

Faculté des sciences

Études thermodynamiques du système « Binol – DADPE »

Auteur : BAILLIEUX Simon

Encadrante : De MEESTER Joséphine

Promoteur : LEYSSENS Tom

Lecteurs : RIANT Olivier, ROBEYNS Koen, SHEMCHUK Oleksii

Année académique 2022-2023

Master en sciences chimiques à finalité spécialisée

Remerciements

Je voudrais commencer par remercier mon encadrante, Joséphine de Meester, pour toute l'aide et les conseils qu'elle m'a apportés durant la rédaction de ce mémoire, ainsi que pour m'avoir orienté, guidé et tant appris durant l'année venant de se terminer.

Je tenais également à remercier le Professeur Tom Leysens pour m'avoir permis de venir réaliser mon mémoire au sein de son laboratoire.

De plus, je tiens à remercier toute son équipe et autres membres de l'aile b.1 pour m'avoir accueilli dans une ambiance tout aussi joyeuse que studieuse durant cette année.

Pour finir, et non des moindres, je tiens à remercier ma famille, pour son soutien permanent et inconditionnel en toutes circonstances.

Abstract

Aujourd'hui, un médicament ne peut être vendu sous forme de mélange racémique qu'après avoir étudié et prouvé l'effet non nocif des deux énantiomères sur le corps car, deux énantiomères interagissent selon un ensemble d'interaction distinct avec les bio-récepteurs selon le modèle « clé-serrure ». Il est donc fortement encouragé de ne développer et ne vendre que des médicaments ne comprenant que la forme énantiomérique d'intérêt. Ceci pose cependant un problème pour la séparation de ces formes énantiomères car elles possèdent les mêmes propriétés dans un milieu achiral.

Pour résoudre cette problématique, toute une série de méthodes de résolution (telle que la résolution diastéréoisomérique et la résolution cinétique par exemple) ont été développées. Ces dernières consistent cependant en la séparation des deux énantiomères, et mène ainsi inévitablement à la perte de la moitié de la matière synthétisée.

C'est pour cela que le laboratoire de Mr. Leysens recherche une méthode de résolution couplée à une réaction de racémisation. Il serait ainsi possible de « recycler » l'énantiomère non désiré pour augmenter les rendements de l'énantiomère ciblé.

Pour réaliser cela, il est nécessaire de comprendre les tenants et aboutissants thermodynamiques du système dont on cherche la résolution et c'est là que le travail suivant entre en jeu.

Durant celui-ci, sont identifiées et caractérisées toutes les phases cristallines pouvant se former depuis le composé d'intérêt, un atropoisomère (le Binol) et un composé énantiomériquement pur (le (R,R)-DADPE). L'étude de ces phases cristallines mènera finalement à la réalisation de différents diagrammes ternaires qui, permettront la détermination des compositions permettant une résolution efficace des deux énantiomères du Binol.

Table des abréviations

Binol	=	1,1'-bi-2-naphtol
DADPE	=	1,2-diphényl éthylènediamine
DCM	=	dichlorométhane
AcEt	=	acétate d'éthyle
T	=	température
TA	=	température ambiante
m	=	masse
exp	=	expérimental
DRX-P	=	diffraction des rayons X sur poudres
DRX-TV	=	diffraction des rayons X à température variable
DRX-SC	=	diffraction des rayons X sur monocristaux
TGA	=	analyse thermogravimétrique
DSC	=	calorimétrie différentielle à balayage
°C	=	degré Celsius
nm	=	nanomètre
Å	=	angström

Table des matières

1	Les principaux états de la matière et propriétés associées	1
1.1	L'état solide	1
1.1.1	L'état amorphe	1
1.1.2	L'état cristallin	2
1.2	L'état liquide	3
1.3	L'état gazeux	3
1.4	Les changements d'état de la matière	3
1.5	Les solutions et la notion de solubilité	4
2	La nature de la matière	5
2.1	Les isomères de constitution	5
2.2	Les Stéréoisomères	6
2.2.1	Les isomères de conformation	6
2.2.2	Les isomères de configuration	6
3	La chiralité	9
3.1	La racémisation	9
3.2	Les types de chiralité	9
3.2.1	Les centres d'asymétrie	9
3.2.2	La chiralité planaire	10
3.2.3	La chiralité axiale	11
3.3	Zoom sur les atropoisomères	12
3.4	Les différentes nomenclatures	13
3.4.1	La nomenclature des centres d'asymétrie selon CIP	14
3.4.2	La nomenclature des plans de chiralité selon CIP	15
3.4.3	La nomenclature des axes de chiralité selon CIP	15
4	La chiralité dans la cristallisation	16
5	Les co-cristaux hétérogènes	20
6	La résolution racémique	21
6.1	Les dédoublements diastéréoisomériques	21
6.2	Les dédoublements cinétiques	22
6.3	La résolution par chromatographie chirale	22
6.4	La résolution par cristallisation préférentielle	23
6.5	Les dédoublements dynamiques	23
7	Les techniques d'analyses	24

7.1	La diffraction des rayons X sur poudres (DRX-P).....	24
7.2	L'analyse thermogravimétrique (TGA)	25
7.3	La calorimétrie différentielle à balayage (DSC)	26
8	Le contexte	27
8.1	Le Binol	27
8.2	Le (R,R)-DADPE	29
9	Les Objectifs	30
10	L'identification et la caractérisation des phases cristallines.....	31
11	La caractérisation thermique des phases cristallines	36
12	La stabilité relative des phases cristallines dans différents solvants.....	42
13	Le réalisation des diagrammes ternaires	45
13.1	Le diagramme ternaire « (R)-Binol – (S)-Binol – benzène ».....	46
13.2	Le diagramme ternaire « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène »	48
13.3	Le diagramme ternaire « (S)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène »	48
13.4	Le diagramme ternaire « (rac)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » à 20°C.....	49
13.5	Le diagramme ternaire « (rac)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » à 30°C.....	50
14	Les conclusions.....	51
15	Partie expérimentale.....	52
15.1	Synthèse des co-cristaux.....	52
15.1.1	Synthèse du co-cristal « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » dans le toluène.....	52
15.1.2	Synthèse du co-cristal « (R)-Binol – (R,R)-DADPE » dans le toluène.....	52
15.1.3	Synthèse des co-cristal solvate « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène ».....	52
15.2	Méthodes d'analyses et paramètres	52
15.2.1	Analyse par DRX-P	52
15.2.2	Analyse par TGA	52
15.2.3	Analyse par DSC.....	52
15.3	Réalisation des courbes de solubilité	53
15.4	Réalisation des diagrammes ternaires.....	59
16	La bibliographie	64

1 Les principaux états de la matière et propriétés associées

Toute la matière (substance possédant une masse et occupant une étendue spatiale définie) composant le monde se présente sous un état. Les trois principaux états de la matière sont l'état solide, l'état liquide et l'état gazeux. Ce ne sont cependant pas les seuls ; il existe d'autres états (tel que le plasma) mais dont nous ne parlerons pas ici. ^[1,2,3,4]

Toute matière, quelle que soit sa nature moléculaire, peut se présenter sous chacun des trois états principaux. Ce sont les conditions de température et de pression lui étant exercées qui déterminent l'état adopté pour un échantillon de matière donné. Une modification de ces conditions peut ainsi permettre le passage d'un état à l'autre. Ces transitions sont détaillées au sein de la section N°1.4. ^[1,2,3,4]

L'état de la matière détermine l'intensité des forces de liaisons intermoléculaires entre les particules la composant. Cela entraîne que chaque état possède des propriétés qui lui sont propres. Parmi ces propriétés, on mentionnera : ^[1,2,3,4]

- Une forme cohérente : il s'agit de la capacité à posséder ou non une forme propre, c'est-à-dire ne dépendant pas du récipient contenant la matière ou du volume lui étant disponible.
- Une forme fluide : il s'agit de la capacité à être parfaitement déformable, c'est-à-dire à posséder une forme s'adaptant à toutes sollicitations mécaniques lui étant exercées.
- Le volume : il s'agit de la capacité à occuper ou non un volume propre, c'est-à-dire ne dépendant que de la quantité de matière et de sa température (dû aux phénomènes de dilatation thermique).
- La compressibilité : il s'agit de la capacité d'un corps à subir une variation de volume lors de l'application d'une pression.
- La structure : il s'agit de l'ordre, de la distance et de la mobilité des particules composant la matière.

1.1 L'état solide

Les particules composant la matière à l'état solide sont reliées par de fortes interactions intermoléculaires. Il en résulte qu'elles sont peu espacées et pratiquement fixes au sein de la structure. Du point de vue macroscopique, il en résulte que la matière solide possède une forme cohérente définie par un volume propre. En d'autres termes, la matière solide n'est pas fluide et est pratiquement incompressible. ^[1,2,3,4]

Au sein de l'état solide on peut distinguer deux « sous-états » ; l'état amorphe et l'état cristallin.

1.1.1 L'état amorphe

L'état amorphe est une sous-catégorie de l'état solide. En tant que tel, il partage toutes les propriétés associées à cet état. La spécification d'un composé amorphe vient de l'absence d'ordre au sein de sa structure à moyenne et longue distance (par rapport au rayon individuel des atomes la composant). Un exemple de matière se trouvant à l'état amorphe est le verre.

1.1.2 L'état cristallin

L'état cristallin est une sous-catégorie de l'état solide, tout comme l'état amorphe. Il partage donc également toutes les propriétés associées à cet état. Par rapport à l'état amorphe, il se distingue par la possession d'une structure ordonnée. Cela signifie que les molécules composant la matière y sont réparties de manière périodique dans les trois dimensions de l'espace (à toutes distances considérées).^[5]

L'unité de répétition, caractéristique de chaque solide cristallin, est appelée maille. Une maille se définit comme le motif géométrique le plus simple pouvant former le réseau cristallin par translation dans les trois directions de l'espace. Le contenu d'une maille, les atomes et leur position relative, est appelé motif.^[5]

L'addition des mailles donnent lieu à une infinité de plans où les nœuds, tous points du réseau possédant le même environnement chimique, sont arrangés de manière périodique. Ces plans peuvent être décrit par les indices de Miller (« hkl »). Il s'agit d'une méthode permettant la désignation des différents plans observables dans un cristal selon leur orientation.^[5]

1.1.2.1 La nucléation

La construction d'une structure cristalline démarre par le phénomène de nucléation. Il s'agit de la création d'une nouvelle phase au sein d'une phase homogène (ou à l'une de ses limites) devenue instable à la suite d'une modification de sa température, de sa pression ou de sa composition.^[6,7]

Dans le cas de la création d'une phase cristalline au sein d'une solution homogène, la force motrice de nucléation est l'énergie libre de sursaturation. Les modifications de température et de composition nécessaires pour permettre la nucléation peuvent être déterminées par l'étude de la courbe de solubilité du composé considéré dans le solvant employé. Plus de détails sont fournis à la section N°1.5.^[6,7]

La nucléation est un phénomène complexe comprenant plusieurs mécanismes ; la nucléation primaire homogène, la nucléation primaire hétérogène et la nucléation secondaire.

1.1.2.2 Les mécanismes de nucléation

La nucléation primaire homogène correspond à la formation spontanée d'un nucléi en solution (sans l'aide d'aucun support). Elle peut être modélisée par le modèle sphérique. Ce modèle met en opposition l'énergie libre de sursaturation (terme favorisant la formation d'un nucléi) avec l'apparition d'une nouvelle tension de surface (terme défavorisant la formation d'un nucléi).^[6,7]

La nucléation primaire hétérogène consiste à la création d'un nucléi à partir des limites entre la phase liquide et une phase solide préexistante (comme des poussières en suspension ou le contenant de la solution). Cette interface permet la diminution de la tension de surface engendrée par la formation d'un nucléi.^[6,7]

La nucléation secondaire consiste à la séparation d'une phase solide préexistante en différents fragments qui serviront de nouveaux centres de nucléation. Cette nucléation a lieu en permanence du moment qu'il existe une phase solide dans le milieu.^[6,7]

Par ordre d'importance, la plus conséquente est toujours la nucléation secondaire puis la nucléation primaire hétérogène et en dernier la nucléation primaire homogène.

1.2 L'état liquide

Les molécules composant la matière à l'état liquide sont proches (à l'échelle atomique) mais faiblement liées entre elles. Elles possèdent suffisamment d'énergie pour se déplacer dans l'ensemble mais pas suffisamment pour s'en échapper. Cette liberté de mouvement empêche l'établissement de structure ordonnée à moyenne et longue portée dans la grande majorité des liquides (une exception étant les cristaux liquides). ^[1,2,3,4]

Il en résulte du point de vue macroscopique que la matière liquide est fluide (qu'elle s'adapte à la forme de son contenant) avec un volume propre presque incompressible. C'est ainsi car les molécules sont proches. Et en conséquence, il est nécessaire d'appliquer une modification de pression très importante pour engendrer une faible variation de volume. ^[1,2,3,4]

1.3 L'état gazeux

Les molécules composant la matière à l'état gazeux ne sont pas (ou presque pas) liées entre elles. Elles possèdent donc une très grande mobilité moléculaire au sein du volume leur étant disponible. ^[1,2,3,4]

Les conséquences au niveaux macroscopiques sont que la matière gazeuse est fluide et ne possède pas de forme et volume lui étant propre. Elle a tendance à occuper tout l'espace disponible, la rendant ainsi très fortement compressible. ^[1,2,3,4]

1.4 Les changements d'état de la matière

La figure N°1 reprend le nom de chacune des transitions entre les trois principaux états de la matière.

Le passage de l'état solide à l'état liquide est appelé la fusion. Il s'agit d'un phénomène endothermique, car il nécessite l'apport d'énergie pour briser les liaisons caractéristiques de l'état solide. Ainsi, il est généralement nécessaire de chauffer la matière ou de réduire la pression lui étant exercée pour permettre cette transition. ^[2,4]

Il en est de même pour la vaporisation (passage de l'état liquide à l'état gazeux) et la sublimation (passage de l'état solide à l'état gazeux). ^[2,4]

Les phénomènes inverses (la solidification pour le passage de l'état liquide à l'état solide, la liquéfaction pour le passage de l'état gazeux à l'état liquide et la condensation pour le passage de l'état gazeux à l'état solide) sont quant à eux des phénomènes exothermiques. L'établissement des liaisons caractéristiques de chacun des états finaux permet la libération de l'énergie de stabilisation étant associée à ces liaisons. ^[2,4]

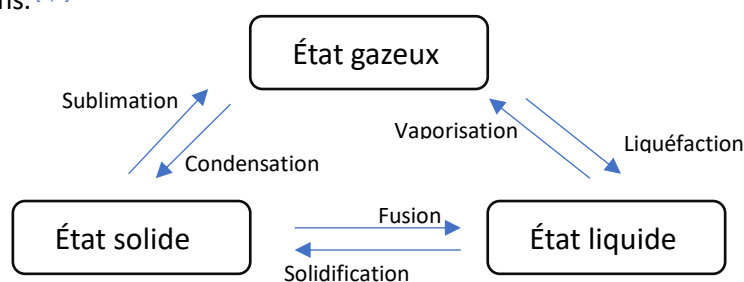


Figure N°1 : schéma des transitions entre les principaux états de la matière

1.5 Les solutions et la notion de solubilité

Une solution n'est pas un état de la matière. Il s'agit d'un mélange homogène entre un solvant (état liquide) et un soluté. Dans le cas où le soluté est à l'état solide, il se dissout dans le solvant et les molécules le composant sont séparées, puis solvatées et dispersées dans la phase liquide. [4,8]

La solubilité est la quantité maximale de soluté pouvant être dissoute dans un volume donné de solvant sous condition d'un équilibre entre une phase solide et une solution. Lorsque cette valeur est atteinte, la solution est dite saturée.

La valeur de solubilité dépend de la thermodynamique du système, c'est-à-dire des interactions « soluté/soluté », « soluté/solvant » et de la température. La solubilité peut être exprimée en fonction de cette dernière variable. La courbe résultante est appelée courbe de solubilité. L'exemple d'une courbe de solubilité théorique est donné à la figure N°2. [4,8]

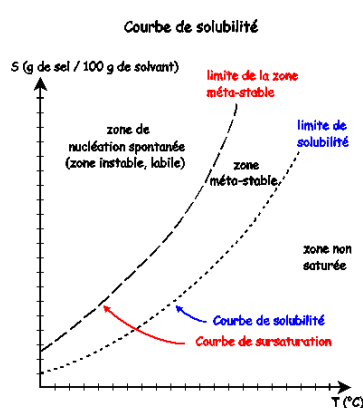


Figure N°2 : courbe de solubilité théorique [8]

Sur la figure N°2, on peut distinguer différentes courbes et zones. Tout d'abord, la zone sous la courbe de solubilité correspond à des solutions insaturées. Pour de telles solutions, aucun précipité n'est présent à l'équilibre dynamique. [4,8]

Ensuite, la courbe de solubilité définit la quantité de soluté dissoute à l'équilibre dynamique pour une température donnée. Cette courbe est définie par la thermodynamique du système considéré et peut être en équilibre avec une phase solide. Dans ce cas, il s'agit d'une suspension et non d'une solution. [4,8]

La zone entre la courbe de solubilité et la zone de nucléation spontanée peut correspondre à une solution sans précipité, mais possédant une concentration supérieure à celle de saturation. De telles solutions peuvent être obtenues en augmentant la quantité de soluté ou bien par refroidissement d'une solution insaturée, de manière que sa concentration dépasse la valeur de saturation correspondant à la température finale. Elles sont dites sursaturées et correspondent à un état métastable. C'est-à-dire qu'après une certaine durée, le soluté excédentaire précipitera jusqu'à rétablir la valeur de saturation et donc l'équilibre dynamique du système. L'énergie libre associée à cette sursaturation est la force motrice de la cristallisation mentionnée aux sections N°1.1.2.1 et N°1.1.2.2. [4,8]

La zone de nucléation spontanée définit un domaine au sein duquel l'état métastable d'une solution sursaturée ne peut pas subsister et enclenchera immédiatement le processus de stabilisation (nucléation puis croissance cristalline) pour rétablir l'équilibre thermodynamique. Il s'agit d'un phénomène cinétique et il dépend donc des conditions d'expérimentation. [4,8]

2 La nature de la matière

Au-delà de l'état dans lequel la matière se présente, elle varie également selon sa nature moléculaire. Différents arrangements d'atomes, variant selon leur nature et leur nombre, peuvent constituer différentes molécules. Ces dernières conféreront différentes propriétés à la matière qu'elles constituent. Des molécules possédant des formules brutes identiques (c'est-à-dire de composition atomique similaire) mais étant de nature chimique distincte sont dites isomères. Elles ne diffèrent donc que par l'arrangement spatial des atomes la composant. La branche de la chimie les étudiant s'appelle la stéréochimie. ^[9,10]

La stéréochimie permet la nomination et la description des différents cas d'isomérisie possibles. Elle décrit également les effets de ces isomérisies sur les propriétés physiques et biologiques de ces molécules. La figure N°3 reprend les principaux types d'isomérisie possibles. Chacun d'eux est expliqué un à un aux sections N°2.1 et N°2.2. ^[9,10]

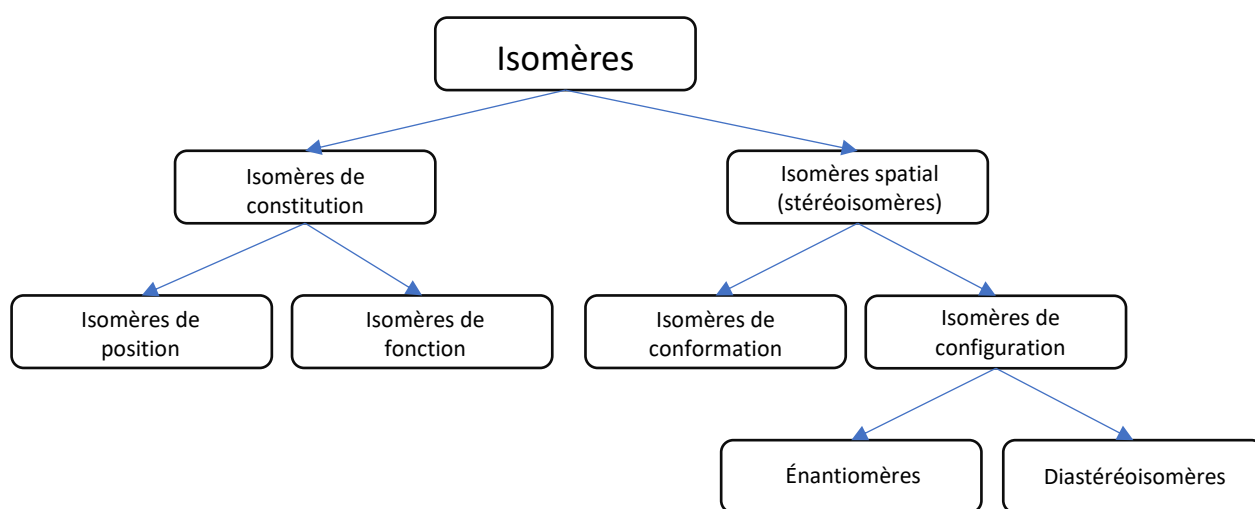


Figure N°3 : diagramme de relation entre les principaux types d'isomère existants ^[adapté de 10]

2.1 Les isomères de constitution

Deux isomères de constitution sont des molécules possédant des formules développées et semi-développées différentes. Il s'agit donc de composés définis par un même nombre d'atomes de nature identique mais dont la séquence n'est pas la même. ^[9,11]

De tels isomères sont des composés de nature différente. Ils ne partagent donc pas de propriété particulière entre eux, à l'exception de leur masse moléculaire. ^[9,11]

Les isomères de constitution peuvent être séparés en isomère de position et en isomère de fonction :

- Les isomères de position, ne diffèrent que par rapport à la position d'un groupe d'atome au sein de la molécule
- Les isomères de fonction, diffèrent par la nature d'au moins un groupement fonctionnel présent au sein de la molécule

Un exemple de ces deux types d'isomérisie est fourni en figure N°4.

