire les enthalpies, entropies et températures de fusion, et les capacités calorifiques des différentes espèces en présence.

Les symboles que nous utiliserons dans la suite de ce texte seront les suivants: T =températures en °K; T' , T'' =températures de fusion et d'ébullition d'un corps pur; ΔH° , $\Delta H''$, $\Delta H'''$ =enthalpies de fusion, vaporisation et sublimation; ΔS° , $\Delta S''$ =entropies de fusion et de sublimation; C° , C'' , C''' =capacités calorifiques du solide, du liquide et de la vapeur (à pression constante); ΔH° , ΔS° , ΔG° =enthalpie, entropie et énergie libre de formation d'un racémate à partir des énantiomères cristallisés. Les indices A et R caractériseront les données correspondant respectivement aux antipodes et au racémate.

Le mélange équimoléculaire de deux énantiomères peut être considéré comme un système parfait, c'est-à-dire qu'à l'état gazeux et liquide l'enthalpie de mélange est nulle[†] et l'entropie de mélange égale à $R \ln 2$.

Enthalpie de formation ΔH°

L'enthalpie de formation du racémate à partir des énantiomères cristallisés, ΔH° , correspond à la différence des enthalpies de sublimation des espèces active et racémique solides. L'enthalpie de sublimation d'un réseau cristallin à une température T est donnée par l'expression (1):

$$\Delta H_T^\circ = \Delta H_R' + \Delta H_R'' + \int_{T'}^T C_R' dT + \int_{T'}^T C_R'' dT + \int_{T'}^T C_R''' dT. \quad (1)$$

Comme aux états liquide et gazeux, les propriétés thermodynamiques des énantiomères et de leurs mélanges sont indiscernables, en appliquant l'équation (1) au racémique et à l'antipode, l'enthalpie de formation cherchée peut s'écrire:

$$\Delta H_T^\circ = (\Delta H_A')_T - (\Delta H_R')_T = \Delta H_A' - \Delta H_R' + \int_T^{T_A'} C_A' dT - \int_T^{T_R'} C_R' dT + \int_{T_A'}^{T_R'} C' dT. \quad (2)$$

Cette expression devient, lorsque $T_A' < T_R'$

$$\Delta H_T^\circ = \Delta H_A' - \Delta H_R' + \int_{T_A'}^{T_R'} (C' - C_R') dT + \int_T^{T_A'} (C_A' - C_R') dT \quad (3a)$$

[†]Par exemple l'amide hydratropique est un racémique vrai fondant environ à 1,5° plus haut que l'eutectique et 7° en-dessous des antipodes, ce qui pourrait indiquer une faible tendance à former un racémique. Mais par ailleurs la branche racémique occupe presque la moitié du diagramme, ce qui traduirait une relative stabilité du racémate.

Il s'agit là d'une approximation justifiée dans les limites de précision de nos données expérimentales, si l'on considère que les mesures les plus récentes¹⁻⁷ ont montré que l'enthalpie de mélange d'énoniromères liquides atteint rarement quelques dizaines de calories par mole.

et lorsque $T_R^f < T_A^f$

$$\Delta H_T^\phi = \Delta H_A^f - \Delta H_R^f + \int_{T_A^f}^{T_R^f} (C^l - C_A^l) dT + \int_T^{T_R^f} (C_A^l - C_R^l) dT. \quad (3b)$$

Il n'existe pas, à notre connaissance, de données sur les chaleurs spécifiques des antipodes et des racémiques. Nos mesures, (Figs. 2 et 3 et Partie Expérimentale) montrent qu'à l'état solide, C_A^s et C_R^s diffèrent significativement, tandis qu'aucun écart n'est observé entre les liquides (à $\pm 0.5\%$ près).

Pour simplifier les calculs, nous choisirons, arbitrairement, de calculer ΔH_T^ϕ (ainsi que ΔS^ϕ et ΔG^ϕ) à la température de fusion de l'espèce (racémique ou antipode) fondant le plus bas, température maximum à laquelle peut s'effectuer la "réaction" D-solide + L-solide \rightarrow DL-solide.

En remarquant que $C^l - C_{A(\text{ou } R)}^l$ est pratiquement constante entre T_A^f et T_R^f , les équations (3a) et (3b)

deviennent finalement

$$\Delta H_{T_A^f}^\phi = \Delta H_A^f - \Delta H_R^f + (C^l - C_R^l)(T_R^f - T_A^f) \quad (4a)$$

$$\Delta H_{T_R^f}^\phi = \Delta H_A^f - \Delta H_R^f + (C^l - C_A^l)(T_R^f - T_A^f). \quad (4b)$$

Le Tableau 1 regroupe les enthalpies de formations de quelques substances, calculées avec les équations (4a) ou (4b).

Dans la plupart des cas, la valeur trouvée est négative, indiquant que la formation du racémate à partir des énantiomères solides est exothermique.

Une valeur positive (réaction endothermique) semble beaucoup plus rare.

