

R. Audebert¹

Le dédoublement direct des énantiomères par chromatographie en phase liquide

(Conférence présentée, le 1^{er} juin 1983, dans le cadre d'un cycle de conférences organisé par le Groupe des laboratoires du CNRS de Vitry-Thiais).

Depuis très longtemps il a été envisagé de mettre à profit la très grande efficacité des techniques chromatographiques pour le dédoublement direct des inverses optiques. En chromatographie en phase liquide des succès tangibles n'ont été obtenus que depuis une dizaine d'années.

Par rapport aux méthodes traditionnelles la chromatographie en phase liquide peut « a priori » se prévaloir de plusieurs avantages : rapidité, sensibilité, bonne adaptation à des dosages quantitatifs et au traitement de mélanges complexes (plusieurs espèces optiquement actives).

Le système chromatographique utilisé recourt soit à une phase stationnaire chirale soit à un éluant chirale (composé optiquement actif dissous dans le solvant d'éluant). Dans les deux cas, la séparation chromatographique est due à la formation d'un complexe labile entre l'espèce optiquement active liée au support ou contenue dans l'éluant et chacun des deux isomères du soluté. Les énantiomères se trouvent donc en partie sous forme libre dans la phase mobile, en partie engagés dans ce complexe labile qui se comporte comme un diastéréoisomère (2 centres chiraux). Les proportions isomère libre/isomère complexé et les coefficients de partage des diastéréoisomères entre la phase mobile et la phase stationnaire dépendent de l'isomère D ou L impliqué ce qui explique que finalement la rétention chromatographique diffère selon l'énantiomère.

Pour être stéréosélectif le complexe labile doit être formé par des interactions sélectives simultanées entre 3 sites des 2 molécules qui s'associent (interactions par liaison hydrogène, transfert de charge, Van der Waals, etc.) ce qui implique que :

- seules les espèces qui comportent plusieurs fonctions polaires au voisinage du site chirale seront susceptibles d'être dédoublées par la technique chromatographique (un groupe aromatique peut être considéré comme site d'interaction possible).
- quand un système chromatographique est efficace dans la résolution d'un composé donné il a une bonne probabilité de l'être pour les autres éléments de la même famille.

La séparation effective des 2 pics chromatographiques s'améliore avec l'efficacité du système (mesurée par le nombre, N, de « plateaux théoriques » de la colonne) ainsi que de la différence relative d'affinité des isomères pour le support, finalement observée. Cette dernière est caractérisée par un coefficient de sélectivité α , rapport des facteurs de capacité des deux isomères (rapport des

volumes de rétention corrigés du volume mort de la colonne). Malheureusement l'optimisation simultanée de N et α n'est généralement pas possible et diverses formules ont été proposées dans la recherche du meilleur compromis.

Une très grande sélectivité est obtenue avec des phases stationnaires optiquement actives comportant des « cages chirales », homologues de l'isomère à retenir. Mais de tels systèmes, délicats à préparer, conduisent par ailleurs à de mauvaises séparations par suite du manque d'efficacité chromatographique de ces supports. Un mécanisme apparenté à l'effet des cages chirales peut être évoqué dans le cas de l'insertion sélective des énantiomères dans les zones cristallines de polymères tels que le triacétate de cellulose ou le polyméthacrylate de triphénylméthyle. Pour ce dernier polymère, efficace pour le dédoublement de nombreux composés aromatiques chiraux, un support est en cours de développement par la Société Daicel Chemical C°.

De nombreux autres polymères optiquement actifs ont été utilisés avec succès comme phase stationnaire. Ils comportent des substituants chiraux dérivés des éthers couronne, des amides, des donneurs ou accepteurs conduisant à des liaisons par transfert de charge. Dans ce dernier cas une remarquable efficacité est obtenue en fixant d'une façon covalente un greffon chirale sur une silice chromatographique. Les supports de ce type sont maintenant disponibles dans le commerce (Regis Chemical C°, J. T. Baker Chemical C°), ils permettent de séparer de nombreuses séries de composés (généralement comportant un substituant aromatique au voisinage du site chirale). L'utilisation d'un support polymère chirale dérivé d'un amino-acide (le plus souvent un dérivé N substitué de la proline ou de l'hydroxyproline), complexé par Cu (II), donne d'excellents résultats dans le dédoublement des amino-acides et d'autres composés chélatants du cuivre. L'efficacité chromatographique, médiocre dans les premiers essais, a été considérablement améliorée par un choix judicieux de la structure du polymère support, l'emploi d'un éluant eau/acétonitrile/ammoniac ou par le greffage direct du site chirale sur de la silice chromatographique.

Le recours à un éluant chirale est une formule avantageuse pour l'utilisateur qui n'a pas à préparer ou à acheter un support spécifique. Plusieurs substances optiquement actives hydrosolubles, d'accès aisé, ont été proposées. Il s'agit généralement de chélates de métaux de transition (Cu, Ni). On fait percoler en permanence une solution aqueuse diluée du chélate, le soluté forme des complexes mixtes par échange de ligands. La rétention des stéréocomplexes

¹ Laboratoire de physico-chimie macromoléculaire de l'Université Pierre et Marie Curie, ESPCL, 10, rue Vauquelin, 75231 Paris Cedex 05.

sur la phase stationnaire se fait par un mécanisme (« interaction hydrophobe », par exemple) qui ne fait pas intervenir les 3 « points » d'interactions stéréosélectives ce qui explique qu'on peut utiliser des supports classiques (silice greffée type « C18 ») avec toute leur efficacité. Les résultats sont remarquables sur le plan analytique mais difficilement transposables à l'échelle préparative par suite de la faible capacité du système et surtout du fait que les fractions recueillies ne sont pas les isomères purs mais des mélanges complexes.

Cette technique de séparation a fait l'objet de plusieurs mises au point dans les dernières années (1, 3) et divers ouvrages ou articles

généraux la concernant doivent paraître prochainement (M. Dekker, Elsevier, CRC Handbook, reports in Analytical Chemistry and Accounts of Chemical Research...).

Bibliographie

- (1) R. Audebert, *J. Liquid Chrom.*, 1979, 2, 1063.
- (2) G. Blaschke, *Angew. Chem. (Int. Ed.)*, 1980, 19, 13.
- (3) V. A. Davankov, *Advan. Chromatog.*, 1980, 18, 139.

Il devient absolument nécessaire que vous rédigiez vos manuscrits en respectant la symbolique et la terminologie édictées par l'IUPAC (publiées dans le « Manuel des symboles et de terminologie des grandeurs et des unités physico-chimiques »).

Règles de nomenclature pour la chimie organique (Sections A, B et C)

Adaptation française des règles élaborées par la Commission de nomenclature en chimie organique de l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée.

Section A : Hydrocarbures.

Section B : Systèmes hétérocycliques.

Section C : Groupes caractéristiques contenant des atomes de carbone, d'hydrogène, d'oxygène, d'azote, d'halogènes, de soufre, de sélénium et de tellure.

Un livre de 320 pages édité par la Société Chimique de France.

Membres de la S.C.F. : 70 F.

Non membres de la S.C.F. : 140 F.

Une commande, pour être agréée, devra être accompagnée du règlement correspondant, sous forme de chèque bancaire ou de chèque postal (280-28 Paris W), à l'ordre de la Société Chimique de France.

Pour faciliter la tâche de la Trésorerie, éviter, si possible, la demande d'une facture.