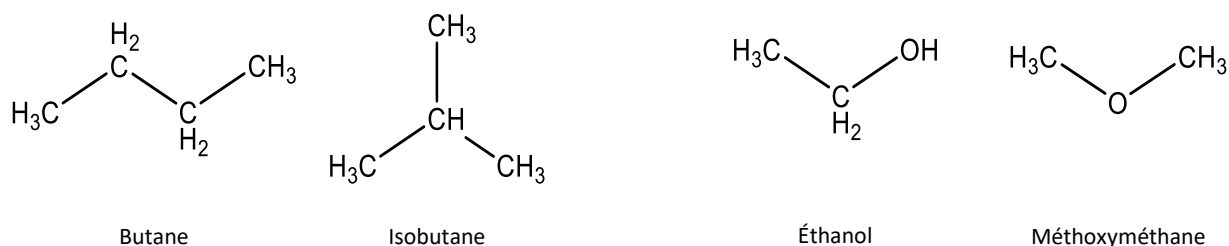


Figure N°4 : exemples d'isomères de position (butane et isobutane à gauche) et d'isomère de fonction (éthanol et méthoxyméthane à droite) [adapté de 11]

2.2 Les Stéréoisomères

Les stéréoisomères sont des isomères possédant le même ensemble d'atomes et de liaisons. Ils ne diffèrent que par l'arrangement spatial relatif de ces éléments. Cette classe d'isomère comprend les isomères de conformation et les isomères de configuration. [9,10]

2.2.1 Les isomères de conformation

Une molécule existe sous plusieurs formes distinctes pouvant être obtenues par rotation autour d'une liaison chimique simple comme illustré à la figure N°5 pour la molécule de butane. Ces formes sont appelées conformation (ou isomère de conformation). Le passage d'une à l'autre ne nécessite pas de réaction chimique (c'est-à-dire la rupture et la reformation de liaison). [12]

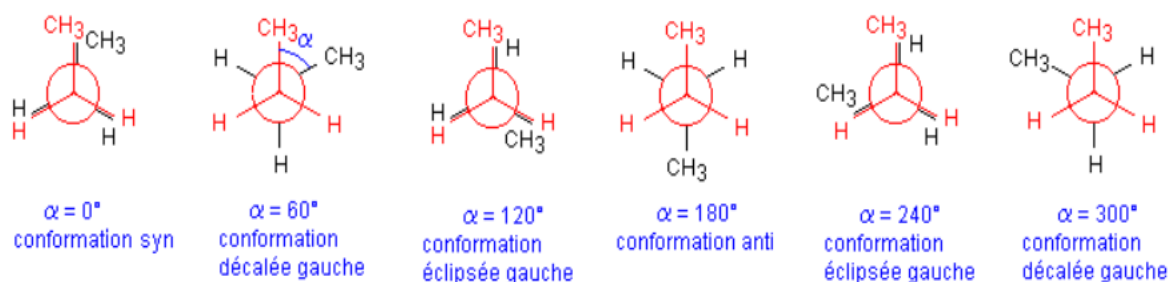


Figure N°5 : exemples des différentes conformations possibles pour la molécule de butane [adapté de 12]

Toutes les conformations possibles d'une molécule ne sont cependant pas toujours équivalentes ; certaines permettent un gain de stabilité. Parmi les facteurs jouant sur cette notion de stabilité relative des conformations, on mentionnera l'effet stérique, les liaisons hydrogène et les moments dipolaires induits par la polarité des liaisons. [12]

2.2.2 Les isomères de configuration

Les isomères de configuration sont également des stéréoisomères mais contrairement aux isomères de conformation, le passage de l'un à l'autre nécessite la rupture et la reformation de liaisons chimiques. Une molécule ne peut posséder de tels isomères que dans le cas où elle est chirale. Cette notion est définie et détaillée à la section N°3. [9,10,12]

Les isomères de configuration se divisent en plusieurs sous-types ; les énantiomères et les diastéréoisomères.

2.2.2.1 Les énantiomères

Les énantiomères sont des molécules qui sont des images miroirs non superposables l'une de l'autre. Deux molécules énantiomères possèdent des propriétés physiques et chimiques identiques au sein d'un milieu achiral (telles que leur température de fusion et d'ébullition, leur polarité et leur réactivité). [9,10,13,14]

Les seules propriétés moléculaires différentes pour un couple de molécules énantiomères sont leur capacité à faire tourner de la lumière polarisée (valeurs absolues identiques mais de signe opposé), leur dichroïsme circulaire et leurs interactions avec des composés chiraux. [9,10,13,14]

De telles interactions peuvent être décrites par le modèle « clé-serrure ». L'idée est qu'une molécule chirale interagit de manière spécifique avec un autre composé chiral. Ces interactions seront donc différentes dans le cas où l'on change d'énantiomère. Le second ne sera pas reconnu par le composé chiral, ou du moins aura des interactions distinctes avec celui-ci. C'est le cas représenté en figure N°6. L'énantiomère A peut être reconnu efficacement par le récepteur biologique, mais son image miroir, l'énantiomère B est incapable d'interagir avec ce même récepteur. [9,10,13,14]

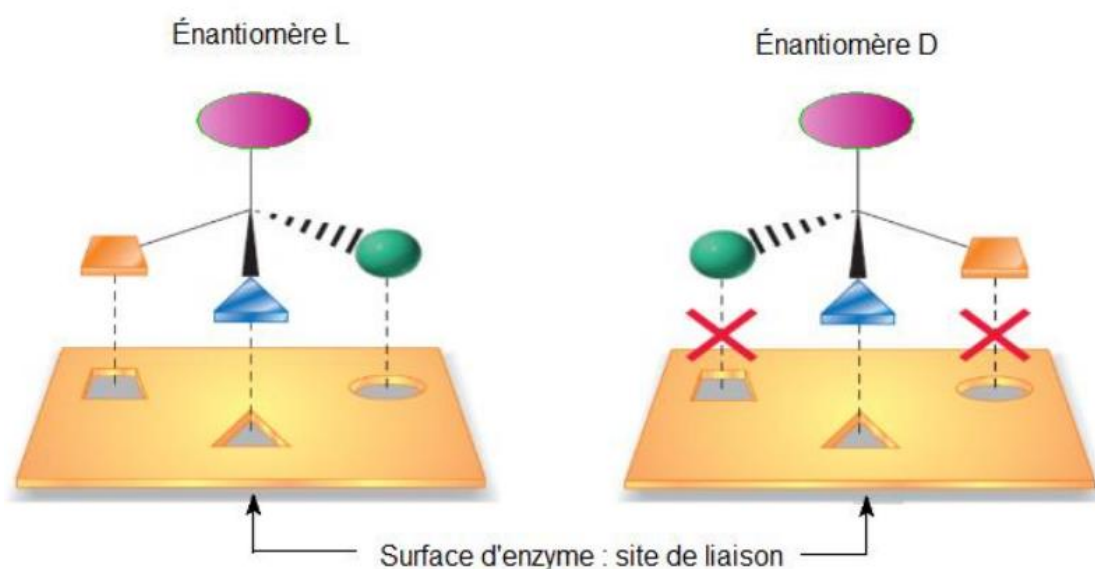


Figure N°6 : illustration du principe du modèle clé-serrure [10]

De manière plus imagée, le modèle « clé -serrure » peut être expliqué par les interactions entre nos mains et une paire de gants. Nos mains et les gants sont tous deux un ensemble d'images miroirs non superposables et de fait, notre main gauche ne peut pas s'insérer convenablement dans le gant droit et vice-versa.

Ce modèle est très important dans le milieu pharmaceutique car généralement un bio-récepteur est chiral et ne reconnaît que l'un des énantiomères du médicament. L'autre fournira ainsi des propriétés physiologiques distinctes et, éventuellement nocives. Nous pouvons par exemple citer le cas de la thalidomide dont la structure est reprise en figure N°7. La forme énantiomérique (R) servait à soulager l'insomnie et les nausées matinales accompagnant le début d'une grossesse. Mais il a été découvert après sa commercialisation sous forme racémique que la forme (S) ne réagissait pas de la même manière. Cette dernière possédait un effet tératogène (causant d'importantes anomalies congénitales) et a ainsi mené à un total de 10 à 20 mille victimes dans les années 1960. [10,14]

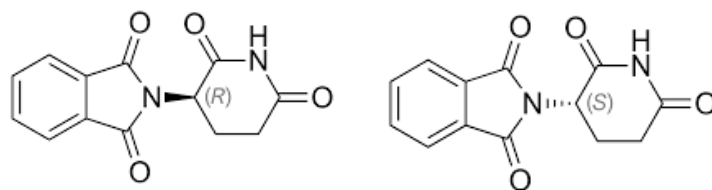


Figure N°7 : structure des deux formes énantiomères de la thalidomide ^[14]

Aujourd'hui, un médicament ne peut être vendu sous forme de mélange racémique qu'après avoir étudié et prouvé l'effet non nocif des deux énantiomères sur le corps. Il est cependant fortement encouragé de ne développer et vendre que des médicaments ne comprenant que la forme énantiomérique d'intérêt. Ceci pose cependant un problème pour la séparation de ces formes énantiomères car elles possèdent les mêmes propriétés. Leur séparation est appelée résolution et sera détaillée en section N°6. ^[10,14]

2.2.2.2 Les diastéréoisomères

Il s'agit d'isomères de configuration qui ne sont pas énantiomères l'un de l'autre. De tels composés ne sont pas des images miroirs l'un de l'autre mais restent toutefois non superposables. La figure N°8 permet l'illustration de la relation entre des diastéréoisomères et des énantiomères. ^[9,10,13]

De tels isomères ne possèdent pas les mêmes propriétés moléculaires et peuvent donc être séparés au sein d'un milieu achiral par des méthodes de séparation jouant sur la distinction de leurs propriétés.

Les relations d'isomérisie

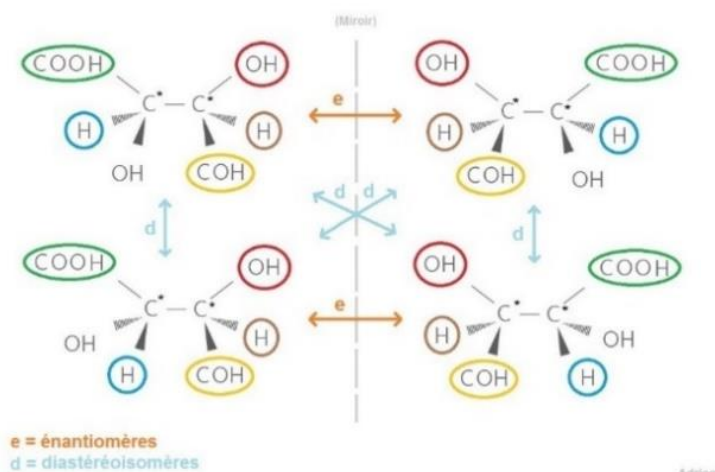


Figure N°8 : illustration des relations entre isomères de configuration d'un composé possédant deux carbones asymétriques (où « e » est l'abréviation d'énantiomère et « d » de diastéréoisomère) ^[13]

3 La chiralité

Une molécule asymétrique est dite chirale. Cela implique qu'elle ne possède pas de plan de symétrie ou de centre d'inversion. De ce fait, elle n'est pas superposable à son image miroir et possède au minimum un isomère de configuration. ^[9,10]

3.1 La racémisation

La chiralité d'une molécule engendre l'existence d'au moins un énantiomère par définition. Le passage d'un énantiomère à l'autre nécessite une réaction chimique. Ces réactions sont appelées réaction de racémisation. ^[14]

Formellement, la racémisation est la transformation d'un composé optiquement actif (énantiopur) en un composé racémique (dont l'activité optique est nulle) car elle s'effectue dans les deux sens. Un composé racémique étant un mélange équiproportionnel entre les deux formes énantiomères d'une même molécule. ^[14]

En d'autres mots, une réaction de racémisation consiste en une réaction permettant la transformation de chacun des énantiomères en l'autre de manière à établir un équilibre dynamique entre ces deux configurations.

3.2 Les types de chiralité

L'asymétrie d'une molécule, c'est-à-dire sa chiralité peut provenir de différentes sources telles que la présence d'un centre d'asymétrie, d'un plan de chiralité ou bien d'un axe de chiralité. Chacun de ces types de chiralité est détaillés aux sections N°3.2.1 à 3.3. ^[9,10,15]

3.2.1 Les centres d'asymétrie

Un exemple de centre d'asymétrie est fourni en figure N°9. Il s'agit d'atome ne possédant que des substituants de nature distincte. Dans le cas contraire, il posséderait un plan de symétrie et ne seraient pas asymétriques. L'un de ses substituants peut être un doublet non liant comme dans le cas de certaines amines, sulfoxyde ou phosphine, comme illustré en figure N°10. ^[9,10,13,15]



Figure N°9 : exemple d'un carbone asymétrique et de son image miroir ^[adapté de 15]

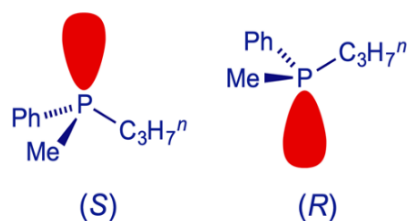


Figure N°10 : deux formes énantiomères du méthylpropylphénylphosphine ^[adapté de 14]

Une telle molécule n'est pas superposable à son image miroir, elle engendrera donc des stéréoisomères. Une molécule possédera généralement « 2^n » stéréoisomères avec « n » étant le nombre de centre asymétrique possédé par la molécule (le nombre de stéréoisomère peut être inférieur à cette valeur dans le cas où certaines combinaisons des centres d'asymétrie induisent un plan de symétrie). Parmi ces derniers, il y a « 2^{n-1} » paires d'énantiomères. ^[9,10,13,15]

Les centres d'asymétries peuvent être décrits et nommés selon leur configuration. Les différents ensembles de règles permettant cette nomination sont repris à la section 3.4.1.

La relation entre la configuration des différents centres d'asymétrie d'une molécule permet la détermination du type de stéréoisomère en présence : ^[9,10,13,15]

- Deux molécules sont énantiomères si chacun de leurs centres d'asymétrie sont de configuration opposée (correspondant ainsi à leur image miroir l'un de l'autre)
 - Deux molécules sont diastéréoisomères si elles possèdent plus d'un centre de symétrie (« $n > 1$ ») et qu'elles ne sont pas énantiomère l'une de l'autre ; c'est à dire qu'elles possèdent une configuration opposée sur « 1 à $n-1$ » de leurs centres d'asymétrie
- Remarque : Des molécules diastéréoisomères qui ne diffèrent que par la configuration d'un seul de leur centre d'asymétrie sont appelées épimères

3.2.2 La chiralité planaire

Cette chiralité n'est pas strictement définie par l'IUPAC. Il donne l'exemple du E-cyclooctène (repris en figure N°11) sans toutefois en donner une définition stricte.

La chiralité planaire a lieu lorsque qu'une molécule possède une partie de ses atomes dans un plan et une autre partie en dehors de ce dernier. De plus, les atomes en dehors du plan doivent engendrer une distinction de ses deux faces. ^[15,16,17]

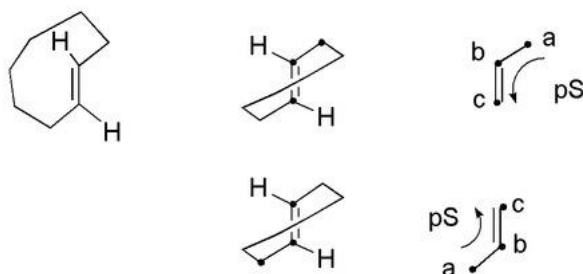


Figure N°11 : exemple de la chiralité planaire du E-cyclooctène ^[16]

Le E-cyclooctène repris en figure N°11 correspond à la définition de chiralité planaire mentionnée ; il possède des atomes dans un même plan (ceux de la double liaison) et le reste de ses atomes hors de ce plan, engendrant ainsi une chiralité en absence d'un centre ou d'un axe de chiralité. ^[15,16,17]

3.2.3 La chiralité axiale

La chiralité axiale décrit le cas où l'asymétrie d'un composé vient d'un axe autour duquel un ou plusieurs substituants sont dans une disposition spatiale ne leur permettant pas de se superposer à leur image miroir. Ce type de chiralité est entre autres trouvé dans le cas des allènes, des composés hélicoïdaux et des atropoisomères. ^[15,18,23]

Un allène est un hydrocarbure dont l'un des atomes de carbone est hybridé « sp » (il possède donc une géométrie linéaire) et est relié à deux autres atomes de carbone par des liaisons doubles. En d'autres mots, il s'agit d'un diène avec deux doubles liaisons consécutives sur un même carbone. De ce fait, les substituants sont placés dans des plans orthogonaux avec les rotations bloquées, engendrant ainsi l'asymétrie moléculaire comme illustrée en figure N°12. ^[15,18,23]

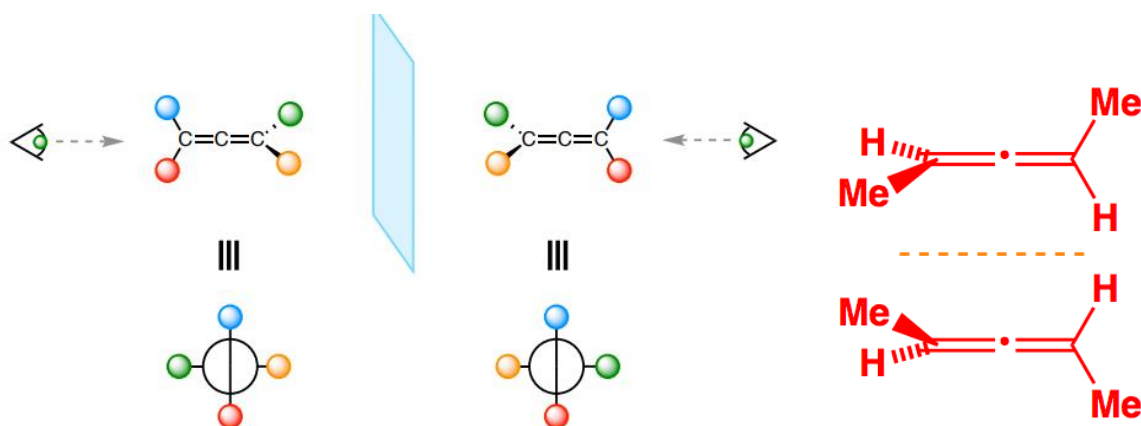


Figure N°12 ; représentation de la chiralité axiale des allènes ^[18,20]

Les composés hélicoïdaux sont des molécules tournant autour d'un axe central. Les contraintes sur le recouvrement des liaisons entraînent une conformation en hélice chirale comme illustré en figure N°13. L'exemple le plus connu d'une telle chiralité est l'ADN. ^[15,19]



Figure N°13 ; illustrations de la structure d'hélice chirale ^[adapté de 19,21]

Un atropoisomère, dont un exemple est fourni en figure N°14, est une molécule dont la chiralité axiale provient du blocage des rotations autour d'une liaison simple. En conséquence, le passage entre deux conformations est impossible, d'où la nécessité de briser des liaisons (expliquant pourquoi il s'agit d'un type d'isomère de configuration et non de conformation). ^[15,18]

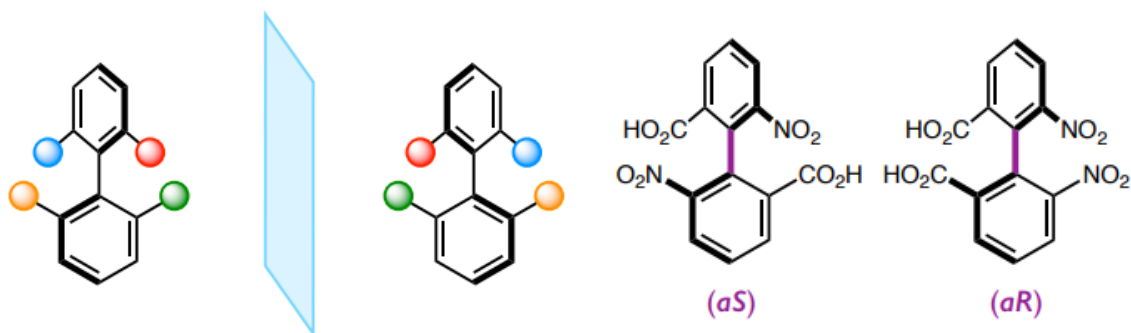


Figure N°14 : représentations de la structure d'un atropoisomère ^[18]

La cause du blocage des rotations autour d'une liaison simple est l'encombrement stérique autour de cette dernière comme représenté en figure N°15. Théoriquement, d'autres facteurs tels que la longueur et la rigidité de la liaison contribuent également à la stabilité individuelle des atropoisomères, mais l'encombrement stérique reste le facteur déterminant dans la majorité des cas. ^[15,18]

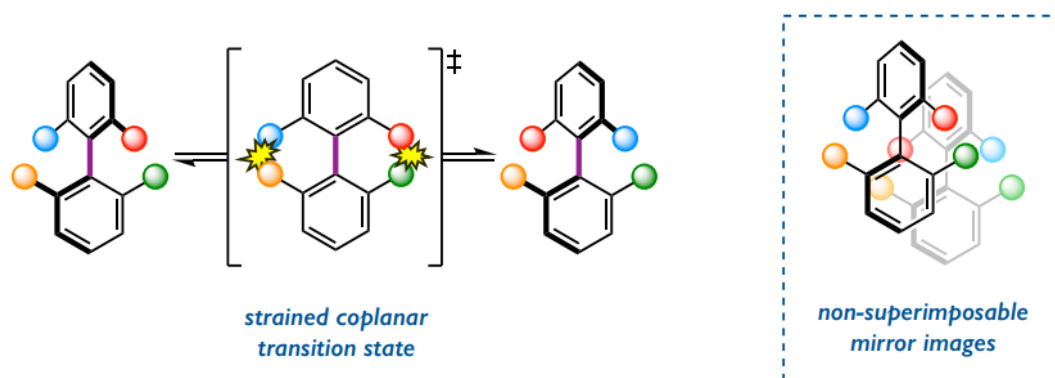


Figure N°15 : schéma du blocage de rotation d'un atropoisomère engendrant sa chiralité axiale ^[18]

3.3 Zoom sur les atropoisomères

Comme dit précédemment, les atropoisomères sont des stéréoisomères de configuration et non de conformation dû à la valeur de la barrière énergétique les empêchant de racémiser dans les conditions ambiantes de température en laboratoire. Cette « valeur limite » entre conformation et atropoisomère est toutefois vague. En conséquence, on s'appuiera sur la classification réalisée en solution par le Dr. Steven R. LaPlante pour distinguer les atropoisomères selon la valeur de leur barrière énergétique, et donc parallèlement de leur période de demi-vie. Cette classification ainsi que les valeurs associées à chacune des classes est reprise en figure N°16 et expliquée en détails ci-dessous. ^[18,22,23]

La classe 1 correspond aux composés pour lesquels la valeur de barrière énergétique (0~20 kcal/mol) n'est pas suffisante pour permettre leur isolation sous forme optiquement pure à température ambiante. Les atropoisomères appartenant à cette catégorie ont un temps de demi-vie de l'ordre de plusieurs nanosecondes jusqu'à une valeur limite de 1000 secondes (valeur fixée arbitrairement par le Dr. Michinori Okī). Les atropoisomères de classe 1 ne présentent donc pas de chiralité axiale. Ils sont donc considérés comme des isomères de conformation car la rotation autour de la liaison d'intérêt est davantage obstruée que bloquée (leur permettant de racémiser spontanément).

Seuls les composés avec des barrières énergétiques de rotations supérieures ou égales à 20 kcal/mol peuvent être véritablement considérés comme des isomères de configuration présentant une chiralité axiale.

Les atropoisomères de classe 3 ont des valeurs de barrière énergétique de rotation supérieures à 30 kcal/mol. Leur temps de demi-vie se chiffre, au minimum, en année. Ces composés sont donc chimiquement stables (c'est-à-dire cinétiquement inertes).

Les atropoisomères de classe 2 sont intermédiaires aux deux classes précédentes ; leur barrière énergétique de rotation se chiffre à une valeur allant de 20 à 30 kcal/mol. Cela correspond à une demi-vie pouvant aller de plusieurs minutes à plusieurs mois. Ces valeurs sont suffisantes pour les considérer comme des isomères de configuration mais ils restent toutefois instables (racémisant plus ou moins rapidement).