Entropie de formation ΔS^ϕ

L'entropie de formation à la température T , ΔS_T^ϕ , est donnée par la différence des entropies de sublimation des espèces active et racémique, à laquelle s'ajoute l'entropie de mélange $R \ln 2$:

$$\Delta S_T^\phi = (\Delta S_A^l)_T - (\Delta S_R^l)_T + R \ln 2.$$

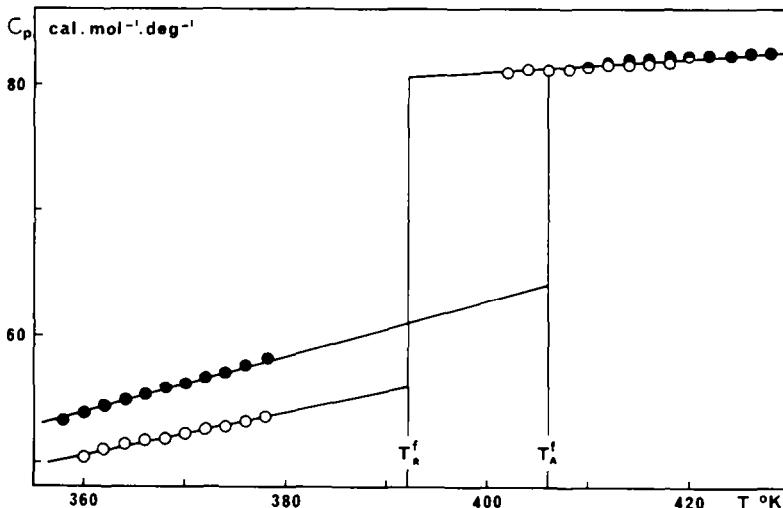


Fig. 2. Chaleurs spécifiques de l'acide mandélique solide et liquide entre 360 et 420°K. Ronds blancs pour le racémique, noirs pour l'antipode.

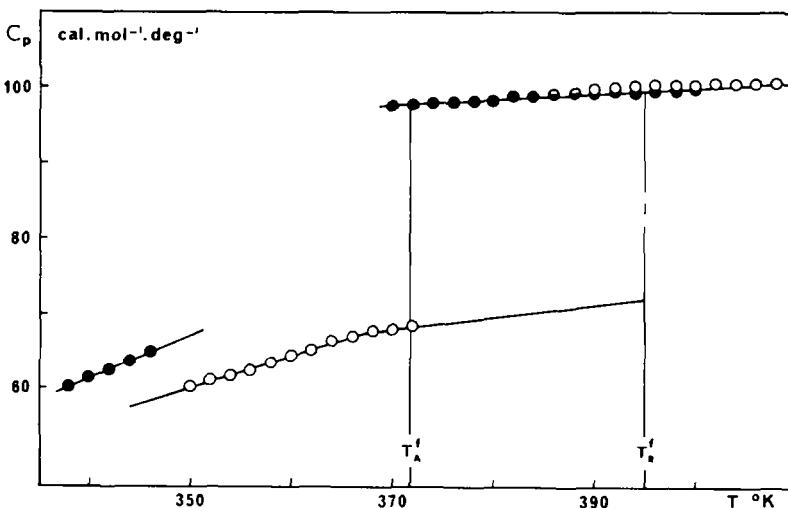


Fig. 3. Chaleurs spécifiques de l'acide érythro phénylglycérique solide et liquide entre 340 et 400°K. Ronds blancs pour le racémique, noirs pour l'antipode.

Table 1. Enthalpies et entropies de formation de racémiques vrais, calculées à la température de fusion de l'espèce (racémique ou active) fondant le plus bas†

	$C^l - C_A$ (ou R) §	$\Delta H_{T_{R(\text{actif})}}^{\circ}$	$\Delta S_{T_{R(\text{actif})}}^{\circ}$
Acide mandélique	20	-0.3	-0.2
Acide p-fluorophénylhydracrylique	25	+0.3	+1.3
Acide érythrothénylglycérique	28	-1.2	-0.8
Acide α -(naphtyl-1)propionique	20	-2.3	-1.7
Acide m-fluoromandélique	25	-0.7	-1.4

†Chaleurs spécifiques en cal mol⁻¹ deg⁻¹, ΔH° en kcal/mole⁻¹, ΔS° en cal mol⁻¹ deg⁻¹.

‡Voir les calculs d'erreur en annexe.

§Valeur moyenne entre T_A' et T_R' .

Un raisonnement identique au précédent donne lorsque $T_A' < T_R'$

$$\Delta S_{T_A'}^{\circ} = \Delta S_A' - \Delta S_R' + R \ln 2 + (C^l - C_R') \ln \frac{T_R'}{T_A'} \quad (5a)$$

et lorsque $T_R' < T_A'$

$$\Delta S_{T_R'}^{\circ} = \Delta S_A' - \Delta S_R' + R \ln 2 + (C^l - C_A') \ln \frac{T_A'}{T_R'}. \quad (5b)$$

Quelques exemples d'entropies de formation sont indiqués dans le Tableau 1.

Une bonne vérification de la cohérence de ce qui précède consiste à déduire, dans le cas des conglomérats, l'entropie de mélange des liquides énantiomères des seules mesures des chaleurs et des températures de fusion. En effet, dans ce cas, $\Delta H_{T_A'}^{\circ}$ et $\Delta S_{T_A'}^{\circ}$ étant nulles, la combinaison des équations (4b) et (5b) donne

$$-R \ln 2 = \frac{\Delta H_A'}{T_A'} - \frac{\Delta H_R'}{T_R'} - \frac{\Delta H_A' - \Delta H_R'}{T_A' - T_R'} \ln \frac{T_A'}{T_R'} \quad (6)$$

On peut constater que toutes les valeurs trouvées (voir Tableau 2) ne s'écartent de celle qu'on attend ($R \ln 2 = 1.38$ cal mol⁻¹ degré⁻¹) que dans la limite des erreurs expérimentales prévisibles. Nous avons aussi vérifié que lorsque nos mesures ne permettaient pas d'aboutir à une valeur correcte de l'entropie de mélange, on pouvait suspecter l'existence d'un polymorphisme que nous avons pu ultérieurement confirmer.

Ces observations, qui s'ajoutent au fait que $C_A' = C_R'$, autorisent donc bien à considérer les mélanges

d'énantiomères liquides et gazeux comme des systèmes parfaits.

Energie libre de formation ΔG° : stabilité des racémiques vrais

L'énergie libre de formation ΔG° peut être déduite des enthalpies et entropies de formation précédemment définies. Lorsque $T_A' < T_R'$, l'énergie libre de formation à T_A' est obtenue à partir des éqns (4a) et (5a).

$$\begin{aligned} \Delta G_{T_A'}^{\circ} = & \Delta H_{T_A'}^{\circ} \left(\frac{T_A'}{T_R'} - 1 \right) - T_A' R \ln 2 + (C^l - C_R') \\ & \times \left[T_R' - T_A' - T_A' \ln \frac{T_R'}{T_A'} \right] \end{aligned} \quad (7a)$$

et pour $T_R' < T_A'$, à partir de (4b) et (5b)

$$\begin{aligned} \Delta G_{T_R'}^{\circ} = & \Delta H_{T_R'}^{\circ} \left(1 - \frac{T_R'}{T_A'} \right) - T_R' R \ln 2 + (C^l - C_A') \\ & \times \left[T_A' - T_R' - T_R' \ln \frac{T_A'}{T_R'} \right]. \end{aligned} \quad (7b)$$

A partir des mesures de capacités calorifiques et des données du Tableau 3, on obtient, par exemple, pour l'acide mandélique (éqn (7b)):

$$\Delta G_{T_R'}^{\circ} = 0.21 - 0.54 - 0.005 = -0.33 \text{ kcal/mole};$$

pour l'acide p-fluorophénylhydracrylique (éqn (7b)).

$$\Delta G_{T_R'}^{\circ} = 0.37 - 0.50 - 0.01 = -0.14 \text{ kcal/mole};$$

Tableau 2. Températures et enthalpies de fusion de corps actifs et racémiques sous forme de conglomérats. Entropie de mélange des énantiomères liquides†

		T_A'	$\Delta H_A'$	T_R'	$\Delta H_R'$	"R ln 2" éqn (6)
C_6H_5ClO ,	Acide o-chloromandélique	392.5	5.9	358.5	4.8	1.29
C_6H_5BrO ,	Acide p-bromophénylhydracrylique	398	8.5	371	6.9	1.40
C_6H_5ClO ,	Acide p-chlorophénylhydracrylique	385	7.1	357	6.7	1.40
$C_6H_5FO_3$,	Acide m-fluorophénylhydracrylique	311	5.8	290	4.9	1.24
$C_6H_5O_2$,	Acide phénylhydracrylique	391	7.8	366	7.1	1.30
$C_{11}H_{14}O_3$,	Acide β -phényl β -hydroxy pivalique	431	9.5	407	8.9	1.26
$C_{12}H_8Cl_2$,	Dichloro-1,2-acénaphthène	375	5.1	339	4.9	1.41
$C_{11}H_8NO_2$,	Naphtoxy-2 propionamide	475	9.1	445	9.0	1.28
$C_{14}H_{14}O_2$,	Hydrobenzoïne	419.5	8.0	394	7.2	1.17
$C_{16}H_{16}O_2$,	α -méthyl méthoxy-4-désoxybenzoïne	353	6.3	326	5.2	1.35
$C_{17}H_{16}FSi$,	Méthylphénylnaphthylfluorosilane	340.5	5.6	312	5.4	1.47
$C_{18}H_{22}O_2$,	Anisylidène-camphre	399.5	7.2	371.5	6.3	1.27

†Températures en °K; enthalpies en kcal mol⁻¹; entropies en cal mol⁻¹ deg⁻¹.

Tableau 3. Enthalpies, entropies et températures de fusion des corps actifs et des racémiques vrais correspondants.
Energie libre de formation des racémiques vrais†