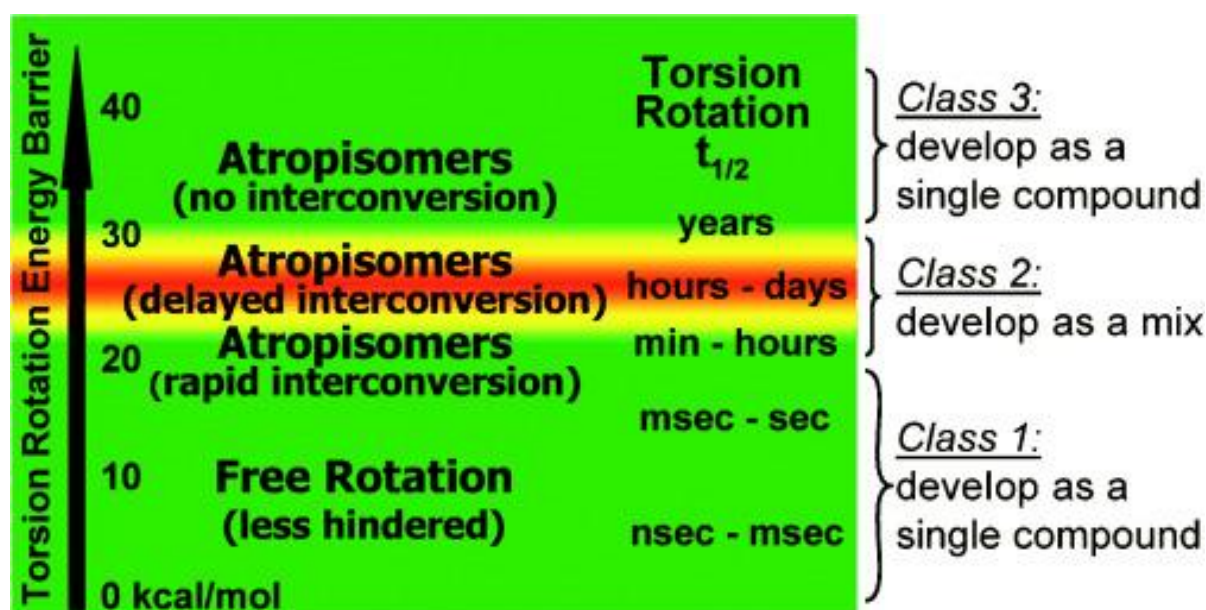


Figure N°16 : classification des atropoisomères réalisée par le Dr. Steven R. LaPlante ^[22]

3.4 Les différentes nomenclatures

Il a été vu précédemment que des molécules chirales donnaient lieu à différents isomères de configuration, identiques en tout point à l'exception de la position relative de leurs atomes. Vu que ces configurations ont des réactivités et autres propriétés différentes (comme décrit selon le modèle « clé-serrure » détaillé à la section 3.2.1), il a été nécessaire de définir des règles de nomenclature permettant leur discrimination. ^[15,24]

La première consiste à nommer les énantiomères d'une paire selon leur capacité à faire tourner le plan de polarisation de la lumière : ^[15,24]

- L'énantiomère faisant tourner le plan de polarisation dans le sens horlogique pour un observateur recevant la lumière est dit dextrogyre. Il sera noté (+) ou (d) selon la convention employée.

- L'énantiomère faisant tourner le plan de polarisation dans le sens anti-horlogique pour un observateur recevant la lumière est dit lévogyre. Il sera noté (-) ou (l) selon la convention employée.

Cette nomenclature n'a cependant aucun lien avec la structure des énantiomères étudiés.

La seconde est celle de Fischer et ne s'applique qu'à certaines biomolécules, principalement des protéines ou des sucres. Elle consiste à représenter la molécule étudiée dans la configuration de Fischer comme dans l'exemple fourni en figure N°17. Cette représentation consiste à placer la chaîne carbonée verticalement avec le carbone le plus oxydé (celui portant une fonction aldéhyde pour les sucres, et une fonction acide carboxylique pour les acides aminés) en haut et les substituants de la chaîne vers l'observateur (« hors de la feuille »). Ensuite, la molécule sera nommée « D » ou « L » selon que le groupement « OH » du dernier carbone asymétrique est, respectivement, à droite ou à gauche de la chaîne carbonée. [15,24]

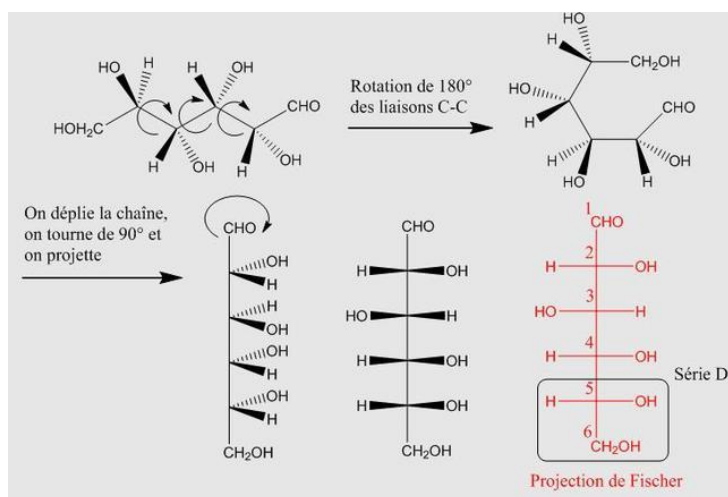


Figure N°17 : illustration de la projection et nomenclature de Fischer appliquée à un sucre [24]

La dernière est celle de Cahn-Ingold-Prelog. Elle consiste à nommer les sources de chiralité selon leur configuration absolue. La configuration absolue d'une structure chirale est définie par le sens de rotation des substituants classés selon leur numéro atomique. Il s'agit de la méthode employée lors de ce travail et elle sera donc expliquée plus en détail pour chaque source de chiralité vue à la section 3.2.

3.4.1 La nomenclature des centres d'asymétrie selon CIP

Les règles de Cahn-Ingold-Prelog appliquées aux centres d'asymétrie consistent à déterminer le sens de rotation des substituants de ce centre. Cette détermination est illustrée par la figure N°18.

L'ordre de priorité des substituants est attribué selon leur numéro atomique. La plus haute priorité est donnée à l'atome possédant le nombre atomique le plus élevé (ici le brome) et ainsi de suite pour arriver finalement à l'atome possédant le nombre atomique le plus bas. Puis, par convention, on observe la molécule selon l'axe formé par le centre d'asymétrie et le substituant de plus basse priorité (ici l'hydrogène). Depuis ce point de vue, le sens de rotation des substituants selon leur priorité (de la plus haute à la plus basse) détermine la configuration absolue du centre asymétrique ; (R) pour le sens horlogique et (S) pour le sens anti-horlogique. Cette nomination est généralement précisée devant le nom de la molécule. [15,24,26]

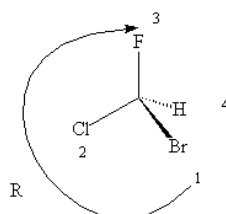


Figure N°18 : illustration de la configuration absolue d'un carbone asymétrique [26]

3.4.2 La nomenclature des plans de chiralité selon CIP

Les règles de Cahn-Ingold-Prelog appliquées à des composés présentant une chiralité planaire les nomme (*R_p*) et (*S_p*) par analogie à la nomenclature des centres d'asymétrie. L'application de ces règles est illustrée à la figure N°19 pour l'exemple d'un complexe de ferrocène.

Le plan devant être considéré est défini par les substituants (« COOH » et « CH₃ ») et l'atome central (« fer »). Puis, pour déterminer sa nomenclature, il faut adopter une représentation de Newman. Les substituants sont classés par priorité selon la valeur de leur numéro atomique (du plus haut au plus bas, ici « COOH » (a), « CH₃ » (b) et « H » (c)). L'observateur est ensuite placé sur la position de l'atome central (ici le fer ; « Fe ») et le sens de rotation du substituant de plus haute priorité vers ceux de plus basse définit la nomenclature des stéréoisomères ; (*R_p*) correspondant au sens de rotation horlogique et (*S_p*) au sens anti-horlogique. [15,16,17]

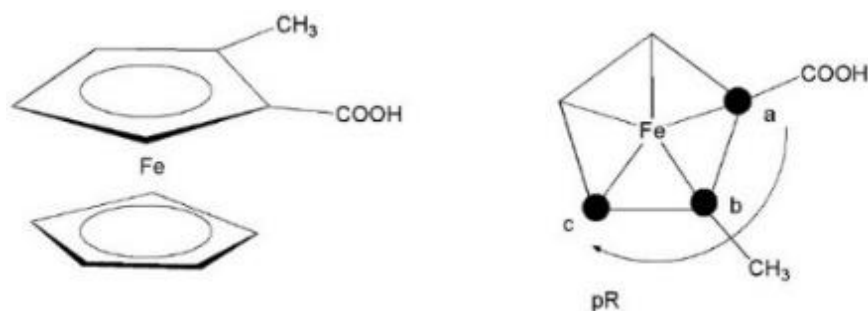


Figure N°19 : détermination de la configuration absolue d'un composé planaire [16]

3.4.3 La nomenclature des axes de chiralité selon CIP

Les règles de Cahn-Ingold-Prelog appliquées à la chiralité axiale, dont un exemple est fourni en figure N°20, ont un principe similaire par rapport à la nomenclature des centres asymétriques. Il y a cependant une nuance lors de l'attribution des priorités aux différents substituants.

Les substituants de la liaison bloquée (qui définit l'axe de chiralité) sont classés selon leur numéro atomique, pour chacun des atomes de la liaison (indépendamment l'un de l'autre). Ensuite, la priorité est donnée aux deux substituants de l'atome « avant » de la projection de Newman de l'axe de chiralité. Puis, le stéréoisomère est nommé selon le sens de rotation des deux substituants de l'atome « avant » (dans l'ordre de leur priorité respective) vers celui ayant la priorité la plus élevée de l'atome « arrière », comme réalisé en figure N°20. La nomination (*R_a*) correspond au sens horlogique et la nomination (*S_a*) au sens anti-horlogique. [15,25]

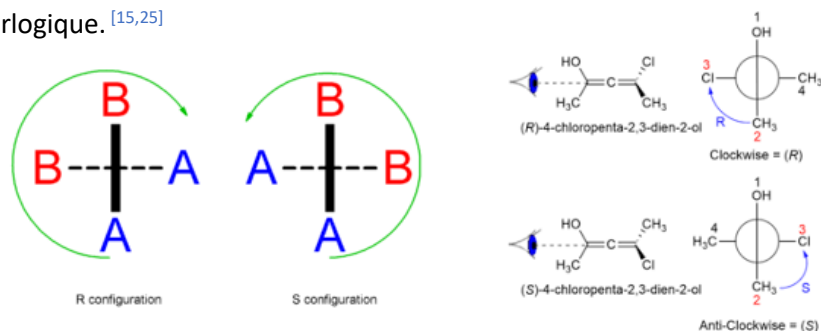


Figure N°20 : nomination de composés présentant une chiralité axiale selon les règles de Cahn-Ingold-Prelog [25]

4 La chiralité dans la cristallisation

La cristallisation s'effectuant au sein d'une solution possédant des proportions équivalentes de chacun des énantiomères (une telle solution est dite racémique) peut fournir 3 types de phases solides : ^[27,29,30]

- Les composés racémiques (correspondant à plus ou moins 90% des composés) ; phase solide au sein de laquelle les deux énantiomères cristallisent ensemble en proportions équivalentes dans une même structure ordonnée (représentation schématique en figure N°21).

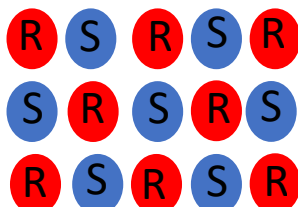


Figure N°21 : structure schématique d'un composé racémique

- Les conglomérats (correspondant à plus ou moins 10% des composés) ; mélange physique de cristaux purs de chacun des énantiomères (représentation schématique en figure N°22)



Figure N°22 : structure schématique d'un conglomérat

- Les solutions solides (correspondant à plus ou moins 0,1% des composés) ; les deux énantiomères sont en compétition pour une même position dans la structure cristalline. Il en résulte un solide homogène au niveau macroscopique mais désordonné au niveau microscopique ; les deux énantiomères cristallisent au sein d'une même structure sans ordre apparent (schématique en figure N°23).

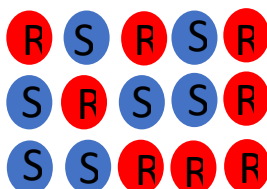


Figure N°23 : représentation schématique d'une solution solide

Chacune de ces phases solides peuvent être associées à un diagramme de phase binaire qui leur est spécifique. Des exemples de tels diagrammes sont fournis en figure N°24 pour chacun de ces comportements. ^[27]

Sur chacun de ces diagrammes, la courbe supérieure correspond à la température de fusion du système, c'est-à-dire à la température caractérisant la disparition totale de toute phase solide en suspension. Pour être plus précis, cette séparation entre un milieu entièrement liquide et un milieu possédant un équilibre entre une phase liquide et une phase solide est appelée liquidus.

De même, sur les diagrammes 24.a et 24.b, la séparation entre un milieu entièrement solide et un milieu composé par un équilibre entre une phase solide et une phase liquide est appelée solidus.

De plus, la température de fusion minimale du système est appelée température eutectique. La phase liquide caractérisée par cette température est de composition définie par la thermodynamique du système. Elle correspond à un maxima du terme entropique au sein de l'équation de l'énergie libre du système (et donc à un minimum de cette énergie libre).

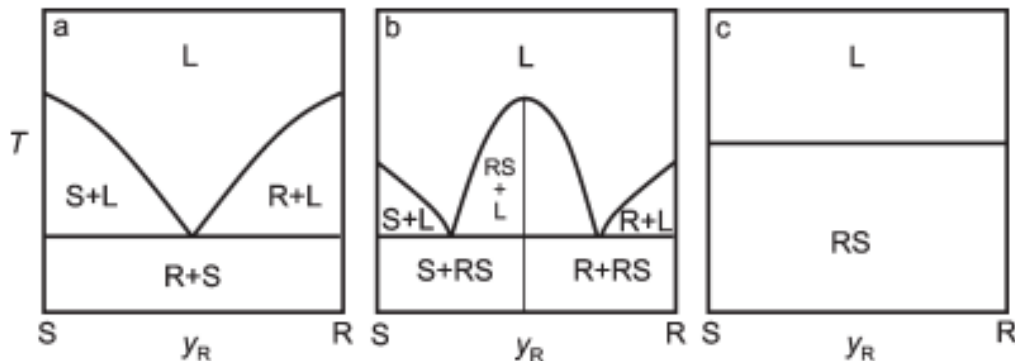


Figure N°24 : diagrammes de phase binaire de mélanges d'énantiomères formant (a) un conglomérat, (b) un composé racémique et (c) une solution solide (« R, S, RS, et L » représentent respectivement une phase cristalline composée de l'énantiomère (R), de l'énantiomère (S), d'une structure cristalline ordonnée des deux énantiomères (R&S) et d'une phase liquide) ^[27]

Le diagramme 24.a correspond au comportement de type conglomérat. Dans ce cas, les cristaux énantiopurs sont les plus stables pour toute composition possible du système (de « $0 \leq y_R \leq 1$ ») aux températures inférieures à celles de fusion. De plus, on soulignera que la température de fusion correspondant aux compositions pures de chacun des énantiomères (« $y_R = 0$ et 1 ») est égale par définition (confer section N°2.2.2.1), d'où l'aspect symétrique du diagramme. Puis, plus la composition du soluté tend vers un mélange racémique, plus la température de fusion diminue, se rapprochant ainsi de la température eutectique. ^[27]

Le diagramme 24.b correspond au comportement de type composé racémique. À ses extrémités, la température de fusion correspond à celle des formes énantiomères purs (de même valeur tout comme le diagramme 24.a). Puis, la diminution de la pureté en énantiomère entraîne une diminution de la température de fusion jusqu'à une valeur eutectique (dont la composition dépend de la nature du composé). Au-delà de cette dernière, les cristaux racémiques (composé en proportion équivalente des deux énantiomères) sont plus stables que les cristaux énantiopurs, changeant ainsi le type de phase solide existant. La valeur de température de fusion des cristaux racémiques dépend de la nature du composé ; elle peut tout aussi bien être inférieure que supérieure à la température de fusion des composés énantiopurs. ^[27]

Le diagramme 24.c correspond au comportement de type solution solide idéale. Sur ce dernier, les deux énantiomères sont en compétition pour la même position dans le réseau cristallin et la température de fusion ne dépend pas de la fraction molaire en énantiomère du système. Il s'agit toutefois du cas le plus simple, le comportement des solutions solides est généralement plus complexe mais ne sera pas détaillé dans ce travail. ^[27]

L'exploitation de ces diagrammes de phase peut nous permettre de déterminer la composition de chacune des phases en présence ainsi que leur proportion relative par la règle du levier.

La composition des phases liquide et solide en équilibre pour un point intermédiaire entre le liquidus et le solidus peut être déterminée comme représenté en figure N°25. Pour ce faire, il est nécessaire de

tracer une droite horizontale passant par la composition du système à la température considérée et en projetant son intersection avec respectivement, le liquidus pour la composition de la phase liquide (point « M ») et le solidus pour la composition de la phase solide (point « P »), sur l'axe des abscisses. De plus, la règle du levier permet également de déterminer la proportion entre les phases solide et liquide en employant les formules suivantes : [29,30]

$$\left(\frac{[MN]}{[MP]}\right) \times 100 = \% \text{ en phase solide}$$

$$\left(\frac{[NP]}{[MP]}\right) \times 100 = \% \text{ en phase liquide}$$

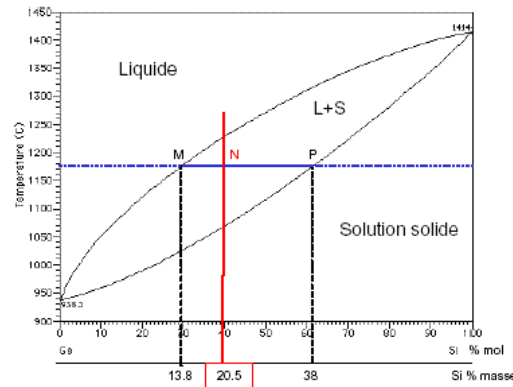


Figure N°25 : illustration de la règle du levier appliquée à un diagramme de phase binaire [29]

Ces diagrammes de phase binaire ne dépendent que deux paramètres : la température et la composition du système. Ce ne sont cependant pas les seuls paramètres importants à prendre en compte lors de l'étude de la cristallisation d'un composé ; il y a également la proportion en solvant.

Pour permettre l'étude de cette variable, il faut employer des diagrammes ternaires. Ces derniers sont établis à une température fixe et ne dépendent que de la composition globale du système (c'est-à-dire des variations de la quantité de solvant et de soluté).

Les diagrammes ternaires caractéristiques de conglomerat et de composé racémique sont repris en figure N°26. Sur ces derniers, chaque sommet correspond à une composition globale de 100% du composé correspondant. Les compositions décrites par les côtés sont un mélange de 2 composés car la concentration globale de celui caractérisant le sommet opposé est nulle. Les zones intérieures sont composées des 3 éléments repris aux extrémités du graphique et la composition globale est dictée par la distance relative à chacun des coins du graphique.

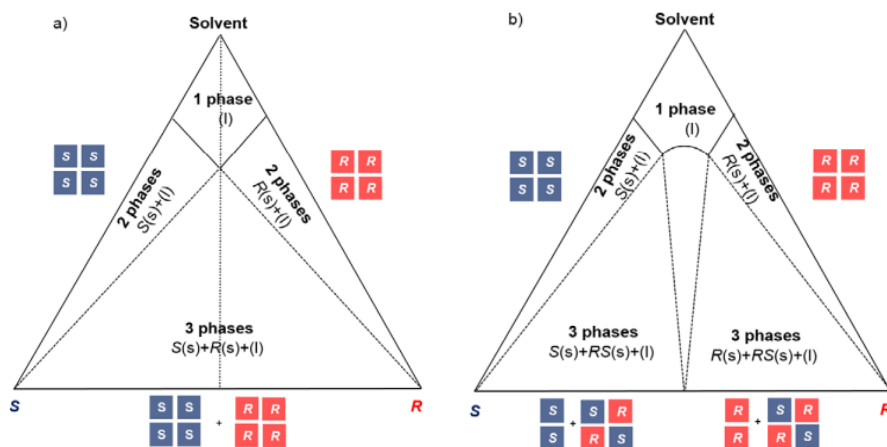


Figure N°26 : diagramme ternaire d'un (a) composé conglomerat et (b) composé racémique

La règle du levier peut également être employée sur ces diagrammes ternaires pour déterminer la composition et la proportion relative des différentes phases en équilibres. Il y a cependant quelques nuances selon la zone du diagramme étudiée.

Pour les zones mettant en équilibre deux phases, une solide et une liquide, la règle du levier consiste à relier le sommet caractérisant le composé de la phase solide au liquidus tout en passant par le point définissant la composition du mélange. Ensuite, la proportion relative des deux phases peut être déterminée par des formules analogues à celles utilisées pour les diagrammes binaires. Pour la proportion de la phase solide, il s'agit de l'énantiomère pur par définition de la zone et pour la phase liquide, sa composition est donnée par le point d'intersection de la droite tracée avec le liquidus.

Dans le cas où le mélange se caractérise par trois phases, il est nécessaire de relier le point caractérisant l'eutectique (minimum local du liquidus) à l'axe opposé au sommet caractérisant le solvant, tout en passant par le point définissant le mélange. Une fois de plus, la détermination des proportions relatives entre les phases solides et la phase liquide s'effectuera à l'aide des mêmes formules. La composition de la phase liquide reste constante et égale à l'eutectique.

Il en est de même que pour les zones mettant en jeu deux phases pour la partie centrale dans le cas de composés racémiques. La seule nuance est qu'au lieu de partir d'un sommet vers le liquidus, la droite tracée démarre depuis le milieu du côté opposé au sommet caractérisant le solvant (point de proportion équivalente entre les deux composés solides).

5 Les co-cristaux hétérogènes

Au-delà de l'effet des composés isomériques sur la cristallisation, il est également nécessaire de voir le cas où des composés de nature différente cristallisent ensemble. Ce cas de figure donne lieu à différents types de phase solide parmi lesquels on nommera les sels, les hydrates, les solvates, les co-cristaux et les co-cristaux solvates. La structure de chacune de ces phases solides est représentée en figure N°27. ^[28]

- Les sels se définissent comme un composé ionique. Leur structure se compose d'un assemblage moléculaire de cations et d'anions dont la charge globale est neutre.
- Les hydrates sont des composés formés par une structure incorporant un composé et des molécules d'eau dans sa structure cristalline.
- Les solvates sont identiques aux hydrates à la nuance que les molécules d'eau sont remplacées par un solvant (substance liquide à la température d'utilisation).
- Les co-cristaux sont des solides cristallins homogènes composés d'au moins deux constituants distincts (appelés coformères) arrangés de manière ordonnée dans un rapport stœchiométrique déterminé.
- Les co-cristaux solvates sont identiques aux co-cristaux à la nuance qu'ils intègrent également le solvant dans leur structure cristalline.

Des diagrammes de phase binaire et ternaire, fonctionnant selon des règles similaires à ceux vus précédemment, peuvent également être associés à chacune de ces phases solides. Ils ne possèdent cependant pas la symétrie engendrée par l'isométrie des composants et sont donc de nature plus complexe et moins régulière.