		T_R^f	ΔH_R^f	ΔS_R^f	T_A^f	ΔH_A^f	ΔS_A^f	ΔG^\ddagger
$C_6H_6O_3$	acide malique	402	6.6	16.4	376	5.5	14.6	-0.95
$C_7H_{12}O_4S_2$	acide méthylène bis-thiopropionique	429	9.4	21.9	355	5.0	14.1	-2.1
$C_8H_9ClO_3$	acide p-chloro mandélique	394	6.5	16.5	394	5.5	14.0	-0.5
$C_8H_9FO_3$	acide o-fluoro mandélique	390	7.2	18.5	363	5.0	13.8	-1.0
$C_8H_9FO_3$	acide m-fluoro mandélique	370	5.9	15.9	394	5.8	14.7	-0.15
$C_8H_9FO_3$	acide p-fluoro mandélique	403	7.0	17.4	426	7.3	17.1	-0.2
$C_8H_9O_3$	acide mandélique	392	6	15.6	406	6.3	15.5	-0.3
$C_9H_9BrO_3$	acide (m-bromophényle)-3 hydracrylique	349	6.4	18.3	350	5.7	16.3	-0.5
$C_9H_9BrO_3$	acide (p-bromophénole)-2 propionique	385	7.6	19.7	380	6.6	17.4	-0.6
$C_9H_9ClO_3$	acide (m-chlorophényle)-3 hydracrylique	340	5.7	16.8	368	6.7	18.2	0
$C_9H_9ClO_3$	acide (o-chlorophénole)-2 propionique	388	7.7	19.8	369	6.4	17.3	-0.9
$C_9H_9ClO_3$	acide (m-chlorophénole)-2 propionique	386	7.9	20.5	367.5	7.1	19.3	-0.9
$C_9H_9FO_3$	acide (o-fluorophényle)-3 hydracrylique	342	6.5	19.0	348	5.4	15.5	-0.4
$C_9H_9FO_3$	acide (p-fluorophényle)-3 hydracrylique	362	6.6	18.2	381	7.4	19.7	-0.1
$C_9H_9NO_3$	acide (p-nitrophénole)-2 propionique	411.5	7.7	18.7	362	5.0	13.8	-1.4
$C_9H_{10}O_3$	acide phénole-2 propionique	388	7.9	20.4	359	5.4	15.0	-1.1
$C_{10}H_{10}O_4$	acide érythro phénylglycérique	395	7.5	19.0	371.5	5.6	15.0	-0.95
$C_{10}H_{11}ClO_3$	acide (chloro-2 méthyl-3 phénole)-2 propionique	391.5	7.3	18.6	359.5	5.3	14.7	-1.1
$C_{10}H_{12}O_3$	acide hydroxy-3 phényle-3 butyrique	330	4.7	14.2	357	5.4	15.1	0
$C_{10}H_{14}O_4$	diacétyl tartrate de méthyle	357.5	6.6	18.5	377.5	6.5	17.2	-0.1
$C_{11}H_{14}O_3$	acide hydroxy-3 phényle-3 valérique	394	8.4	21.3	379	7.4	19.5	-0.8
$C_{12}H_8Br_2$	dibromo-1,2 acénaphthène	397	6.0	15.1	416	6.3	15.1	-0.3
$C_{13}H_{12}N_2O_4$	(naphthoxy-2 nitro-1)-2 propionamide	431	7.0	16.2	461.5	7.3	15.8	-0.1
$C_{14}H_{12}O_2$	acide (naphthyl-1)-2 propionique	422.5	7.3	17.3	342	3.4	9.9	-1
$C_{16}H_{10}Cl_2$	dichloro-1,5 dihydro-9,10 éthano-9,10 anthracène	424	6.6	15.6	353.5	3.0	8.5	-1.6
$C_{17}H_{20}N_2S$	NN-bis α -phénylethylthiouurée	410.5	7.9	18.0	471.5	8.6	18.1	0
$C_{17}H_{20}O$	benzylidène-camphre	350.5	5.5	15.5	371	5.6	15.2	-0.2
$C_{18}H_{16}Cl_2O_2$	dichloro-1,5 di(hydroxyméthyl)-11,12 dihydro-9,10 éthano-9,10 anthracène <i>trans</i> (exo)	519.5	12.8	25.1	527	12.8	24.3	-0.5
$C_{18}H_{16}Cl_2O_2$	dichloro-1,5 di(hydroxyméthyl)-11,12 dihydro-9,10 éthano-9,10 anthracène <i>trans</i> (endo)	441	7.9	17.9	435	4.7	10.8	-0.7
$C_{18}H_{16}I_2$	di(iodo-méthyl)-11,12 dihydro-9,10 éthano-9,10 anthracène	468.5	8.0	17.1	491	8.4	17.1	-0.3
$C_{18}H_{16}O_2$	di(hydroxyméthyl)-11,12 dihydro-9,10 éthano-9,10 anthracène	474.5	9.85	20.7	405.5	5.7	14.1	-2.0
$C_{20}H_{16}Cl_2O_4$	dichloro-1,5 dihydro-9,10 éthano-9,10 dicarbométhoxy-11,12 anthracène (exo)	465	8.8	18.9	424	5.55	13.0	-1.4
$C_{20}H_{16}Cl_2O_4$	dichloro-1,5 dihydro-9,10 éthano-9,10 dicarbométhoxy-11,12 anthracène (endo)	436	6.3	14.4	427	5.9	13.8	-0.7
$C_{20}H_{16}O_4$	dihydro-9,10 éthano-9,10 dicarbométhoxy-11,12 anthracène	380	5.6	14.7	363	4.0	11.0	-0.8
$C_{20}H_{18}O_5$	dibenzoyl tartrate de méthyle	422.5	11.7	27.7	409	11.0	26.9	-0.9
$C_{22}H_{22}O_4$	diméthyl-9,10 dihydro-9,10 éthano-9,10 dicarbométhoxy-11,12 anthracène <i>trans</i>	465	9.8	21.1	393	4.5	11.3	-2.1
$C_{22}H_{22}O_2$	acide triphényle-2,3,3 valérianique	480	8.9	18.5	441.5	6.4	14.5	-1.3

†Enthalpies en kcal mol⁻¹, entropies en cal mol deg⁻¹, températures en °K.

‡Energie libre de formation des racémates calculée à la température de fusion de l'espèce, racémique ou antipode, fondant le plus bas; voir le calcul d'erreur en annexe.

et pour l'acide α -(naphtyl-1) propionique (éqn (7a))

$$\Delta G_{T_A^f}^\ddagger = -1.39 - 0.47 + 0.16 = -1.70 \text{ kcal/mole}$$

En fait, la contribution du terme faisant intervenir les chaleurs spécifiques dans les éqn (7) est toujours faible, voire négligeable. Même dans le dernier exemple cité où $T_R^f - T_A^f$ atteint la valeur exceptionnellement grande de 80°, ce dernier terme ne représente que 10% du ΔG^\ddagger .

Nous avons finalement rassemblé dans le Tableau 3 les valeurs de $\Delta G_{T_A^f}^\ddagger$ ou $\Delta G_{T_R^f}^\ddagger$ des racémates étudiés (en

négligeant la correction tenant compte des capacités calorifiques). Nous avons reporté Fig. 4 ces valeurs en fonction de la différence $T_R^f - T_A^f$.

Il apparaît alors que la stabilité d'un racémate est approximativement proportionnelle à la différence des températures de fusion du racémique et des antipodes qui le constituent. On voit que la définition de la stabilité des racémates en termes d'énergie libre rejoue et justifie ce qui avait été proposé sur des bases uniquement intuitives, comme, en particulier, la différence $T_R^f - T_A^f$.

Cette apparente linéarité s'explique, en fait, facilement; l'examen du Tableau 3 montre en effet que les entropies de fusion des composés étudiés sont proches d'une valeur

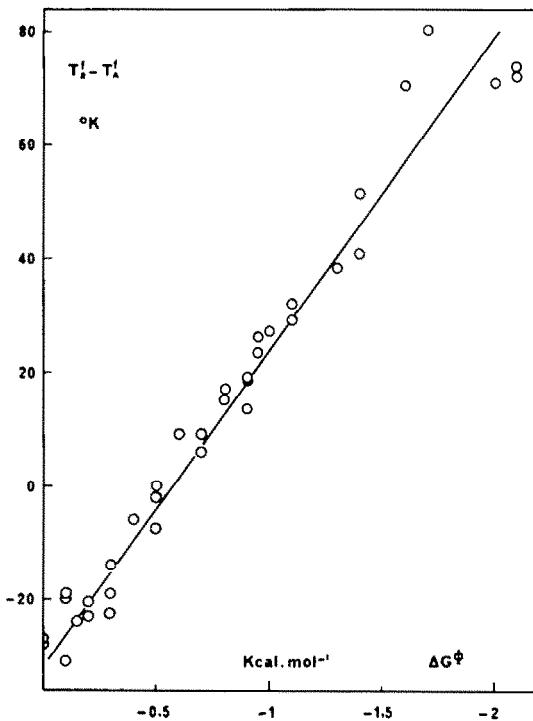


Fig. 4. Variation de l'énergie libre de formation des racémates à partir des énantiomères cristallisés (calculée à la température de fusion de l'espèce fondant le plus bas) en fonction de la différence des points de fusion entre racémat et énantiomère.

moyenne de $\Delta S_m^\circ = 17 \text{ u.e.}^\dagger$. Comme par ailleurs la température de fusion des corps examinés n'est pas très différente de $T_m = 400^\circ\text{K}$, on peut écrire à partir des éqns (7) la relation approchée

$$\Delta G^\circ \sim \Delta S_m^\circ (T_f - T_a) - T_m R \ln 2. \quad (8)$$

Transitions cristallines racémiques vrais \rightleftharpoons conglomérats

L'énergie libre de formation d'un racémat est fonction de la température (le domaine de stabilité du racémat correspondant aux valeurs négatives de ΔG°). Dans le cas où $T_f < T_a$, par exemple, on montre sans difficulté que l'expression de ΔG° est la suivante:

$$\begin{aligned} \Delta G^\circ = & \Delta H_{T_f}^\circ - T \Delta S_{T_f}^\circ + \int_T^{T_f} (C_A^\circ - C_R^\circ) dT \\ & - T \times \int_T^{T_f} (C_A^\circ - C_R^\circ) \frac{dT}{T}. \end{aligned} \quad (9)^\ddagger$$

Pour savoir comment varie ΔG° , et en particulier, pour rechercher d'éventuelles transitions racémat \rightleftharpoons conglomérat ($\Delta G^\circ = 0$), il importe donc de connaître la fonction $(C_A^\circ - C_R^\circ)_T$, dont l'accès est

^dCette "constante" est à rapprocher de celle que Walden⁸ a calculée à partir d'un certain nombre de composés achiraux. On rappellera que la "constante de Walden", qui n'est pas valable pour les composés globulaires ou à longue chaîne correspond, pour la fusion, à ce qu'exprime la règle de Trouton pour la vaporisation et selon laquelle l'entropie de vaporisation est une constante (~21 u.e.).

[†]Lorsque $T_a < T_f$, il suffit de substituer dans (9) T_f par T_a pour obtenir l'expression correspondante de ΔG° .

expérimentalement difficile. Nos mesures, effectuées sur un petit nombre de cas, indiquent que la différence des chaleurs spécifiques des solides, $C_A^\circ - C_R^\circ$, peut atteindre 5 à 10 cal mol⁻¹ deg⁻¹ aux températures voisines de la fusion, et qu'elle décroît de manière sensiblement linéaire lorsque la température baisse (au moins dans l'intervalle d'environ 40° étudié). En supposant que cette différence tend vers 0 à basse température, nous admettrons, en première approximation, que $C_A^\circ - C_R^\circ = \alpha T$. L'expression (9) devient alors:

$$\Delta G^\circ = \Delta H_{T_f}^\circ - T \Delta S_{T_f}^\circ + \frac{\alpha}{2} (T_f - T)^2. \quad (10)$$

A titre indicatif, nous avons porté Fig. 5 l'allure (parabolique) de cette fonction selon les signes de $\Delta S_{T_f}^\circ$ et de $C_A^\circ - C_R^\circ$. Il suffirait alors, pour déterminer dans quels cas une transition racémat \rightleftharpoons conglomérat existe, de rechercher les conditions pour que ces courbes puissent couper la droite horizontale $\Delta G^\circ = 0$; nous laissons au lecteur le soin d'examiner en détail les différentes situations théoriquement possibles.

Dans la pratique, en fonction de données expérimentales réelles, on doit tenir compte à la fois de l'imprécision sur $\Delta H_{T_f}^\circ$ et $\Delta S_{T_f}^\circ$ (voir annexe), et de l'approximation faite sur $(C_A^\circ - C_R^\circ)_T$. Il est évident que l'importance de ce dernier facteur est d'autant plus grande que l'on s'éloigne de T_f : il en résulte que la partie des courbes (Fig. 5) située vers les basses températures n'a probablement plus qu'une signification qualitative. Cette circonstance peut rendre incertaine la prévision d'une transition qui se situerait dans un domaine de température très éloigné de la fusion (par exemple $T_f - T > 100^\circ$).