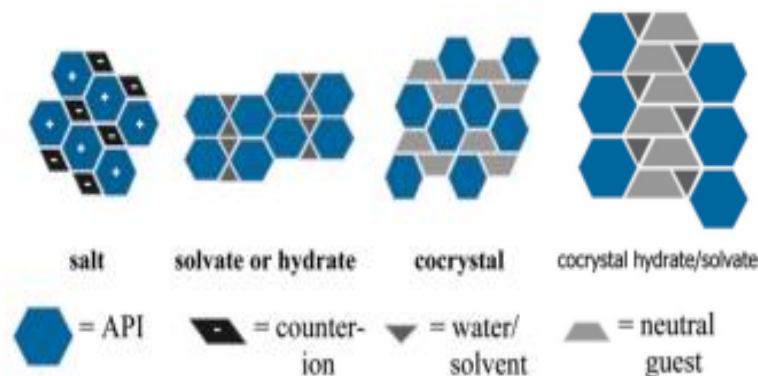


Figure N°27 : structure schématique de différents types de phase solide formé par cristallisation de composés de nature distincte ^[adapté depuis 28]

6 La résolution racémique

La résolution racémique, aussi appelée dédoublement racémique, consiste à séparer deux composés énantiomères présents au sein d'un même échantillon. Il peut s'agir d'un procédé plus ou moins complexe selon les composés concernés car deux énantiomères possèdent les mêmes propriétés physiques et chimiques dans un milieu achiral. ^[9,10]

Leur séparation nécessite donc de les faire interagir avec des molécules ou milieux chiraux pour permettre la discrimination de leurs propriétés et ainsi permettre leur séparation.

Il existe différents types de résolution tels que :

- Le dédoublement diastéréoisomérique
- Le dédoublement cinétique
- La résolution par chromatographie (HPLC chirale)
- La résolution par cristallisation préférentielle
- Le dédoublement dynamique

Chacune de ces méthodes de résolution sont détaillées au sein des sections 6.1 à 6.5.

6.1 Les dédoublements diastéréoisomériques

Cette méthode, dont le principe est illustré à la figure N°28, consiste à convertir un mélange de composés énantiomériques en un mélange de composés diastéréoisomériques par réaction complète avec un composé stéréochimiquement pur.

Les diastéréoisomères présents au sein du nouveau mélange peuvent être séparés par des méthodes de laboratoire classiques telles que la décantation, la séparation liquide-liquide ou bien la cristallisation sélective car, pour rappel des composés diastéréoisomériques possèdent des propriétés physiques et chimiques différentes. ^[9,10]

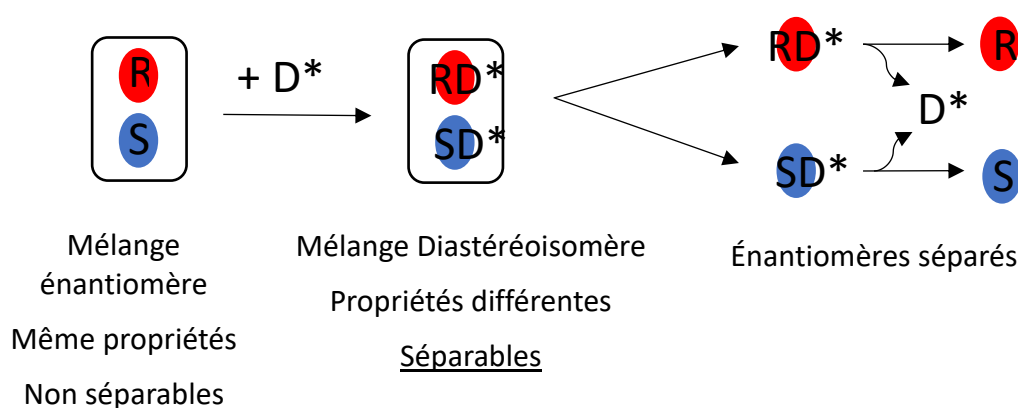


Figure N°28 : résolution d'un mélange de composés énantiomères par dédoublement diastéréoisomérique (« R » et « S » font référence aux deux formes énantiomères d'un composé et « D* » à un composé réactif énantiomériquement pur)

6.2 Les dédoublements cinétiques

Une résolution par dédoublement cinétique consiste également à faire réagir les deux composés énantiomères avec un composé stéréochimiquement pur. Cette méthode ne cherche cependant pas à faire réagir chacun des énantiomères avec le nouveau composé mais seulement l'un des deux. [9,10]

Pour ce faire, il est nécessaire de jouer sur la cinétique des réactions ; les états de transition obtenus pour la réaction de chacun des énantiomères sont des diastéréoisomères. Ils ne possèdent donc pas la même énergie d'activation. De ce fait, chacun des énantiomères réagira à des vitesses différentes avec le composé stéréochimiquement pur. Si les vitesses de réaction sont suffisamment différentes, il est possible de ne faire réagir majoritairement que l'un des deux énantiomères, permettant ainsi la récupération totale de celui qui ne réagit pas. [9,10]

Un tel dédoublement peut également être réalisé par réaction avec un composé achiral si l'on est en présence d'un catalyseur chiral. C'est ce dernier qui introduira la diastéréoisomérisation des états de transition. C'est notamment le cas dans le milieu biologique avec les enzymes qui sont généralement des catalyseurs chiraux.

6.3 La résolution par chromatographie chirale

Cette méthode, illustrée en figure N°29, consiste à réaliser une chromatographie du mélange d'énantiomères en employant une phase stationnaire chirale. Les énantiomères interagissent ainsi de manière non covalente avec la phase stationnaire et formeront des complexes diastéréomères (selon des interactions décrites par le modèle « clés-serrure » expliqué à la section 2.2.2.1). Cela aura pour effet de différencier leur vitesse d'élution. Donc, deux énantiomères prendront une durée différente pour traverser la phase stationnaire et ils pourront ainsi être récupérés dans des récipients distincts. [10,31]

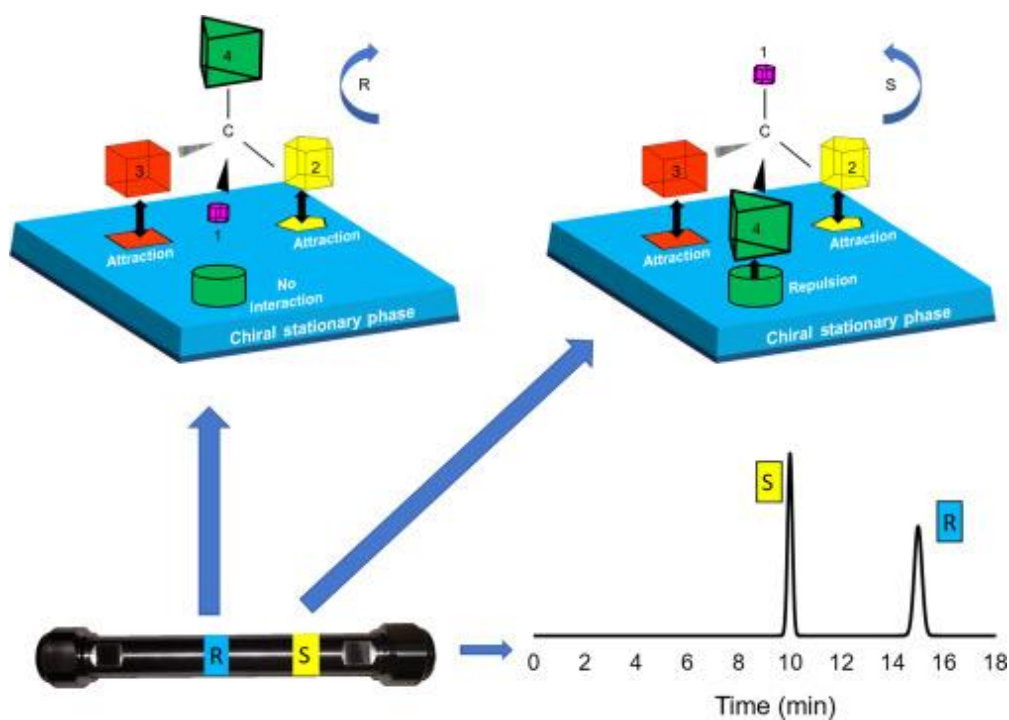


Figure N°29 : illustration du principe de la résolution par chromatographie chirale

6.4 La résolution par cristallisation préférentielle

La cristallisation préférentielle ne fonctionne qu'avec des composés de type conglomerat. Elle consiste à jouer sur la cinétique de cristallisation pour différencier les deux énantiomères. Pour ce faire, il est nécessaire d'ensemencer un cristal de l'énantiomère que l'on désire obtenir dans un milieu en légère sursaturation. Il en résultera des conditions favorisant la croissance cristalline de cet énantiomère or que le second restera en solution car la nucléation n'aura pas réussi à débiter à cause d'une énergie libre de sursaturation insuffisante. ^[9,10]

C'est par une version primitive de cette méthode que Louis Pasteur a découvert la notion d'énantiomère en 1853. Il a réussi à séparer les deux formes énantiomères de cristaux de tartrate d'ammonium et de sodium, puis à découvrir leurs propriétés optiques opposées. ^[10]

6.5 Les dédoublements dynamiques

La notion de dynamique implique l'existence d'un équilibre de racémisation entre les énantiomères. La séparation des énantiomères doit toutefois se baser sur une méthode de dédoublement précédemment vue. La distinction venant de l'équilibre de racémisation permet l'amélioration du rendement global de la résolution. ^[32]

Toutes les méthodes précédemment vues se contentent de séparer les énantiomères limitant ainsi le rendement à 50% de la matière initiale (s'il s'agissait d'un mélange racémique évidemment). Dans le cas d'un dédoublement dynamique, l'équilibre de racémisation permet la conversion de l'énantiomère non désiré en celui voulu, nous donnant ainsi théoriquement accès à un rendement de 100% de la matière initiale. ^[32]

La figure N°30 permet l'illustration du diagramme énergétique d'un dédoublement cinétique dynamique. Sur ce dernier, l'énantiomère (R) réagira plus rapidement que son homologue (S) qui sera consommé pour régénérer la forme (R) au fur et à mesure de sa consommation.

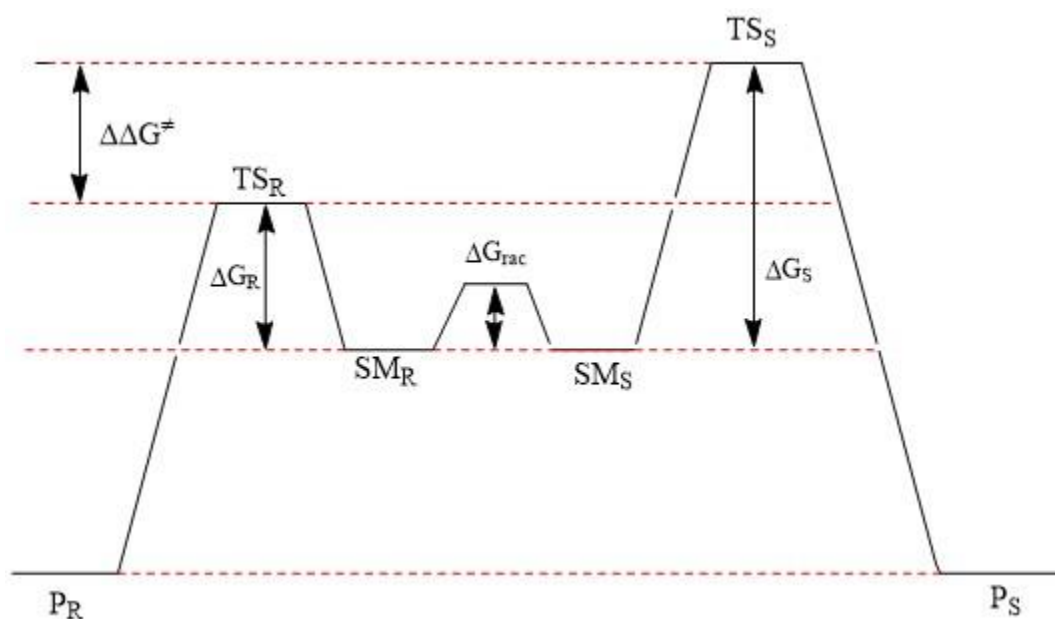


Figure N°30 : illustration du principe de la résolution par dédoublement cinétique dynamique ^[40]

7 Les techniques d'analyses

7.1 La diffraction des rayons X sur poudres (DRX-P)

La diffraction des rayons X est une technique permettant la caractérisation de la structure de matériaux. Elle permet de déterminer si l'échantillon analysé possède une structure ordonnée ou non, c'est-à-dire s'il est cristallin ou amorphe. Ceci est visible par l'allure du diffractogramme, résultat d'une telle analyse. Un diffractogramme est un spectre ayant pour ordonnée l'intensité des rayons diffractés et pour abscisse deux fois la valeur de l'angle de diffraction (aussi appelé angle de Bragg). Si le diffractogramme obtenu se définit par des pics distincts alors l'échantillon est cristallin car chacun de ces pics correspond à une famille de plan cristallin de sa structure. Dans le cas où le diffractogramme n'est pas bien défini, ne met pas de pic en évidence, alors le matériau est amorphe car les rayons X sont diffractés dans toutes les directions sans préférence. ^[33]

Les rayons X sont un type de rayonnement électromagnétique produit par les transitions électroniques d'électron appartenant aux couches internes du noyau. Leur longueur d'onde varie généralement de 0,03 à 10 nm, ce qui correspond à des énergies de 0,5 à 30 keV.

La figure N°31 illustre la réalisation d'une mesure par diffraction des rayons X via un diffractomètre classique. Un diffractomètre est l'appareil employé lors d'une analyse par diffraction des rayons X. Il possède une source radioactive qui émet des rayons à une fréquence d'onde déterminée par sa nature. Ces rayonnements seront dirigés vers l'échantillon selon un angle qui variera au cours de la mesure. Et, le rayonnement incident sera diffracté avec plus ou moins d'intensité selon l'angle pour lequel il rencontre le réseau cristallin. ^[33]

La loi de Bragg permet de mettre en lien la valeur des angles pour lesquels un pic de diffraction est observé (correspondant à des interférences constructives entre les rayons diffractés) et la longueur d'onde de la source de rayon X exploitée pour déterminer la distance réticulaire du réseau. La distance réticulaire étant la distance séparant deux plans cristallins appartenant à la même famille. Il est ainsi possible de déterminer la structure cristalline d'un composé par étude de son diffractogramme. ^[33]

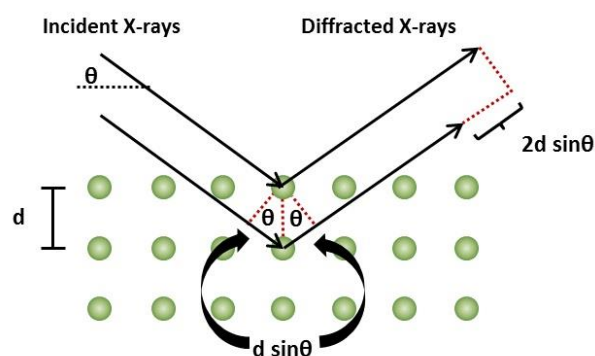


Figure N°31 : illustration du principe d'une mesure par diffraction des rayons X ^[33]

Loi de Bragg

$$n \lambda = 2 d \sin \theta$$

n = ordre de la diffraction (nombre entier positif)

λ = longueur d'onde des rayons X émis

d = distance réticulaire (plus courte distance entre 2 plans réticulaires d'une même famille)

θ = l'angle de Bragg, moitié de l'angle entre le faisceau incident et la direction du détecteur

7.2 L'analyse thermogravimétrique (TGA)

Il s'agit d'une technique d'analyse quantitative permettant l'étude de la stabilité thermique d'un composé. Elle consiste à mesurer les variations de sa masse lorsque l'on augmente progressivement la température en atmosphère contrôlée (généralement inerte). De plus, il s'agit d'une étude cinétique donc les résultats dépendent des conditions expérimentales telle que la vitesse de chauffage. [34]

L'appareillage typique permettant cette analyse est fournis en figure N°32. Sur cette dernière, on peut voir que l'appareil consiste en une balance de haute précision (généralement à compensation électromagnétique pour une précision qui est de l'ordre du μg) dans un contenant permettant le contrôle de la composition gazeuse du milieu et d'un four permettant l'augmentation contrôlée de la température. [34]

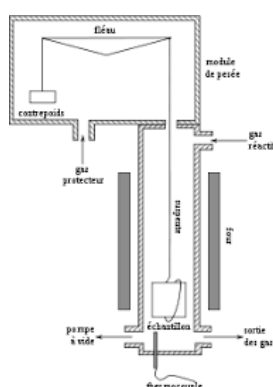


Figure N°32 : schéma du fonctionnement d'une TGA [35]

Pour les résultats obtenus par cette méthode, il s'agit de thermogramme dont l'un est fourni en figure N°33 à titre d'exemple. Un thermogramme nous permet d'observer pour quelles températures il y a diminution de la masse d'échantillon. Cette diminution peut être associée à une dégradation consistant en l'évaporation de composés volatils tels que le plus généralement des molécules de gaz carbonique ou d'oxygène. [34,36]

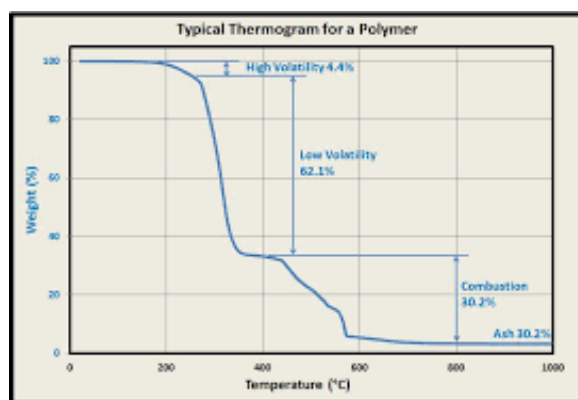


Figure N°33 : exemple d'un thermogramme typique obtenu pour l'étude TGA d'un polymère [36]

L'analyse par TGA est donc incapable de détecter les transitions de phase, les transitions polymorphiques et les réactions pour lesquelles la masse est invariante. Pour ce faire, il est nécessaire de coupler cette analyse avec une étude par calorimétrie différentielle à balayage (DSC). [34]

7.3 La calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

Il s'agit d'une méthode d'analyse permettant d'évaluer la stabilité thermique de composé. Elle peut fournir des informations sur la température de fusion, de cristallisation, de vaporisation, de transition vitreuse, de dégradation ainsi que sur les variations d'entropie et d'enthalpie leurs étant associées. Elle permet également la caractérisation de la transition vitreuse et tout autre effet entraînant une variation de la capacité thermique ou de la chaleur latente de l'échantillon. [37]

Le principe d'une mesure DSC, s'effectuant à l'aide d'un appareil tel que celui représenté en figure N°34, consiste à mesurer la différence d'énergie à apporter à un échantillon par rapport à une référence pour maintenir une vitesse de chauffage constante entre ces deux composés. En d'autres mots, il s'agit de la mesure du flux de chaleur, c'est-à-dire de la puissance nécessaire pour augmenter la température de manière contrôlée. [37]

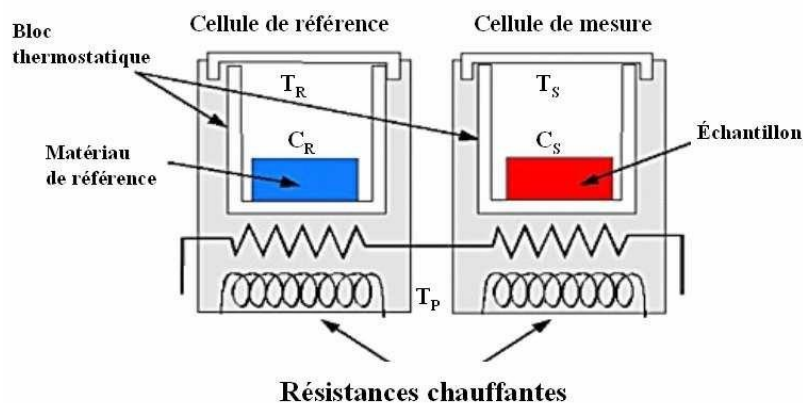


Figure N°34 : schéma du fonctionnement d'une DSC à compensation thermique [38]

La figure N°35 est un exemple de thermogramme expérimental obtenu par DSC. Sur ce dernier, on peut observer les phénomènes de transition vitreuse, de cristallisation ainsi que de fusion de l'échantillon. Chacun de ces phénomènes est caractérisé par la température à laquelle il s'effectue ainsi que de l'aire du pic les caractérisant. Cette aire correspond à l'énergies libérées ou bien fournies à l'échantillon pour permettre de conserver une élévation de sa température constante par rapport à la référence. De plus, la courbe de ce thermogramme correspond à la capacité thermique de l'échantillon et on peut voir les variations de cette dernière, notamment à la suite de la transition vitreuse de l'échantillon. [37]

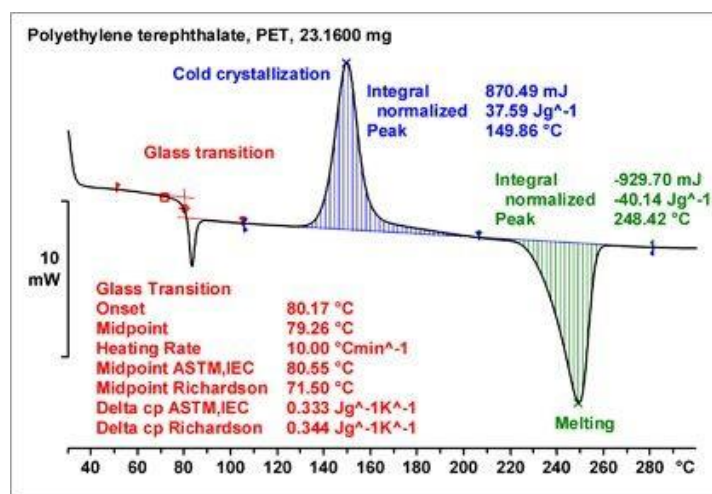


Figure N°35 : exemple d'un thermogramme [39]

8 Le contexte

Ce mémoire consiste en une partie de la thèse de Joséphine de Meester, une doctorante travaillant dans le laboratoire du Professeur Leyssens. L'objectif final de sa thèse est de réaliser la dé-racémisation « one pot » d'une molécule par le couplage d'une réaction de racémisation avec une réaction de résolution par cristallisation diastéréosélective dans un même cristalliseur.

Pour ce faire, il a été nécessaire de choisir un composé chiral qui permet l'établissement d'un équilibre de racémisation entre ses deux formes énantiomères. De plus, les conditions de racémisation doivent être compatibles avec les conditions de cristallisation de l'un des énantiomères, de manière à permettre la résolution du système.

La molécule d'intérêt sélectionnée pour ce travail est le 1,1'-bi-2-naphtol (= « Binol »). Elle fait partie de la famille des atropoisomères, détaillée précédemment aux sections N°3.2.3 et N°3.3.