C'est pourquoi nous limiterons la suite de cette discussion au cas des transitions apparaissant à des températures pas trop éloignées de T_f . Les courbes ΔG° (Fig. 5) sont alors très proches de leur tangente à T_f qui n'est autre que la droite

$$\Delta G = \Delta H_{T_f}^\circ - T \Delta S_{T_f}^\circ \quad (11)$$

la température de transition T_0 étant proche de

$$T = \frac{\Delta H_{T_f}^\circ}{\Delta S_{T_f}^\circ}. \quad (12)$$

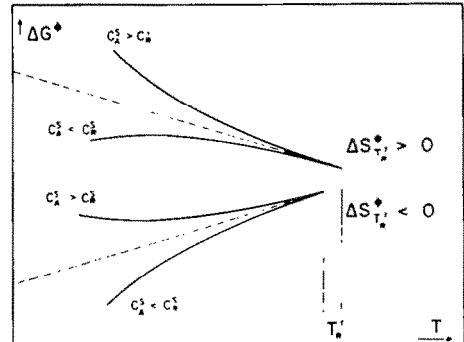


Fig. 5. Variation avec la température de l'énergie libre de formation des racémates (éqn (10)), dans les différents cas possibles selon les signes de $\Delta S_{T_f}^\circ$ et de $C_A^\circ - C_R^\circ$. L'existence d'une transition racémat \rightleftharpoons conglomérat implique que la courbe $\Delta G^\circ(T)$ puisse couper la droite horizontale $\Delta G = 0$ (qui n'est pas représentée sur cette figure). Les droites en pointillé correspondent à la variation de $\Delta G^\circ(T)$ lorsque $C_A^\circ = C_R^\circ$ (soit $\alpha = 0$).

Il apparaît donc que l'existence d'une transition racémate \rightleftharpoons conglomérat dans un domaine de température proche de la fusion implique que $\Delta H_{T_R}^\phi$ et $\Delta S_{T_R}^\phi$ sont de même signe.[†]

Le cas le plus fréquent est celui où $\Delta H_{T_R}^\phi$ et $\Delta S_{T_R}^\phi$ sont négatives. Comme, dans la plupart des cas, $\Delta G_{T_R}^\phi$ est négative, on a la situation de la Fig. 6a: T_R' est inférieure à T_0 et le racémate est toujours plus stable que le conglomérat: la température de transition est virtuelle.

Ce n'est que si T_R' est supérieure à T_0 qu'une transition racémate \rightleftharpoons conglomérat peut être effectivement observable. Il est clair que, dans cette situation (Fig. 6b), l'énergie libre de formation du racémate est positive de T_0 à T_R' ; dans ce domaine de température, le racémate est donc métastable. Seule, la lenteur des transformations à l'état solide peut, dans certains cas, rendre son observation possible jusqu'à son point de fusion. Un exemple de ce type a été récemment décrit;⁹ le binaphthyle racémique présente deux formes cristallines, l'une, $T_R' = 145^\circ\text{C}$ est un racémique vrai, tandis que l'autre, $T_R' = 158^\circ\text{C}$ est un conglomérat. La température de transition au dessus de laquelle le racémate devient métastable a été estimée expérimentalement à 76°C . A partir des données indiquées,⁹ il nous est possible de calculer $\Delta G_{T_R}^\phi \sim +0.16 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta H_{T_R}^\phi \sim -0.19 \text{ kcal mol}^{-1}$, et $\Delta S_{T_R}^\phi \sim -5 \text{ cal mol}^{-1} \text{ deg}^{-1}$, ce qui situerait la transition vers 100°C , en assez bon accord avec la réalité.[‡] La désstabilisation de ce racémate lorsque la température s'élève est manifestement due à son entropie de formation fortement négative (voir Tableau 1).

Il nous reste à examiner le cas où $\Delta H_{T_R}^\phi$ et $\Delta S_{T_R}^\phi$ sont positives (Fig. 6c). Contrairement au cas précédent, l'énergie libre de formation décroît lorsque la température s'élève, et, par conséquent, la forme stable à basse température est le conglomérat. Les substances appartenant à cette catégorie sont, en fait, très peu nombreuses. On peut citer l'acide m-chlorophénylhydracyrique, pour lequel $\Delta H_{T_R}^\phi = +0.56 \pm 0.13 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta S_{T_R}^\phi = +1.62 \pm 0.45 \text{ cal mol}^{-1} \text{ deg}^{-1}$, et $C_A^\circ - C_R^\circ = 0$. On calcule ainsi une température de transition pratiquement égale à T_R' ($T_0 = 72 \pm 20^\circ\text{C}$, $T_R' = 67^\circ\text{C}$). L'énergie libre de formation serait, dans ce cas, positive pour toute température inférieure à la fusion. Le racémate observé serait donc métastable: de fait, nous avons constaté avec Brienne que le chauffage vers 50° de ce racémate solide induisait rapidement sa transformation en conglomérat, ceci étant vérifié en particulier par le "test au nématique" sur un cristal isolé.¹⁰

Finalement, nous pouvons donc répondre, au moins en principe, aux questions posées au début de ce travail: les éqns (9) et (10), qui expriment la variation avec la température de l'énergie libre de formation des racémates, permettent, en particulier, d'expliquer l'apparition de transitions cristallines racémate \rightleftharpoons conglomérat; il apparaît que seul un petit nombre de racémates peuvent présenter

[†]Nous insistons sur le fait que cette discussion n'est valable que si la température de transition approximative obtenue de la relation (12) est assez proche de la température de fusion du racémate (au maximum 100° d'écart).

[‡]Pour ce calcul, nous avons pris arbitrairement $C' - C_A^\circ = 25 \text{ cal mol}^{-1} \text{ deg}^{-1}$, faute de donnée expérimentale; les valeurs trouvées ne peuvent donc qu'être approximatives. Il faut également noter que, les chaleur et température de fusion de l'antipode pur n'étant pas accessibles à cause de la racémisation rapide du produit, on doit remplacer ces données par les chaleur et température de fusion du conglomérat. Dans le calcul de l'entropie de formation, il faut alors utiliser l'éqn (5b) sans le terme $R \ln 2$.

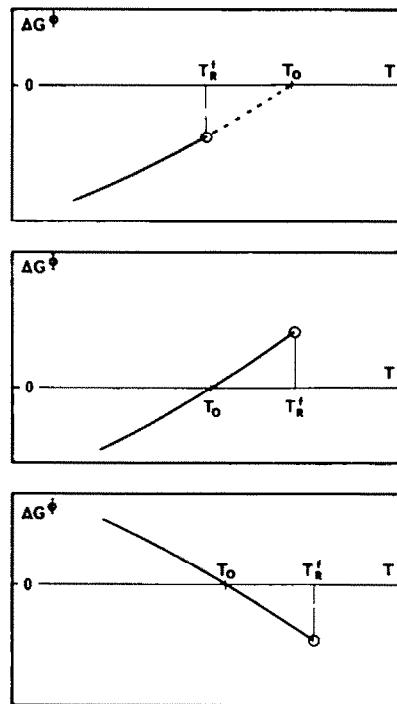


Fig. 6. Transitions racémate \rightleftharpoons conglomérat proches du point de fusion du racémique. (a) Lorsque $\Delta G_{T_R}^\phi$, $\Delta H_{T_R}^\phi$ et $\Delta S_{T_R}^\phi$ sont toutes trois négatives: la température de transition est virtuelle. (b) Lorsque $\Delta G_{T_R}^\phi$ est positive, $\Delta H_{T_R}^\phi$ et $\Delta S_{T_R}^\phi$ étant négatives, le racémate n'est stable que pour $T < T_0$. (c) Lorsque $\Delta G_{T_R}^\phi$ est négative, $\Delta H_{T_R}^\phi$ et $\Delta S_{T_R}^\phi$ étant positives; le racémate n'est stable qu'entre T_0 et T_R' .

de telles transitions lorsqu'on fait varier la température; la température de la transition est alors accessible à partir des enthalpies, entropies, et températures de fusion du racémate et des énantiomères et de leurs capacités calorifiques à l'état solide et liquide.

Remerciements—Nous remercions très vivement le Professeur Fredga qui nous a fourni plusieurs échantillons de produits. Nos remerciements vont également aux Professeurs J. Billard, J. P. Guetté, J. Reisse, J. F. M. Oth et A. Pacault, qui ont bien voulu marquer un intérêt critique pour ce travail. Une grande partie des produits étudiés ont été préparés dans notre Laboratoire par Messes J. Cancell et C. Fouquey ainsi que Melle M. J. Brienne: nous les en remercions.

ANNEXE

Calculs d'erreur

L'incertitude sur les enthalpies, entropies et énergies libres de formation en fonction de la précision des mesures peut être calculée au moyen des formules suivantes, dans lesquelles $\delta(\)$ est l'erreur absolue sur la grandeur entre parenthèses et h , t , c , sont les erreurs relatives sur les chaleurs de fusion, températures de fusion et capacités calorifiques.

Incertitude sur l'enthalpie de formation $\Delta H_{T_R}^\phi$

$$\delta(\Delta H^\phi) = h(\Delta H_A^\phi + \Delta H_R^\phi) + c(C' + C^\circ)(T_A^\phi - T_R^\phi) + t(T_A^\phi - T_R^\phi)(C' - C^\circ)$$

Incertitude sur l'entropie de formation $\Delta S_{T_R}^\phi$

$$\delta(\Delta S^\phi) = (h + t)(\Delta S_A^\phi + \Delta S_R^\phi) + c(C' + C^\circ) \ln \frac{T_A^\phi}{T_R^\phi} + 2t(C' - C^\circ)$$

Incertitude sur l'énergie libre de formation $\Delta G^\circ_{T_R}$

$$\delta(\Delta G^\circ) = h \Delta H_A' \left(1 - \frac{T_R'}{T_A'} \right) + t T_R' \left[\frac{2\Delta H_A'}{T_A'} + R \ln 2 + (C' - C) \left(3 + \frac{T_A'}{T_R'} + \ln \frac{T_A'}{T_R'} \right) \right] + c(C' - C) \left(T_A' - T_R' - T_R' \ln \frac{T_A'}{T_R'} \right).$$

Avec un calorimètre du type Perkin Elmer DSC2 convenablement étalonné on peut atteindre $h = \pm 0.01$, $t = \pm 0.002$ et $c = \pm 0.02$. On obtient ainsi, par exemple pour l'acide mandélique

$$\Delta H_{T_R}^\circ = -0.27 \pm 0.20 \text{ kcal mol}^{-1}$$

$$\Delta S_{T_R}^\circ = +0.16 \pm 0.47 \text{ cal mol}^{-1} \text{ deg}^{-1}$$

$$\Delta G_{T_R}^\circ = -0.33 \pm 0.09 \text{ kcal mol}^{-1}$$

Il apparaît ainsi (et cette conclusion est valable pour tous les cas) que l'incertitude sur ΔH° et ΔS° est importante, tandis que ΔG° est obtenue avec une assez bonne précision, due au fait qu'une partie des erreurs expérimentales se compensent dans le calcul.

PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les substances utilisées pour ce travail ont déjà été décrites.¹⁰⁻¹⁶

La plupart des chaleurs de fusion ont été mesurées à l'aide d'un microcalorimètre Perkin Elmer DSC 1. La dispersion des mesures enthalpiques atteint alors $\pm 2\%$ (surface planimétrée des enregistrements de fusion), les températures étant repérées à moins de 1° près. Quelques mesures ont été affinées à $\pm 1\%$ sur le modèle DSC 2, plus performant. Les chaleurs spécifiques ont été déterminées avec le microcalorimètre DSC 2, en utilisant le saphir comme référence. Les résultats indiqués ci-dessous correspondent à la moyenne de 3 à 6 mesures indépendantes; l'écart moyen entre les mesures extrêmes est de $\pm 2\%$ au maximum. Les chaleurs spécifiques sont données en $\text{cal mol}^{-1} \text{ deg}^{-1}$, les températures en °K.