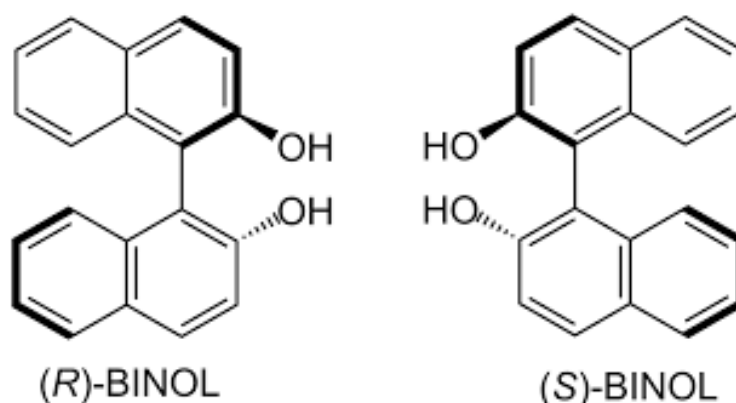
Les molécules de cette famille possèdent la capacité de racémiser au cours du temps. La durée nécessaire à l'établissement de l'équilibre de racémisation peut être diminuée en augmentant la température. Cependant, une trop haute augmentation n'est pas compatible avec la méthode de résolution choisie. En effet, chauffer augmente généralement la solubilité des composés, empêchant ainsi l'existence de cristaux en solution et donc la résolution du système.

C'est la raison pour laquelle l'atropoisomère choisi est le Binol. En effet, ce dernier possède la capacité de racémiser par un autre mécanisme que l'augmentation de la température. Ce second mécanisme est brièvement expliqué en section N°8.1.

Ensuite, après une recherche bibliographique, le composé énantiopur choisi pour permettre la résolution par cristallisation est le (R,R)-1,2-diphényl éthylènediamine (= « (R,R)-DADPE »). Il a été référencé que ce composé est capable de former des co-cristaux stables en solution avec chacun des énantiomères du Binol.

8.1 Le Binol

Le composé d'intérêt pour lequel on cherche un procédé de résolution par dédoublement diastéréoisomérique est le 1,1'-bi-2-naphtol (= « Binol ») dont la structure est fournie en figure N°36.



[Figure N°36 : structure moléculaire des deux formes énantiomères du Binol](#)

Comme représenté à la figure N°36, ce composé peut se présenter sous deux formes énantiomériques dues à sa chiralité axiale. Pour être plus précis, il s'agit d'un atropoisomère dû au blocage de la rotation

autour de la liaison simple « naphtyl – naphtyl » à cause de l'encombrement stérique généré par les groupements naphtyles et hydroxyles en position ortho de cette liaison.

Il appartient à la 3^{ème} catégorie des atropoisomères (selon la classification du Dr. Laplante détaillée en section N°3.3), c'est-à-dire que sa barrière d'énergie de rotation est supérieure à 30 kJ/mol et que sa vitesse de racémisation à température ambiante se décompte en année.

Les valeurs exactes de sa barrière énergétique et de son temps de demi-vie sont de 37.8 kcal/mol et 17.000 ans à TA, ce composé est donc considéré comme étant stable. Dû à cette propriété, le Binol ne racémise pas spontanément et peut donc être obtenu par synthèse asymétrique. Pour information, il peut également être employé comme ligand pour différents métaux de transition et servir comme catalyseur en synthèse asymétrique. [18]

Au-delà de sa stabilité, le Binol a été choisi comme composé d'intérêt pour sa capacité à racémiser par un autre mécanisme que l'exposition à de hautes températures. Ce second mécanisme est illustré en figure N°37 et correspond à une photoexcitation. [41]

Comme représenté en figure N°37, chacun des énantiomères du Binol peut être promu à un état excité par l'absorption de lumière UV-visible de longueur d'onde égale à 337 nm. Ces deux états excités pourront réagir avec une base (de pKa 11) pour former un produit achiral planaire. Ensuite ce produit, se désexcitera en émettant de la lumière UV-visible de longueur d'onde égale à 550 nm. Une fois désexcité, il récupérera l'hydrogène préalablement perdu et reformera ainsi l'un des deux énantiomères de départ. La probabilité de formation de chacun des énantiomères est identique permettant donc la racémisation du composé. [41]

En conclusion, par ce mécanisme réactionnel, chacun des deux énantiomères du Binol peut réagir et changer sa configuration. De plus, l'état d'équilibre d'un tel système correspond à un mélange équiproportionnelle de chacun des énantiomères, ce qui correspond à la définition de racémisation citée à la section N°3.1.

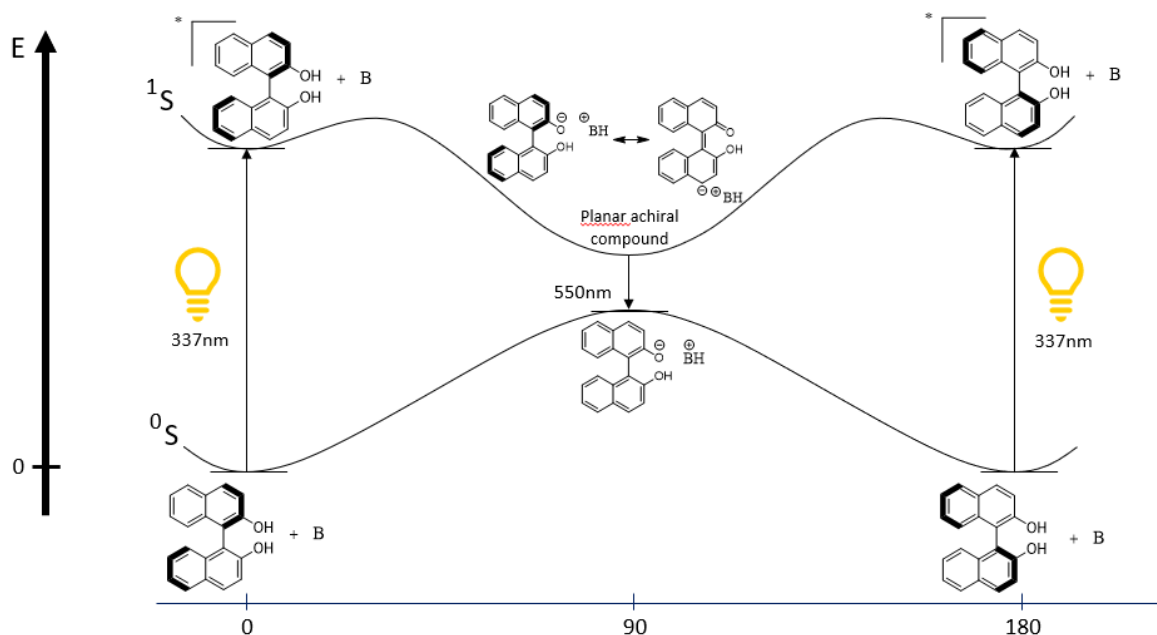


Figure N°37 : illustration du mécanisme de racémisation des énantiomères (R) et (S) du Binol par photoexcitation [41]

8.2 Le (R,R)-DADPE

Le composé énantiomériquement pur sélectionné pour permettre la résolution diastéréoisomérique du Binol par cristallisation est le (R,R)-1,2-diphényl éthylènediamine (= « (R,R)-DADPE ») dû à sa capacité à former des co-cristaux avec chacun des énantiomères du Binol. Sa structure est fournie en figure N°38 et comme représenté, il s'agit d'un composé chiral dû à la présence de deux centres stéréogènes.

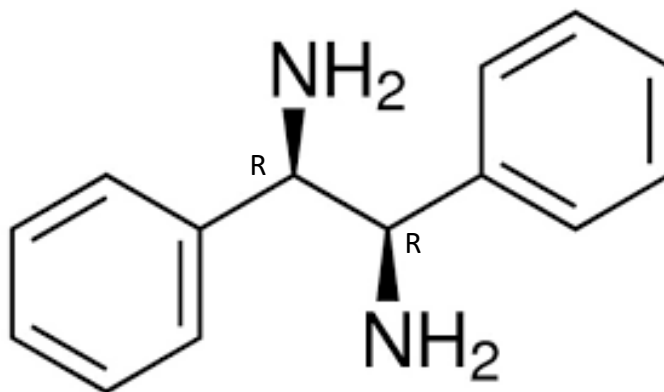


Figure N°38 : structure moléculaire du (R,R) DADPE

9 Les Objectifs

Dans ce travail, l'aspect du couplage des réactions de racémisation et de résolution ne sera pas étudié. Il est laissé pour des travaux ultérieurs. Notre objectif est d'étudier les conditions permettant la résolution du mélange racémique du Binol par co-cristallisation diastéréosélective avec le (R,R)-DADPE.

Pour ce faire, on caractérisera toutes les formes cristallines pouvant être obtenues à partir de chacun des énantiomères du Binol avec le (R,R)-DADPE. Cette caractérisation comprend une étude par DRX-P, une étude thermique par TGA et DSC ainsi qu'une étude de la solubilité dans différents solvants.

De ces caractérisations, l'analyse par DRX-P permettra l'identification des différentes structures cristallines. Les études thermiques permettront de déterminer la plage de températures pour laquelle nos échantillons sont stables ainsi que leurs potentielles transitions de phases. Et pour finir, l'étude de solubilité permettra de déterminer quelles formes solides sont les plus stables pour chacun des solvants testés.

De là, un solvant, permettant la discrimination des formes solides de (R) et (S) Binol en solution, sera choisi pour la suite de l'étude. Cette suite consistant à réaliser les diagrammes de phases ternaires de ce solvant. En effet, une fois réalisé, leur étude permettra de déterminer les conditions permettant une résolution efficace du mélange racémique initial.

10 L'identification et la caractérisation des phases cristallines

Lors de travaux ultérieurs, plusieurs phases solides multicomposants avaient été observées et identifiées par DRX-P et SC-DRX (« Diffraction de rayons X sur monocristal »), ces dernières sont reprises au sein du tableau A.

Composés purs	Cristaux multi composants
Binol énantiopur	(R)-Binol – (R,R)-DADPE
Binol racémique	(S)-Binol – (R,R)-DADPE
(R,R)-DADPE	(R)-Binol – (R,R)-DADPE - benzène

[Tableau A : différentes phases solides observées](#)

Tout d'abord, on a tenté d'obtenir ces mêmes phases cristallines formées à partir de chacune des formes énantiomères du Binol avec le (R,R) DADPE. Pour ce faire, des slurrys (suspensions de particules solides dans un solvant) de « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » et de « (R)-Binol – (R,R)-DADPE » ont été réalisés en employant le toluène et le benzène (solvants dans lesquels les phases cristallines multicomposants du tableau A avaient été obtenues).

Ces slurrys ont ensuite été laissés sous agitation deux semaines à température ambiante pour leur permettre d'atteindre leur état d'équilibre. En d'autres mots, permettre à une éventuelle phase cristalline complexe de se former à partir des composants purs mis en suspension.

Après cette période de deux semaines, les slurrys ont été récupérés, filtrés et séchés. Cela a permis l'isolation de la phase solide, qui se trouvait en suspension, sous forme de poudres. Ces poudres ont ensuite été analysées par DRX-P. De là, deux cas de figure se sont avérés possibles :

- Le diffractogramme expérimental correspond à la somme des diffractogrammes caractérisant les composés purs. La phase solide est donc un mélange physique de ces derniers, c'est-à-dire qu'il ne s'opère pas de modification de leur structure cristalline et donc de leur diffractogramme.
- Le diffractogramme obtenu ne correspond pas à la somme des diffractogrammes des composés purs. Il y a donc une variation des structures cristallines composant la phase solide obtenue. Cette variation peut être due à :
 - o une réaction chimique entre les constituants du slurry,
 - o une recristallisation sous une forme cristalline distincte, en d'autres mots, un cas de polymorphisme,
 - o la formation d'un co-cristal, c'est-à-dire assemblage des deux composés dans une nouvelle structure commune.

L'identification des phases cristallines associées aux diffractogrammes expérimentaux ainsi obtenus a été réalisée en les comparant aux patterns simulés à l'aide du programme « Mercury ». Ces simulations sont réalisées sur la structure de co-cristaux déjà référencés dans la base de données « CCDC » (cas du co-cristal « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » nommé « DICVUH ») et de résultats préalablement obtenus par SC-DRX (cas du co-cristal « (R)-Binol – (R,R)-DADPE » et du co-cristal solvate « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène »). Ces comparaisons sont fournies pour chacune des phases cristallines obtenues en figure N°39 à 41.

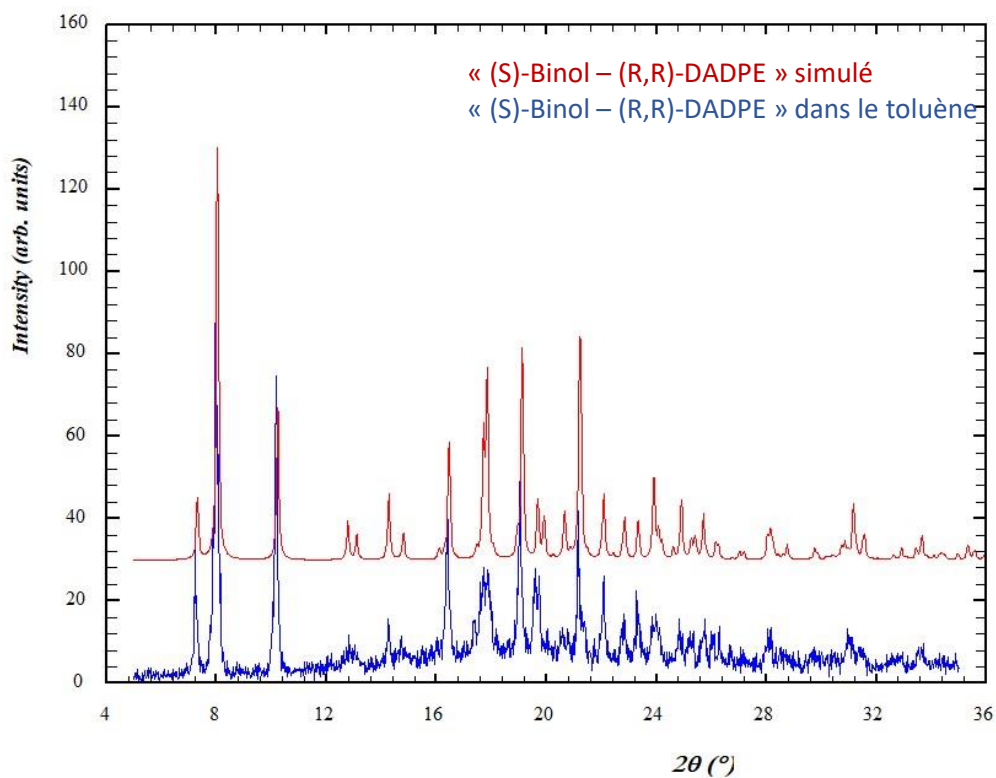


Figure N°39 : superposition du diffractogramme obtenu depuis un slurry de « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » dans le toluène (en bleu) avec celui simulé (en rouge)

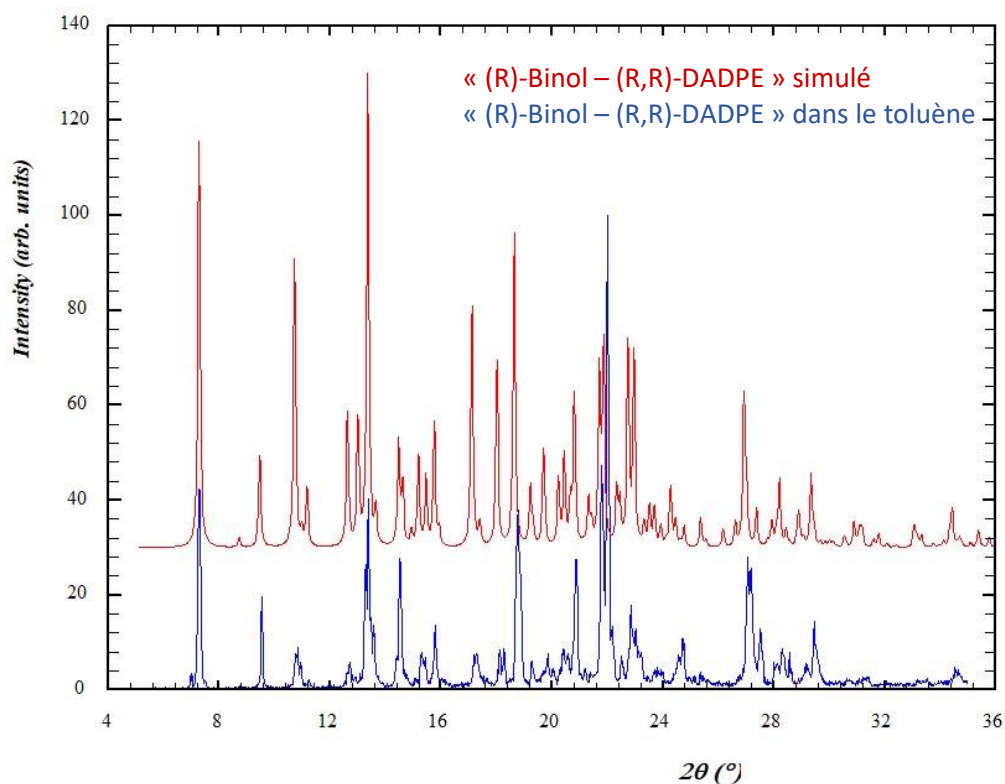


Figure N°40 : superposition du diffractogramme obtenu depuis un slurry de « (R)-Binol – (R,R)-DADPE » dans le toluène (en bleu) avec celui simulé (en rouge)

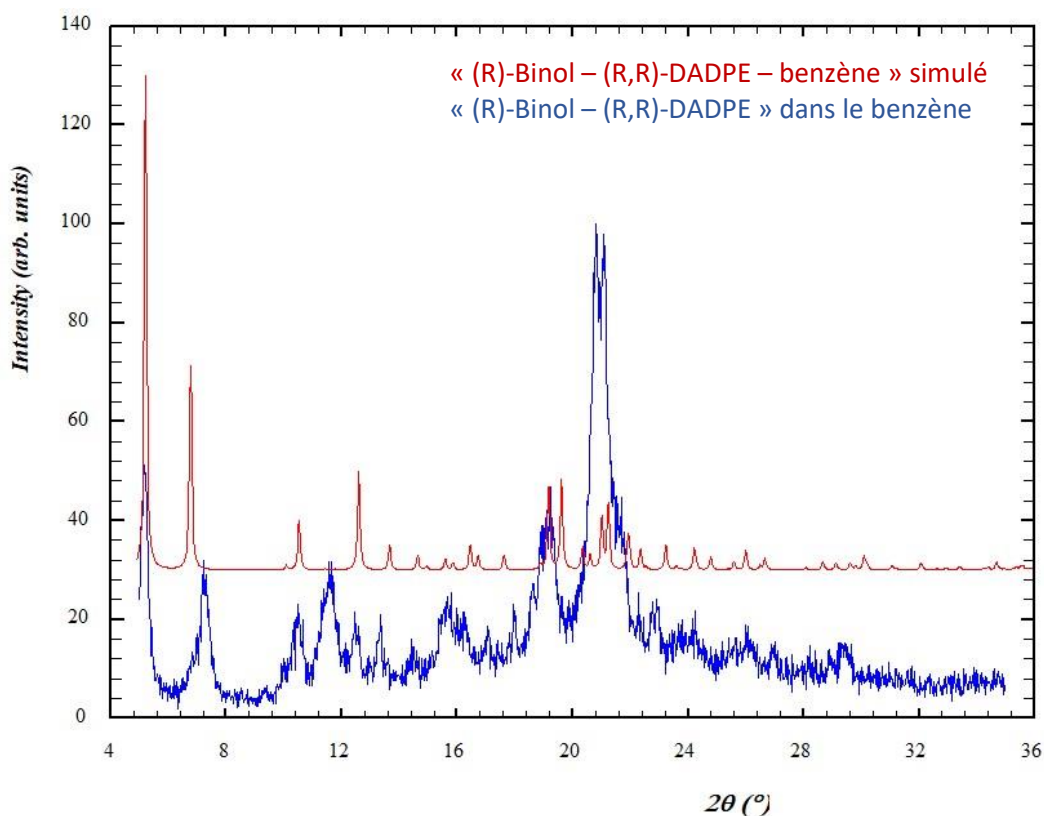


Figure N°41 : superposition du diffractogramme obtenu depuis un slurry de « (R)-Binol – (R,R)-DADPE » dans le benzène (en bleu) avec celui simulé (en rouge)

Il y a bien correspondance entre les diffractogrammes expérimentaux et ceux simulés par Mercury sur les figures N°39 à 41. Ceci confirme que les phases cristallines obtenues correspondent à celles préalablement identifiées et non à de nouvelles phases cristallines d'origine polymorphique.

On a ensuite réalisé des slurrys de mélanges (R) ou (S)-Binol avec le (R,R)-DADPE dans différents solvants (n-hexane, méthanol, éthanol, acétate d'éthyle, dichlorométhane, acétonitrile et benzène). Ceci avait pour but de déterminer si les systèmes étaient congruents dans ces solvants ainsi que d'observer si de nouveaux co-cristaux solvates étaient formés. Tous les slurrys réalisés ainsi que les phases cristallines obtenues et identifiées sont repris au sein du tableau B.

Au sein du tableau B, tous les diffractogrammes associés aux slurrys de « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » sont identiques pour chacun des solvants étudiés (figure N°42). Le co-cristal « (S)-Binol - (R,R)-DADPE » est ainsi congruent dans chacun d'eux. Il en est de même pour tous les slurrys formés de (R)-Binol avec le (R,R)-DADPE (figure N°43), à l'exception de celui réalisé en employant le benzène comme solvant.

Comme dit précédemment, ce co-cristal solvate est caractérisé par un diffractogramme qui a pu être corroboré à la structure du co-cristal solvate identifiée dans des travaux ultérieurs (figure N°41). De plus, la structure tridimensionnelle de sa maille est représentée en figure N°44.