Chaleur spécifique de l'acide mandélique

Racémique, solide (T; C_R): 360; 50.4 (364; 51.4) 368; 51.8 (372; 52.6) 376; 53.2. Ecart moyen ± 0.7 (soit $\pm 1\%$). *Racémique, liquide* (T; C_R): 402; 80.8 (406; 81.1) 410; 81.3 (414; 81.5) 418; 81.7. Ecart moyen ± 0.5 (soit $\pm 1\%$). *Antipode, solide* (T; C_A): 362; 54.4 (366; 55.3) 370; 56.2 (374; 57.1) 378; 58.2. Ecart moyen ± 0.2 (soit $\pm 0.4\%$). *Antipode, liquide* (T; C_A): 410; 81.5 (414; 82.0) 418; 82.2 (422; 82.2) 426; 82.4 (430; 82.5). Ecart moyen ± 0.5 (soit 1%).

Chaleur spécifique de l'acide p-fluoro phényl hydracrylique
Racémique, solide (T; C_R): 340; 57.4 (342; 58.2) 344; 59.0 (346; 60.0) 348; 61.0. Ecart moyen ± 0.4 (soit 1%). *Racémique, liquide* (T; C_R): 366; 88.4 (370; 88.9) 374; 89.4 (378; 89.8) 382; 90.4 (386; 90.9) 390; 91.0 (394; 91.5) 398; 92.1. Ecart moyen ± 0.2 (soit 0.3%). *Antipode, solide* (T; C_A): 352; 59.1 (356; 60.3) 360; 61.3 (364; 62.4) 368; 63.1. Ecart moyen ± 0.5 (soit 1%). *Antipode, liquide* (T; C_A): 384; 91.7 (388; 92.0) 392; 92.5 (396; 92.8) 400; 93.1 (404; 93.5) 408; 93.7. Ecart moyen ± 0.3 (soit 0.4%).

Chaleur spécifique de l'acide érythro phénylglycérique

Racémique, solide (T; C_R): 352; 61.0 (356; 62.4) 360; 64.4 (364; 66.3) 368; 67.6 (372; 68.3). Ecart moyen ± 1.3 (soit $\pm 2\%$). *Racémique, liquide* (T; C_R): 388; 99.2 (392; 99.9) 396; 100.3 (400; 100.2) 404; 100.4 (408; 100.4). Ecart moyen ± 0.8 (soit 1%). *Antipode, solide* (T; C_A): 338; 60.1 (340; 61.4) 342; 62.4 (344; 63.6) 346; 64.8. Ecart moyen ± 0.6 (soit 1%). *Antipode, liquide* (T; C_A): 372; 97.5 (376; 97.9) 380; 98.1 (384; 98.7) 388; 98.8 (392; 99.1) 396; 99.3 (400; 99.5). Ecart moyen ± 1.1 (soit 1%).

Chaleur spécifique de l'acide m-chlorophényl hydracrylique

Racémique, solide (T; C_R): 305; 53.7 (315; 55.2) 325; 56.9. Ecart moyen ± 0.2 (soit 0.4%). *Racémique, liquide* (T; C_R): 315; 84.8 (325; 86.1) 335; 87.2 (345; 88.4) 355; 89.6 (365; 90.5). Ecart moyen ± 0.5 (soit 0.4%). *Antipode, solide* (T; C_A): 305; 53.2 (315; 54.9) 325; 56.3 (335; 57.8) 345; 59.7 (355; 61.9). Ecart moyen ± 0.5 (soit 1%). *Antipode, liquide* (T; C_A): 345; 86.4 (355; 88.2) 365; 89.8 (375; 91.1). Ecart moyen ± 0.7 (soit 1%).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹H. van't Hoff, *Leçons de chimie physique*, 2^e partie, trad. M. Corvisy, Hermann, Paris, 1899, pp. 107-115.
- ²H. W. B. Roozeboom, *Z. Phys. Chem.* **28**, 494 (1899).
- ³Voir par exemple G. Natta et M. Farina, *Molécules en trois dimensions*, Masson, Paris, Chap. 9, L'origine de l'activité optique.
- ⁴K. Petterson, *Arkiv Kemi* **10**, 297 (1956).
- ⁵S. Takagi, R. Fujiskiro et K. Amaya, *Chem. Comm.* 480 (1968).
- ⁶J. P. Guetté, D. Boucherot et A. Horeau, *Tetrahedron Letters* 465 (1973).
- ⁷D. Boucherot, *Thèse*, Paris 1973.
- ⁸P. Walden, *Zeit. Elektrochemie* **14**, 713 (1908).
- ⁹K. R. Wilson et R. E. Pincock, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 1474 (1975).
- ¹⁰A. Collet, M. J. Brienne et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 127 (1972).
- ¹¹A. Collet, M. J. Brienne et J. Jacques, *Ibid.* 336 (1972).
- ¹²A. Collet et J. Jacques, *Ibid.* 3857 (1972).
- ¹³A. Collet et J. Jacques, *Ibid.* 3330 (1973).
- ¹⁴M. J. Brienne et J. Jacques, *Ibid.* 190 (1973).
- ¹⁵M. C. Perucaud, J. Canceill et J. Jacques, *Ibid.* 1011 (1974).
- ¹⁶A. Collet, *Ibid.* 215 (1975).