Solvant	Composant 1	Composant 2	Phase cristalline identifiée
n-hexane	(R)-Binol	(R,R)-DADPE	(R)-Binol – (R,R)-DADPE
n-hexane	(S)-Binol	(R,R)-DADPE	(S)-Binol – (R,R)-DADPE
Méthanol	(R)-Binol	(R,R)-DADPE	(R)-Binol – (R,R)-DADPE
Méthanol	(S)-Binol	(R,R)-DADPE	(S)-Binol – (R,R)-DADPE
Éthanol	(R)-Binol	(R,R)-DADPE	(R)-Binol – (R,R)-DADPE
Éthanol	(S)-Binol	(R,R)-DADPE	(S)-Binol – (R,R)-DADPE
AcEt	(R)-Binol	(R,R)-DADPE	(R)-Binol – (R,R)-DADPE
AcEt	(S)-Binol	(R,R)-DADPE	(S)-Binol – (R,R)-DADPE
DCM	(R)-Binol	(R,R)-DADPE	(R)-Binol – (R,R)-DADPE
DCM	(S)-Binol	(R,R)-DADPE	(S)-Binol – (R,R)-DADPE
ACN	(R)-Binol	(R,R)-DADPE	(R)-Binol – (R,R)-DADPE
ACN	(S)-Binol	(R,R)-DADPE	(S)-Binol – (R,R)-DADPE
Benzène	(R)-Binol	(R,R)-DADPE	(R)-Binol – (R,R)-DADPE - benzène
Benzène	(S)-Binol	(R,R)-DADPE	(S)-Binol – (R,R)-DADPE
Toluène	(R)-Binol	(R,R)-DADPE	(R)-Binol – (R,R)-DADPE
Toluène	(S)-Binol	(R,R)-DADPE	(S)-Binol – (R,R)-DADPE

Tableau B : composition des slurys et phases cristallines leur étant associées par comparaison avec les diffractogrammes simulés par Mercury

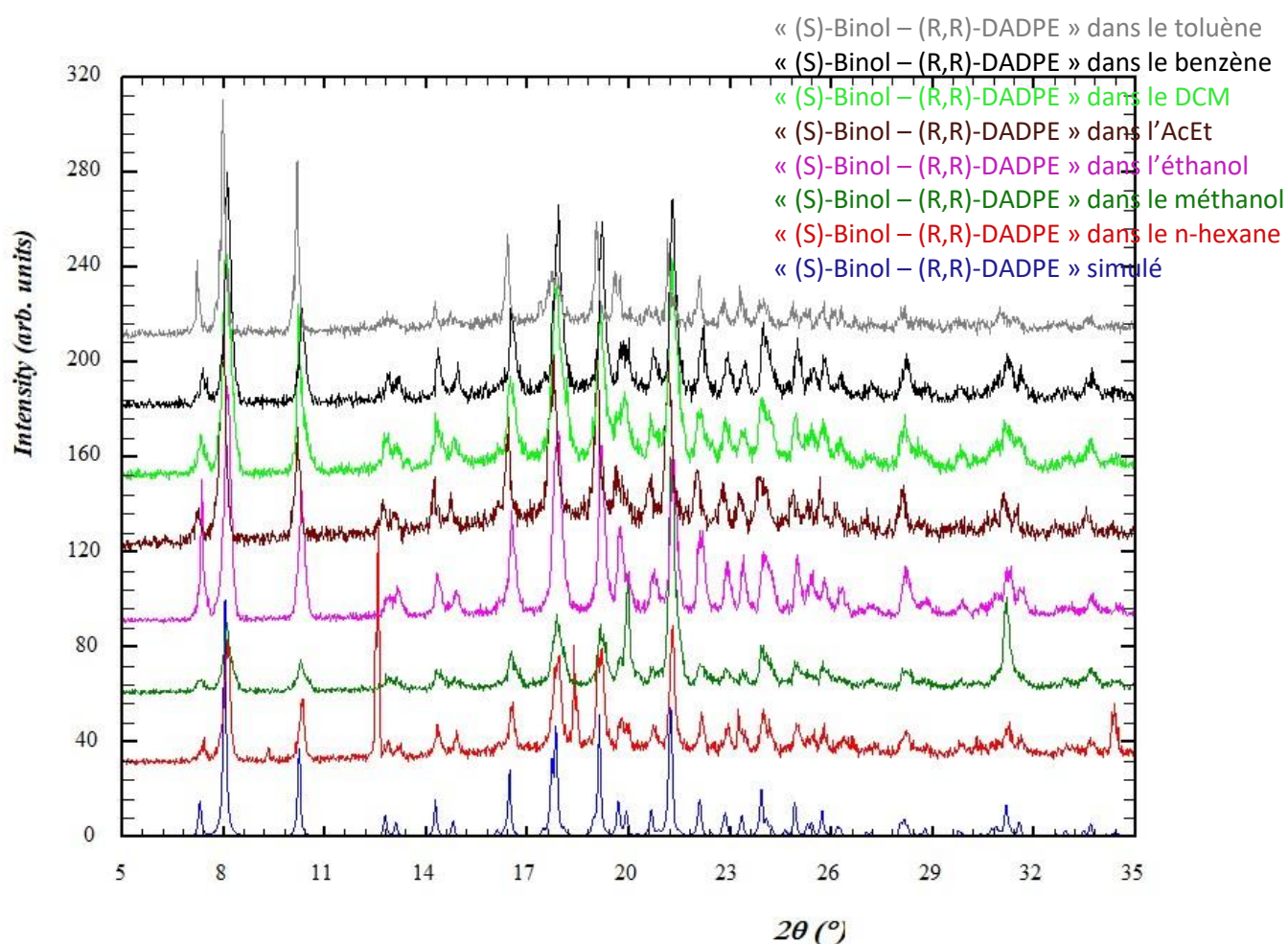


Figure N°42 : superposition des diffractogrammes expérimentaux obtenus depuis des slurry de « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » dans différents solvants avec celui simulé (en bleu)

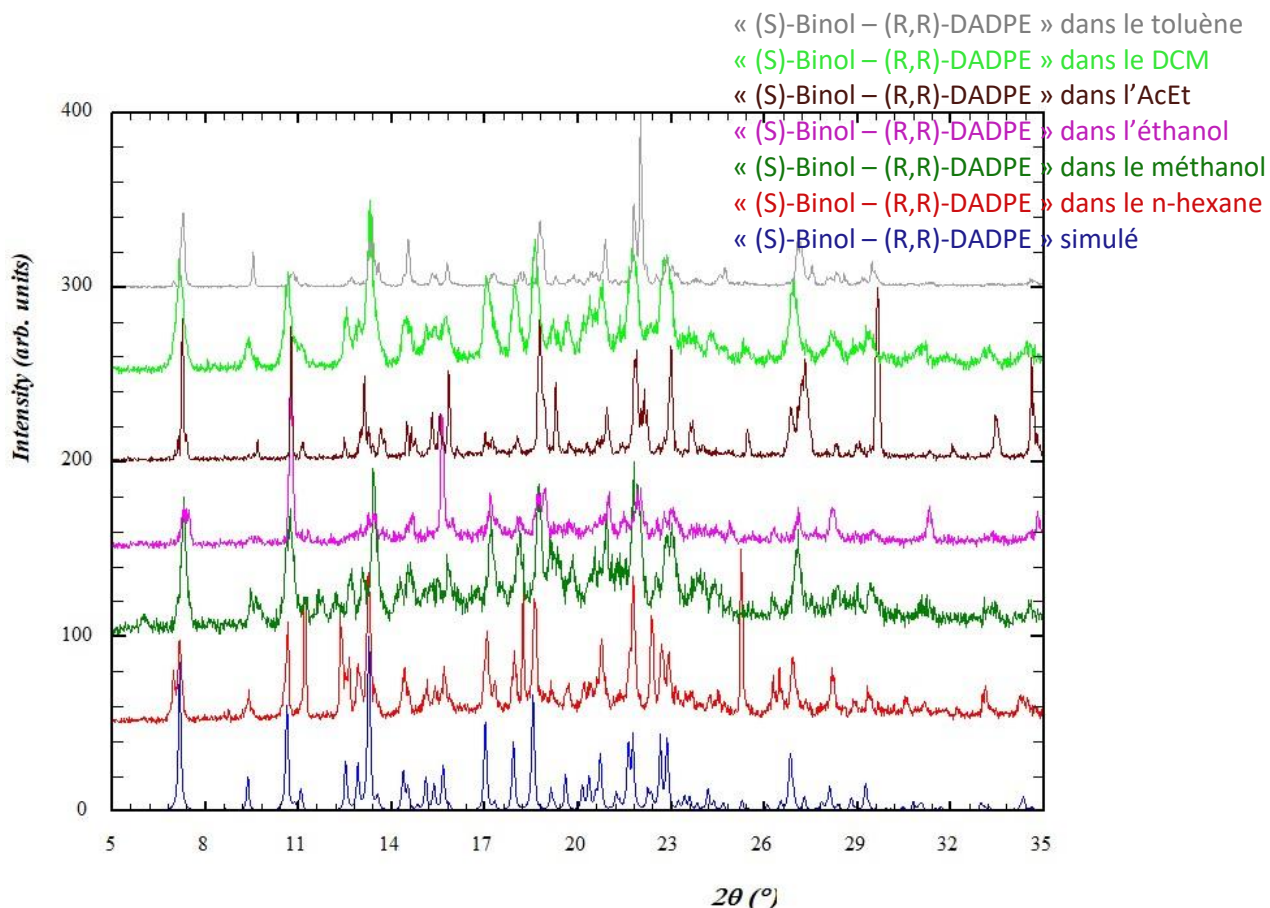


Figure N°43 : superposition des diffractogrammes expérimentaux obtenus depuis des slurry de « (R)-Binol – (R,R)-DADPE » dans différents solvants avec celui simulé (en bleu)

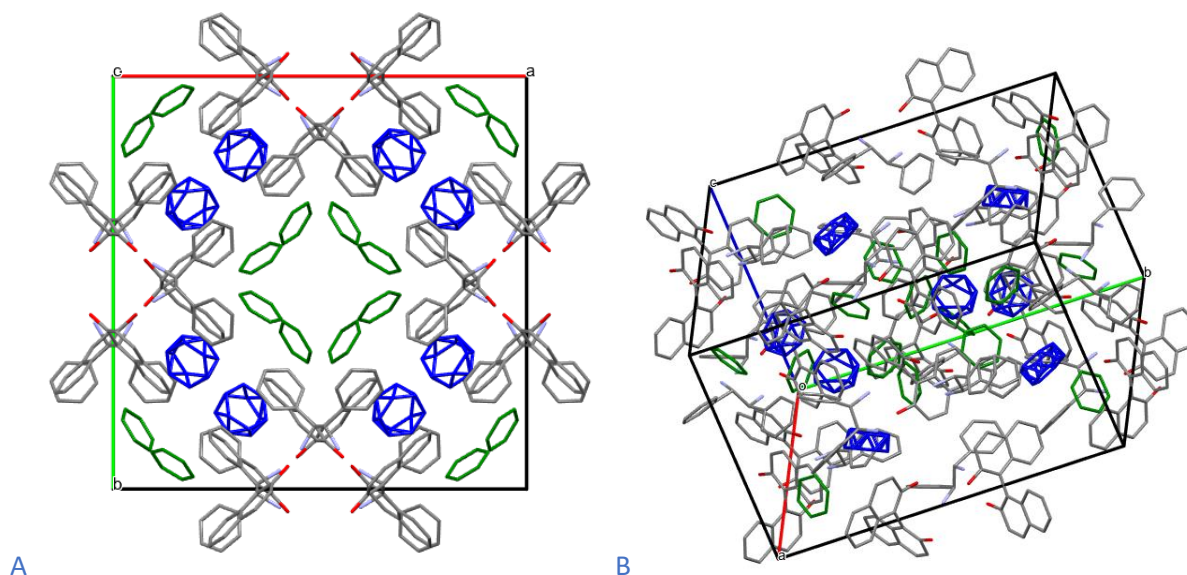


Figure N°44 : structure tridimensionnelle de la maille cristalline du co-cristal solvate « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » obtenue par SC-DRX, A. suivant l'axe c B. dans l'espace

Sur la figure N°44, le co-cristal solvate « (R)- Binol – (R,R)-DADPE – benzène » est formé par un ratio (1 :1) de (R)-Binol et de (R,R)-DADPE. Cette phase solide comporte en plus deux types de molécules de benzène. L'un d'eux est représenté en vert et occupe une position en surface des pores de la structure. Le second, de couleur bleue, est incorporé au sein de la structure cristalline. Cette observation sera mise en lien avec les résultats des analyses thermiques de la section N°11.

11 La caractérisation thermique des phases cristallines

L'étude de stabilité thermique des co-cristaux identifiés à la section N°10 a été effectuée à l'aide des méthodes de TGA et DSC détaillées précédemment aux sections N°7.2 et N°7.3. Les thermogrammes résultant de ces analyses sont repris aux figures N°45 à 47.

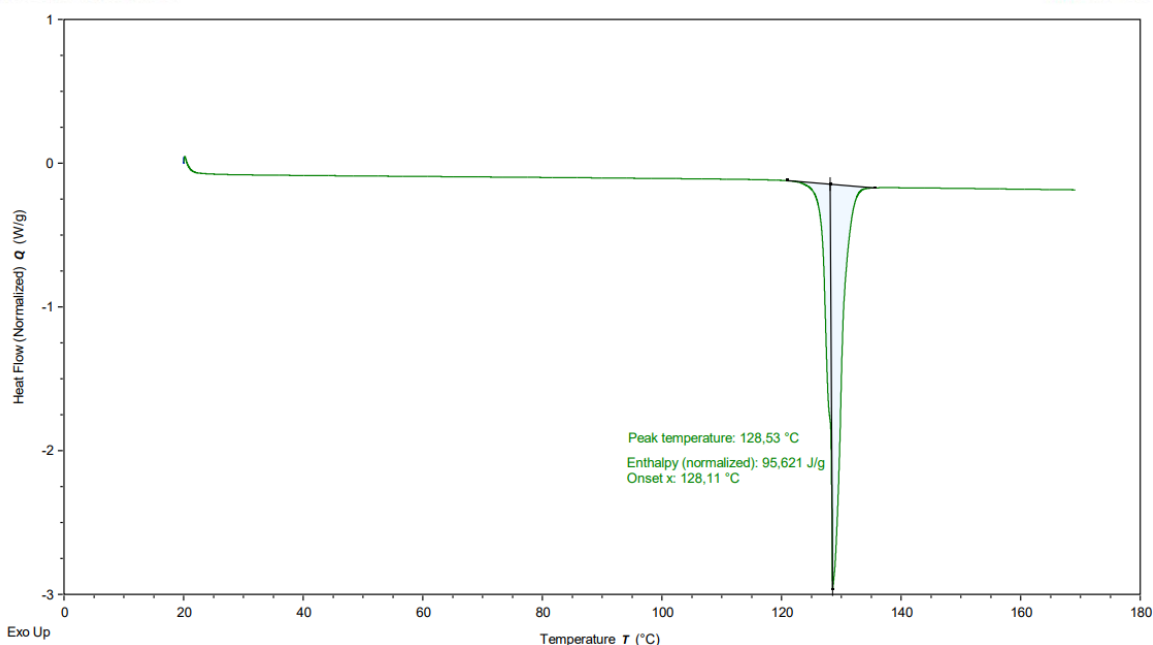
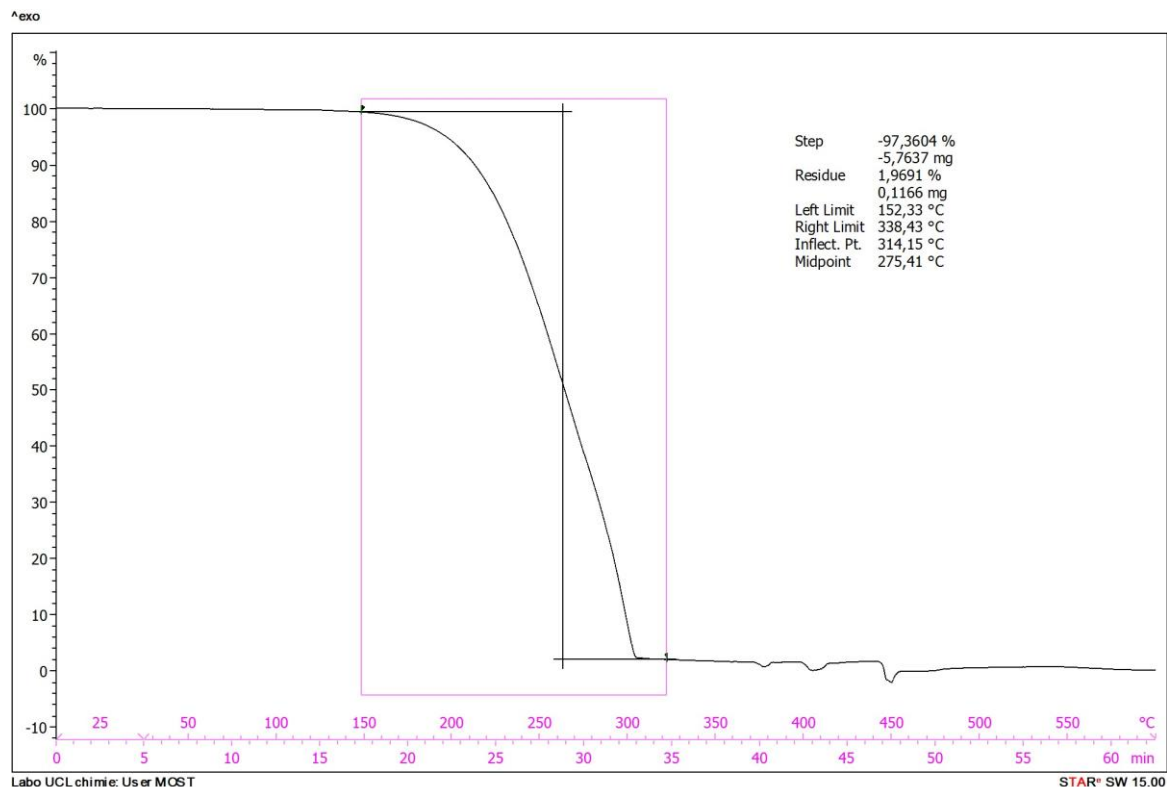


Figure N°45 : thermogrammes obtenus par TGA (en haut) et DSC (en bas) du co-cristal « (S)-Binol – (R,R)-DADPE »

(S)-Binol – (R,R)-DADPE

Dégradation produit (°C) TGA

Température du pic (°C) DSC

152,33

128,53

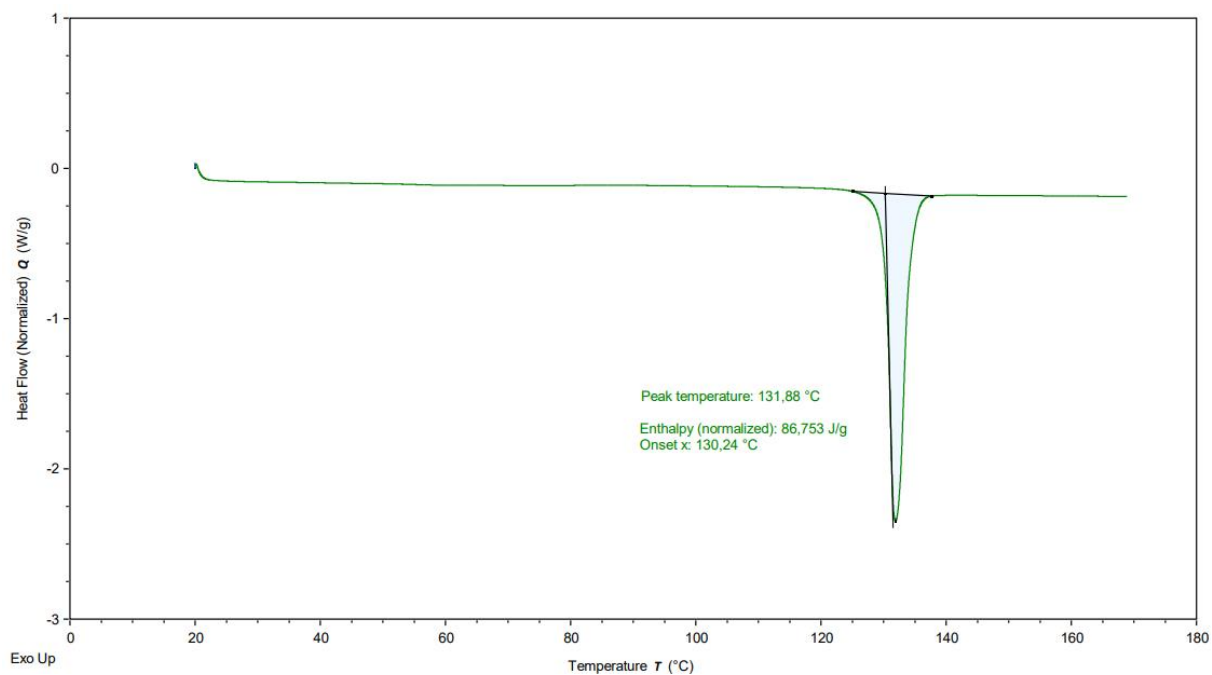
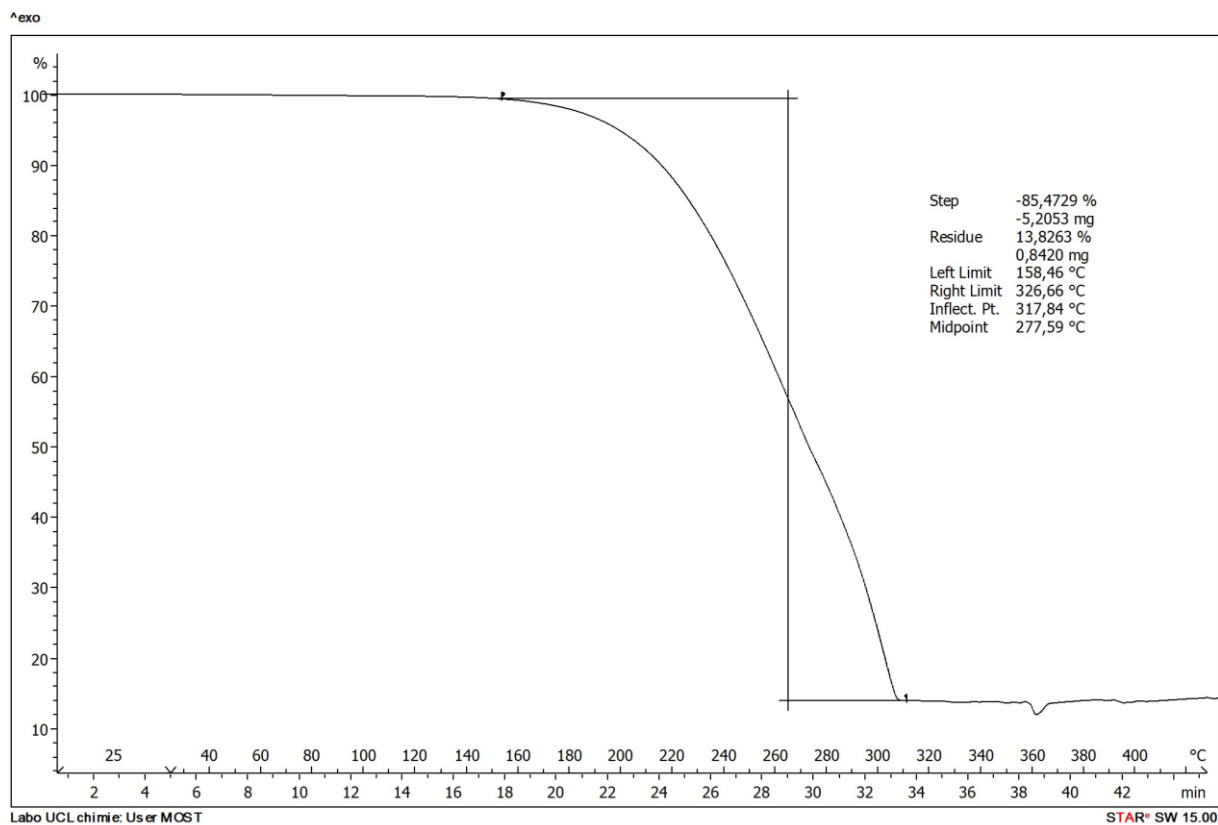


Figure N°46 : thermogrammes obtenus par TGA (en haut) et DSC (en bas) du co-cristal « (R)-Binol – (R,R)-DADPE »

(R)-Binol – (R,R)-DADPE	Dégradation produit (°C) TGA	Température du pic (°C) DSC
	158,46	131,88

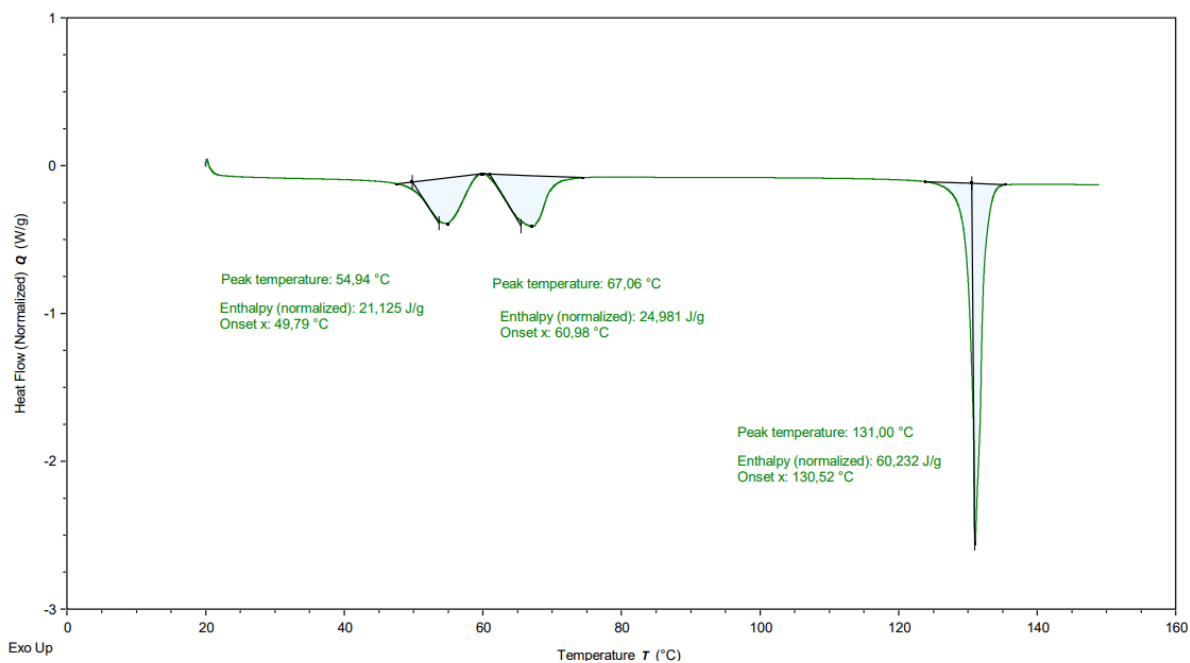
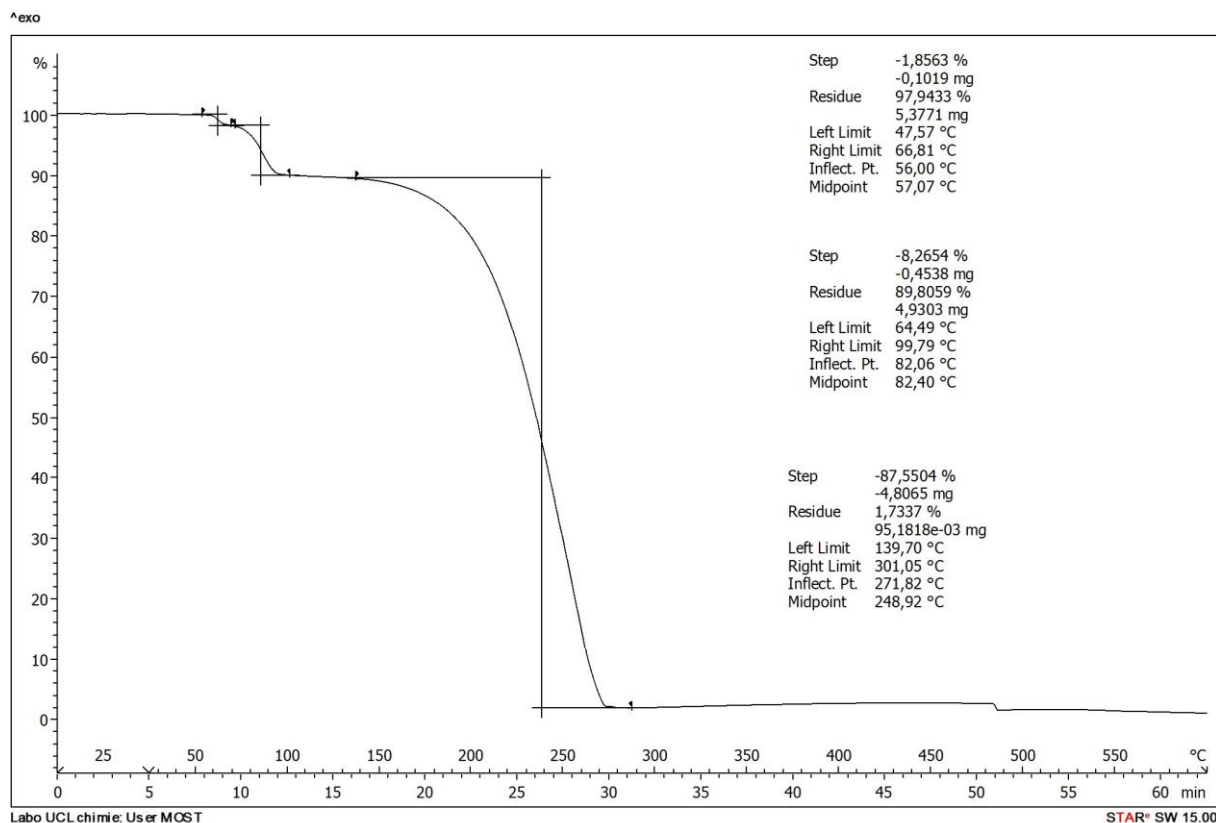


Figure N°47 : thermogrammes obtenus par TGA (en haut) et DSC (en bas) du co-cristal solvate « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène »

(S)-Binol – (R,R)-DADPE - benzène	Sauts observables (°C) TGA	Température des pics (°C) DSC
	47,57	54,94
	64,49	67,06
	139,70	131,00

Les analyses par TGA ont permis l'observation de la température à partir de laquelle les phases solides obtenues se dégradent, c'est-à-dire que leur masse diminuait :

- Les phases solides de « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » et de « (R)-Binol – (R,R)-DADPE » se comportent de manière identique et se dégradent en une fois aux températures respectives de 152,33 et 158,46 °C.
- La phase solide du co-cristal solvate « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » a un comportement différent des deux phases précédentes. Elle perd de la masse en trois étapes distinctes, chacune caractérisée par une température différente. En corroborant cette observation avec la structure déterminée par SC-DRX (figure N°44), on peut associer les deux premières pertes de masse (47,57 et 64,49 °C) à un phénomène de désolvatation du benzène piégé dans sa structure. Cette désolvatation s'effectue en deux étapes car les benzènes se trouvant dans la structure cristalline n'occupent pas des positions identiques. De ce fait, il est normal que l'énergie thermique nécessaire pour permettre leur évacuation de la structure varie ; la première perte peut être associée aux benzènes en surface des pores du co-cristal solvate (verts sur la figure N°44) et la seconde aux benzènes intégrés dans la structure cristalline (bleus sur la figure N°44). La dernière perte de masse du co-cristal solvate, débutant à 139,70 °C, correspond à la dégradation du composé.

Ensuite, l'analyse par DSC a permis l'observation de l'énergie capturée et libérée par la matière à la suite de la variation de sa température. Ceci permet l'observation des transitions de phase. De cette analyse ont pu être tirés les observations et interprétations suivantes :

- Les trois phases solides étudiées absorbent de l'énergie (pic endothermique) à des températures avoisinant 130°C. Ce pic correspond au passage de l'état solide à l'état liquide, c'est-à-dire au pic de fusion (confer section N°1.4).
- Le co-cristal solvate possède en plus, par rapport à ses homologues non solvatés, deux pics endothermiques aux températures de 54,94 et 67,06 °C. Ces pics correspondent au phénomène de désolvatation, également observé en TGA, et caractérisent l'énergie lui étant associée. La variation des températures caractérisant ces pics, par rapport aux résultats de la TGA, provient de la nature cinétique, et donc dépendante des conditions d'expérimentations, de ces deux méthodes d'analyse.

À la suite des résultats de ces analyses thermiques pour le co-cristal solvate, on s'est posé la question des conséquences du phénomène de désolvatation sur la structure cristalline. Pour visualiser ces effets, on a étudié le co-cristal solvate par DRX-TV (« Diffraction des rayons X à température variable »). Le principe de cette analyse est d'effectuer des mesures DRX sur un même échantillon à différentes températures.

Tout d'abord a été vérifié que l'échantillon de départ correspondait bien au pattern simulé du co-cristal solvate (figure N°48).

Sur cette figure, la distinction des patterns par rapport à ceux de la section N°10 provient du changement de la source de rayons X. L'appareil précédemment employé a une source de longueur d'onde égale à 1.54056 Å (caractéristique de la raie K α du cuivre) mais cette expérience a nécessité l'emploi d'un appareil différent. Ce dernier étant associé à une source de longueur d'onde 0,71073 Å (caractéristique de la raie K α du molybdène).

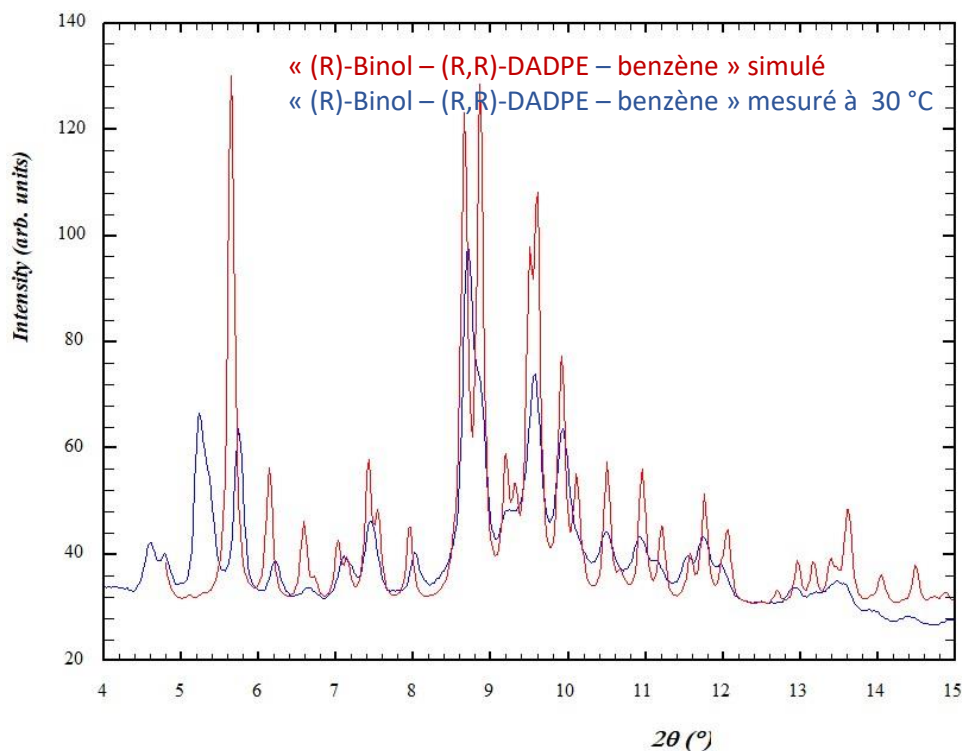


Figure N°48 : superposition du diffractogramme expérimental du co-cristal solvate « (R)-Binol – (R,R)-DADPE - benzène» réalisé à 30°C (en bleu) avec celui simulé (en rouge)

Une fois cette vérification effectuée, une série de diffractogrammes a été réalisée pour cet échantillon à des températures allant de 30 à 90 °C par pas de 5 °C. Ne sont représentés à la figure N°49 que les diffractogrammes significatifs, c'est-à-dire permettant l'observation des changements de phase.

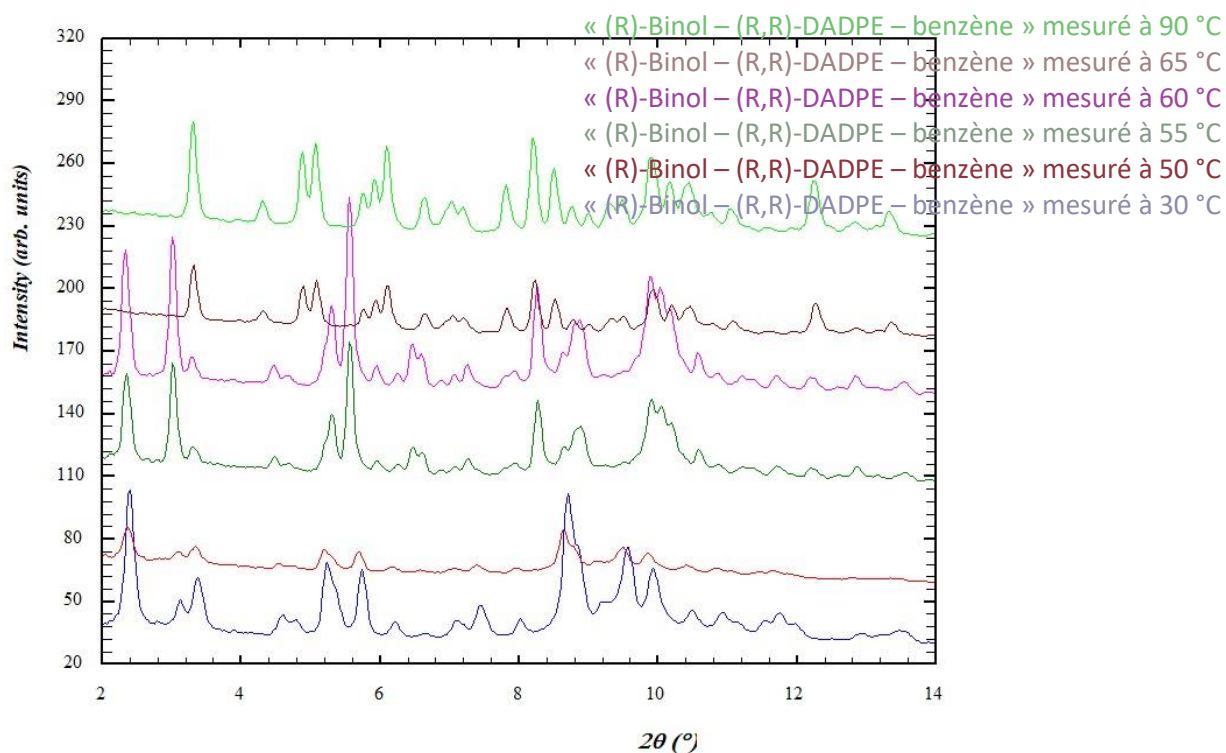


Figure N°49 : superposition des diffractogrammes expérimentaux du co-cristal solvate « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » à différentes températures

Sur la figure N°49, on peut observer que les diffractogrammes obtenus à 30 et 50 °C sont identiques. Donc aucune modification de la structure cristalline ne s'est effectuée sur cette gamme de températures.

Ensuite, un nouveau pattern est observable à partir de 65 °C et reste constant jusqu'à la température de 90 °C. La comparaison de ce pattern effectué à 65°C avec celui du co-cristal « (R)-Binol – (R,R)-DADPE » (figure N°50) nous permet ainsi d'affirmer que cette transition cristalline, s'effectuant entre 60 et 65 °C, est associée à la désolvatation complète du benzène. Elle s'effectue à une température cohérente avec la deuxième perte de masse observable par TGA (64,49 °C) et au deuxième pic observé en DSC (67,06 °C) qui sont tous deux associés à la désolvatation complète de la structure cristalline.

Pour finir, les patterns observables pour les températures de 55 et 60 °C sont équivalents entre eux, mais varient par rapport à ceux observés à 50 et 65 °C. La phase cristalline associée à ces deux températures est considérée comme une phase transitoire entre le co-cristal solvate « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » et le co-cristal « (R)-Binol – (R,R)-DADPE ». Elle est observable pour une température similaire à la première perte de masse en TGA (47,57 °C) et au premier pic observé en DSC (54,94 °C).

En conclusion, l'analyse par DRX-TV du co-cristal solvate « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » a bien permis l'observation des transitions cristallines engendrées par la désolvatation de la structure cristalline initiale. Et ces transitions cristallines s'effectuent à des températures cohérentes avec les analyses thermiques précédemment réalisées.

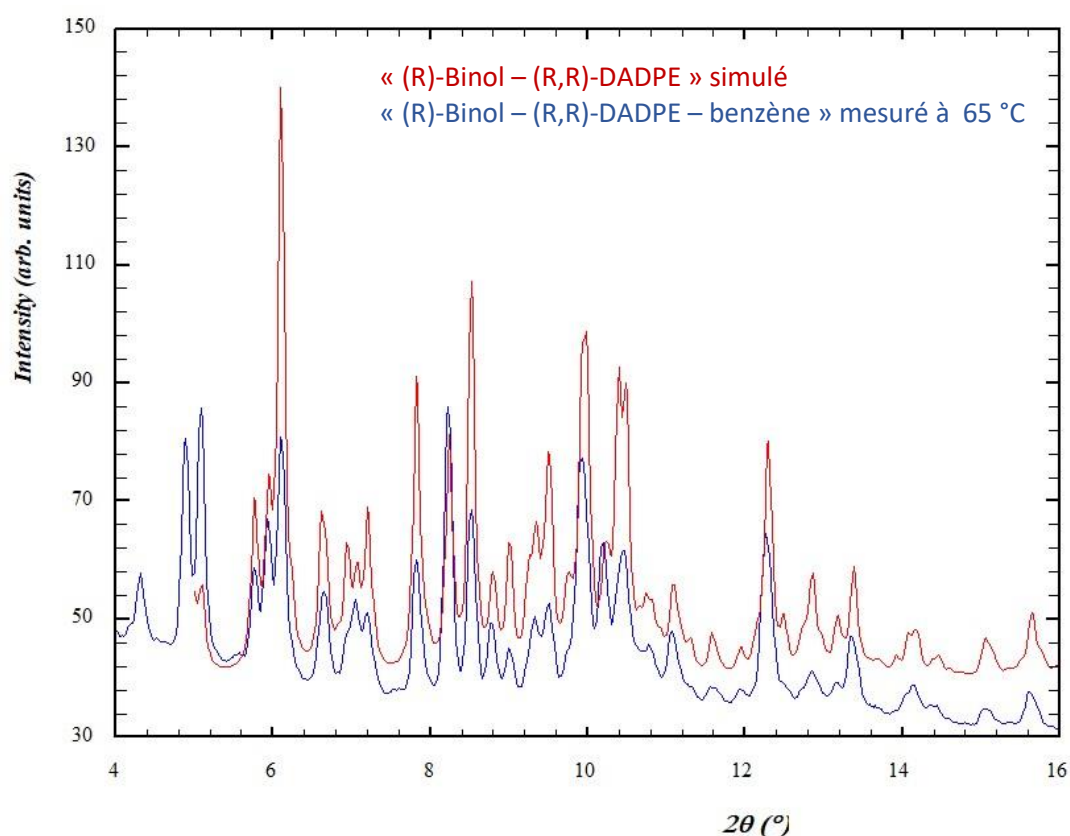


Figure N°50 : superposition du diffractogramme expérimental du co-cristal solvate « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » chauffé à 65 °C avec le diffractogramme simulé du co-cristal « (R)-Binol – (R,R)-DADPE »

12 La stabilité relative des phases cristallines dans différents solvants

La « crystal16 » a été employée pour déterminer la stabilité relative des phases cristallines formées par chacun des énantiomères de Binol avec le (R,R)-DADPE dans différents solvants (méthanol, éthanol, isopropanol, toluène et benzène).

La « crystal16 » est un appareil permettant de faire varier de manière contrôlée la température appliquée à des solutions sous agitation ainsi qu'à détecter la présence de particules en suspension à l'aide d'un détecteur UV-visible.

Dans le cadre de notre étude, des solutions de concentration variable ont été préparées puis étudiées par « crystal16 » de manière à déterminer les températures pour lesquelles ces solutions devenaient entièrement solubles. Ceci nous a permis de construire les courbes de solubilité de chacune des phases solides précédemment identifiées dans différents solvants. Pour ce faire, les concentrations des solutions ont été exprimées en fonction de la température pour laquelle le soluté est devenu entièrement soluble.

Les courbes de solubilité des co-cristaux dans les différents solvants sont fournies aux figures N°51 à 55.

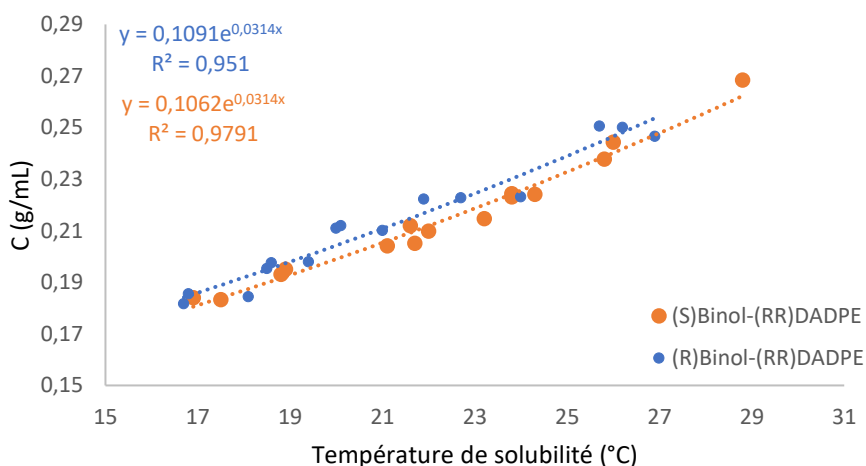


Figure N°51 : courbes de solubilité du « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » (en orange) et « (R)-Binol – (R,R)-DADPE » (en bleu) dans le méthanol

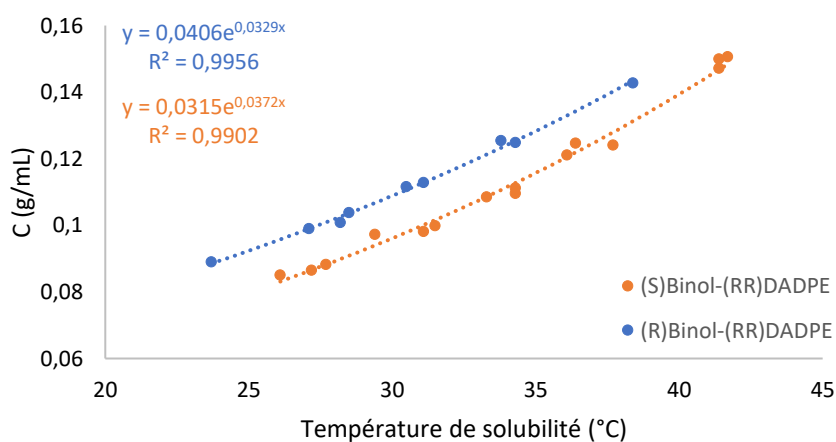


Figure N°52 : courbes de solubilité du « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » (en orange) et « (R)-Binol – (R,R)-DADPE » (en bleu) dans l'éthanol

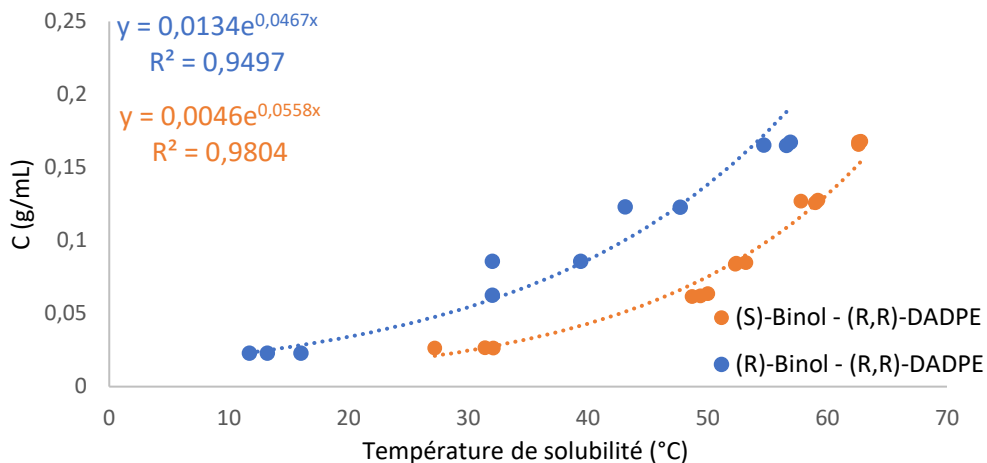


Figure N°53 : courbes de solubilité du « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » (en orange) et « (R)-Binol – (R,R)-DADPE » (en bleu) dans l’isopropanol

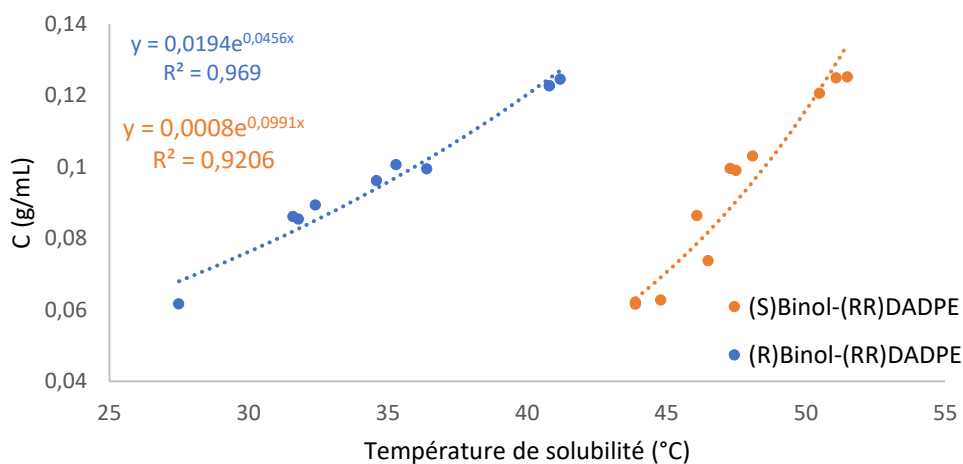


Figure N°54 : courbes de solubilité du « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » (en orange) et « (R)-Binol – (R,R)-DADPE » (en bleu) dans le toluène

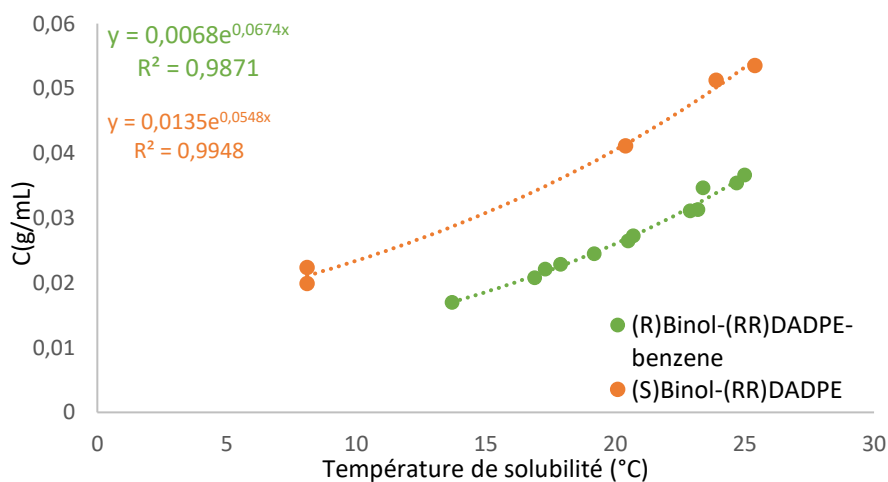


Figure N°55 : courbes de solubilité du « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » (en orange) et « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » (en vert) dans le benzène

Sur les figures N°51 à N°54, les co-cristaux de « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » sont moins solubles que ceux de « (R)-Binol – (R,R)-DADPE ». Ainsi, les co-cristaux de « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » sont plus stables que ceux de « (R)-Binol – (R,R)-DADPE ». Il est donc possible de séparer les deux formes énantiomères du Binol par sa cristallisation avec le (R,R)-DADPE et ainsi isoler le (S)-Binol dans tous ces solvants ; le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol et le toluène.

Cette tendance de stabilité relative se voit inversée en figure N°55 dans le benzène à cause de l'existence de la phase cristalline du co-cristal solvate « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » précédemment identifiée. Il est donc également possible d'obtenir la forme énantiomère (R) du Binol par cristallisation sélective avec le (R,R)-DADPE.

Lors de la suite de ce travail, nous avons étudié la thermodynamique du système « (rac)-Binol - (R,R)-DADPE – Benzène ». Pour ce faire, les diagrammes ternaires de ce système ont été réalisés.

13 Le réalisation des diagrammes ternaires

Nous nous sommes intéressés à l'étude thermodynamique du système composé des molécules (R)-Binol – (S)-Binol – (R,R)-DADPE et benzène. L'étude de ce système comprend donc les six variables suivantes :

- La quantité de (S)-Binol
- La quantité de (R)-Binol
- La quantité de (R,R)-DADPE
- La quantité de solvant
- La température
- La pression

Afin de faciliter son étude, nous avons diminué le nombre de variables à quatre en fixant la pression à la pression atmosphérique et en fixant la température à 20 °C. Ainsi, nous pouvons représenter le système global comme étant une pyramide à base triangulaire (Figure N°56) ayant à ses extrémités chacun des composés purs. De ce fait, chacune des faces correspond à un diagramme ternaire des composants purs :

- (R) Binol – (S) Binol - benzène
- (R) Binol – (R,R) DADPE - benzène
- (S) Binol – (R,R) DADPE - benzène
- (R) Binol – (S) Binol – (R,R) DADPE

Parmi ces derniers, seuls les trois premiers seront réalisés. De plus, un diagramme ternaire supplémentaire correspondant à une coupe perpendiculaire à la base de la pyramide a été réalisé. Il a pour sommets le Binol racémique, le (R,R)-DADPE et le benzène. Ce diagramme ternaire est représenté en rouge sur la figure N°56. C'est ce dernier qui aura le plus d'intérêt pour notre travail car il permet de déterminer avec précision les conditions permettant une résolution efficace du Binol racémique par cristallisation avec le (R,R)-DADPE. Ce diagramme a été réalisé à 20 et 30°C pour observer l'effet de la température sur la résolution du Binol.

Deux méthodes ont été employées pour réaliser ces diagrammes ternaires. La première, employée pour les trois faces étudiées de la figure N°56, consiste à réaliser des mélanges de proportions connues des composés solides puis à leur ajouter de manière lente et contrôlée le solvant (quelques gouttes toutes les deux heures sous agitation) jusqu'à atteindre une solubilité complète. Il est ainsi possible de déterminer des points de leur courbe de solubilité.

La seconde méthode, employée pour le diagramme du Binol racémique et du (R,R)-DADPE, consiste à réaliser des slurrys de composition prédéterminée en chacun des trois constituants, les laisser agiter deux semaines puis filtrer la phase solide, la sécher et l'étudiée par DRX-P. Leur composition sera ensuite déterminée par comparaison aux diffractogrammes préalablement obtenus à la section N°10.

Les résultats expérimentaux obtenus lors de la réalisation de ces diagrammes ternaires sont détaillés aux sein des sections N°13.1 à 13.5.

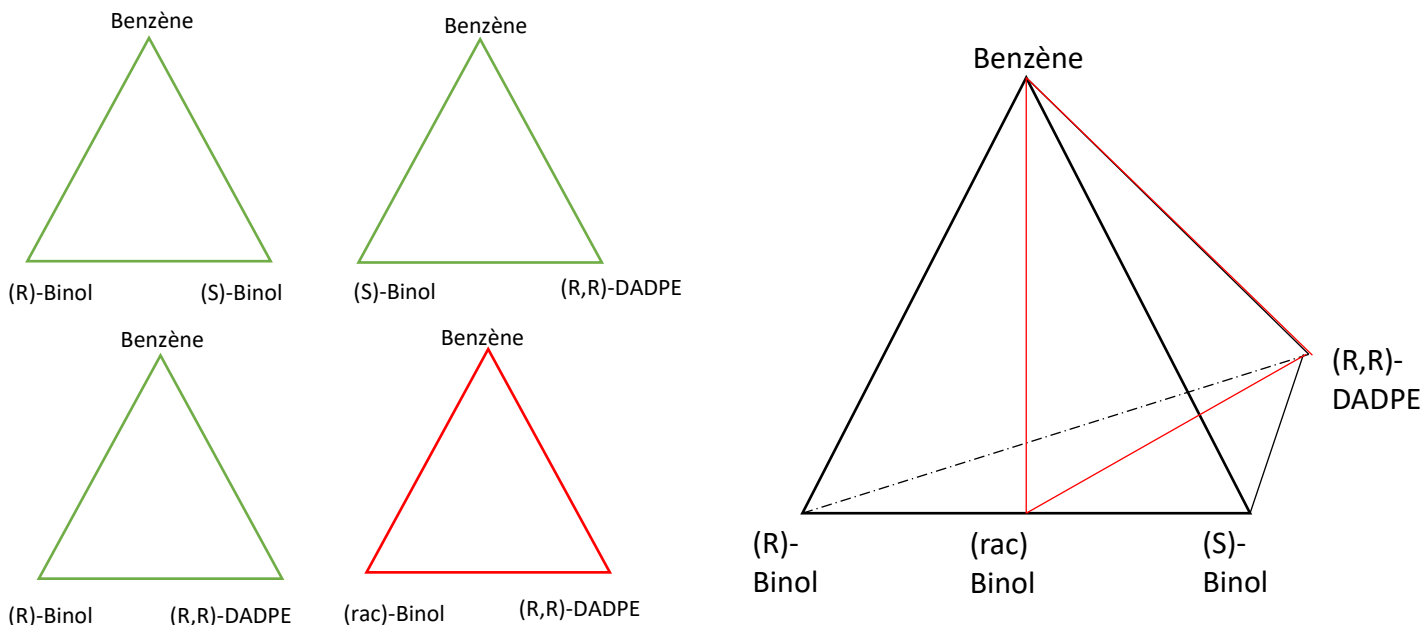


Figure N°56 : représentation des diagrammes ternaires étudiés et de leur assemblage en une pyramide à base triangulaire

13.1 Le diagramme ternaire « (R)-Binol – (S)-Binol – benzène »

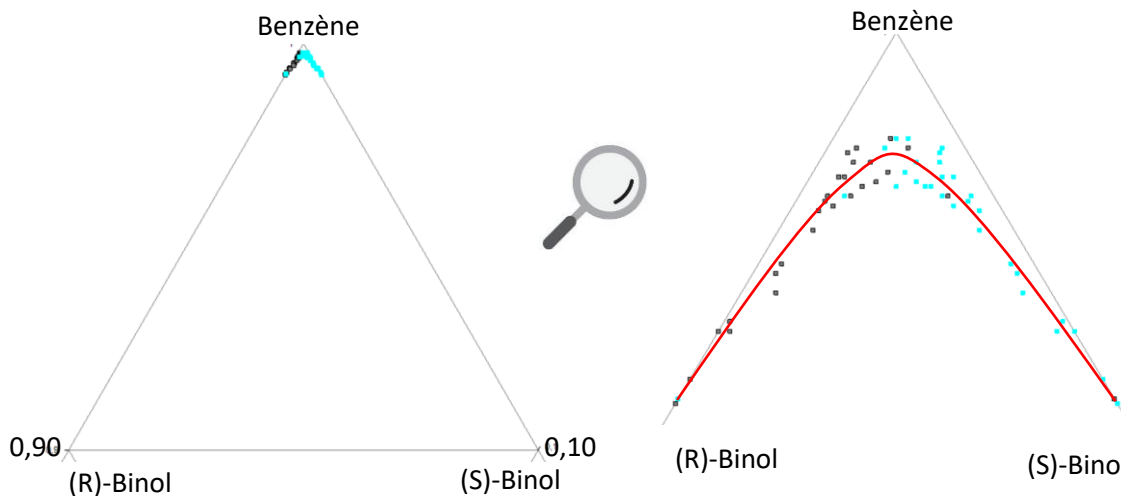


Figure N°57 : diagramme ternaire expérimental du « (R)-Binol – (S)-Binol – benzène »

Le diagramme ternaire des deux énantiomères du Binol avec le benzène a été construit en utilisant l'effet de symétrie. Nous nous sommes ainsi concentrés sur la construction expérimentale de la zone (R)-Binol-(rac)-Binol-benzène, ce qui correspond aux points gris sur la figure N°57. Les points bleus sont quant à eux l'image miroir des points gris. De plus, on a tracé la courbe de solubilité moyenne de l'ensemble des points, en rouge.

Sur la figure N°57, on observe que la solubilité totale est obtenue lorsqu'une majorité de la composition globale est constituée de solvant (de l'ordre de 99%). On observe également qu'il ne s'agit pas d'une méthode prodiguant des résultats très précis. En effet, le moment où la « solubilité totale » est obtenue a été déterminé à l'œil par l'expérimentateur. Cette détermination a empêché l'obtention d'une haute reproductibilité comme peuvent en attester les résultats de la figure N°57.

En faisant abstraction du manque de précision des mesures, le tracé de la courbe de solubilité du diagramme N°57 (en rouge) semble correspondre à un comportement de type solution solide dû à l'absence d'eutectiques. Cependant, en cherchant dans la littérature on a trouvé un article ayant réalisé le diagramme ternaire du Binol dans le toluène à 25°C. Ce dernier est fourni en figure N°58 et correspond à un comportement de type composé racémique (tracé analogue au diagramme de la figure N°26.b de la section N°4). [42]

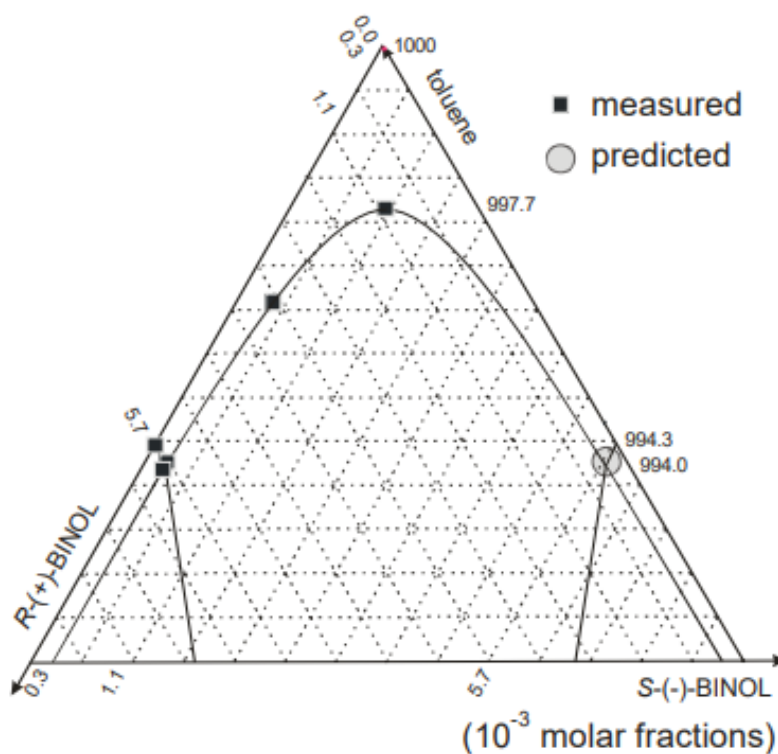


Figure N°58 : diagramme ternaire du « (R)-Binol – (S)-Binol – toluène » à 25°C [42]

Sur la figure N°58, on observe que la composition eutectique est caractérisée par la composition suivante : 99,40% de toluène, 0,57% de (R)-Binol et 0,03% de (S)-Binol (ou en inversant les proportions de chacun des énantiomères dus à la symétrie du diagramme). De ce fait, la variation de la solubilité entre la composition énantiopure et la composition eutectique est extrêmement faible. En supposant que les résultats obtenus dans le benzène soient analogues à ceux référencés dans le toluène, ceci explique que la raison pour laquelle l'eutectique n'a pas pu être observée expérimentalement est due à un manque de précision de la méthode de détermination employée lors de la réalisation du diagramme ternaire, tant au niveau de la détection que de la préparation des mélanges de composants solides. [42]

13.2 Le diagramme ternaire « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène »

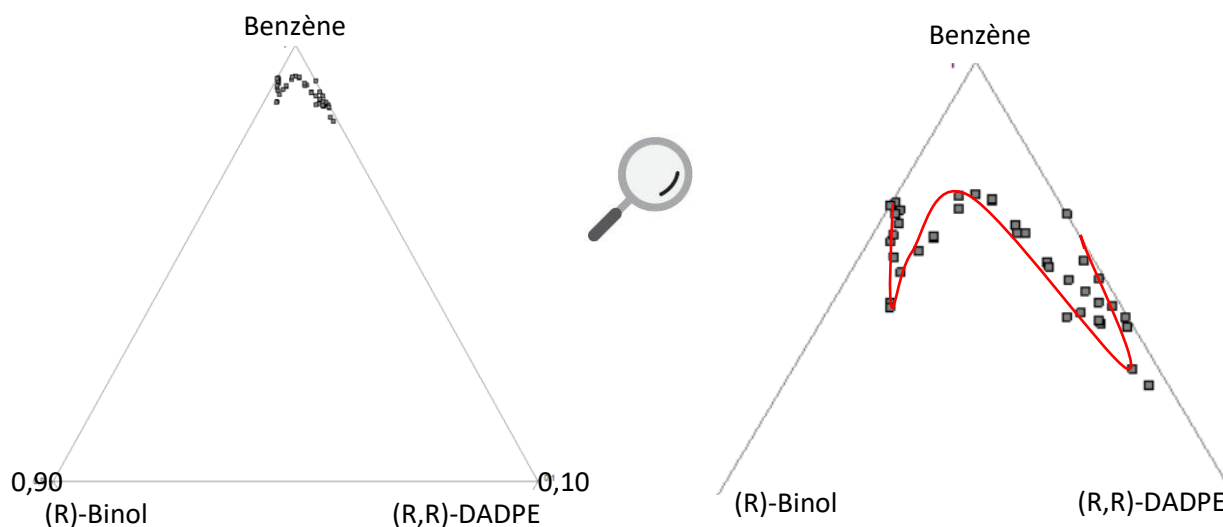


Figure N°59 : diagramme ternaire expérimental du « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène »

Tout comme à la figure N°57, on remarque que la solubilité totale est obtenue lorsque le solvant constitue près de 98 à 99% de la composition totale. Cependant, contrairement au diagramme de la figure N°57, celui de la figure N°59 n'est pas symétrique, car composé de 3 molécules différentes, et se caractérise donc par deux eutectiques différents.

13.3 Le diagramme ternaire « (S)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène »

Nous ne sommes pas parvenus à réaliser un diagramme ternaire « (S)-Binol – (R,R)-DADPE-benzène » cohérent dû à des erreurs expérimentales trop importantes et à un nombre de mesures insuffisant.

Pour réaliser ce diagramme, il serait nécessaire de pouvoir réaliser un plus grand nombre de mesures pour des compositions proches de manière à pouvoir obtenir un tracé cohérent de la courbe de solubilité. Ceci n'a pas pu être effectué dans ce travail dû aux restrictions de temps et à la disponibilité des appareils nécessaires.

13.4 Le diagramme ternaire « (rac)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » à 20°C

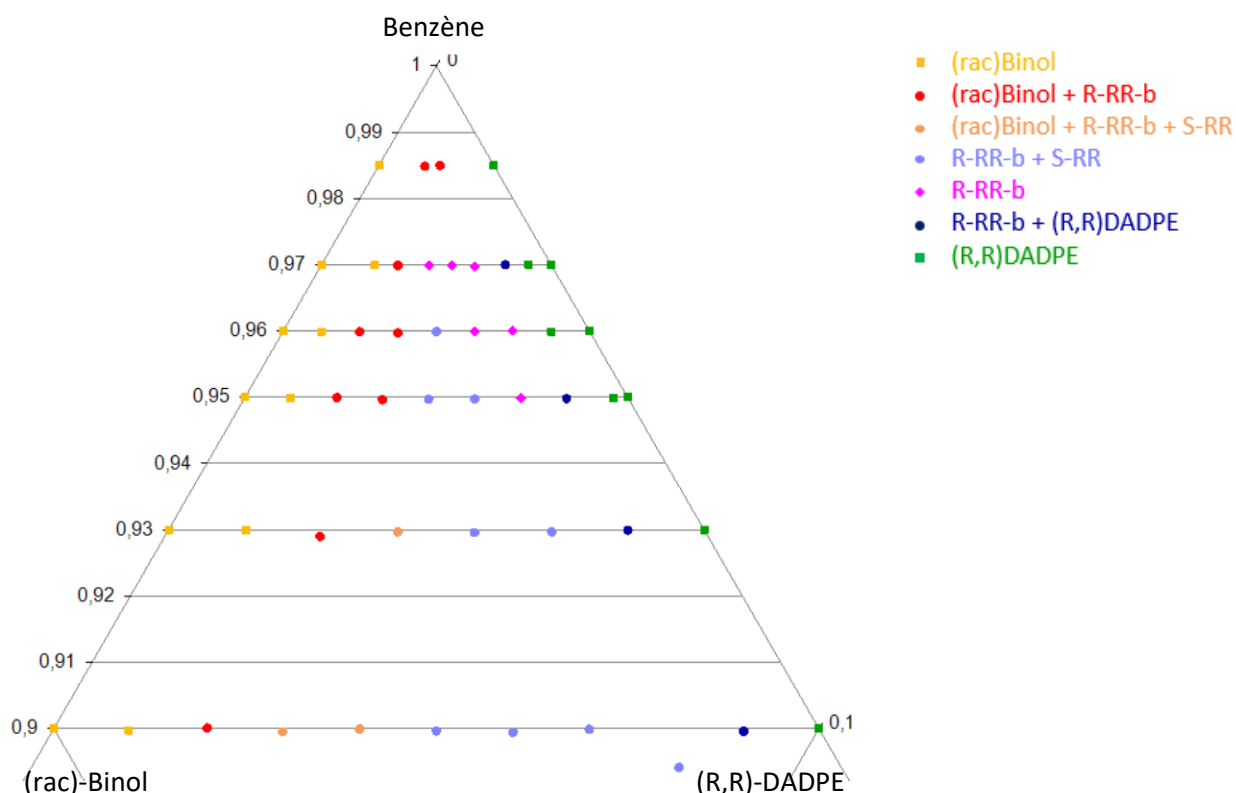


Figure N°60 : diagramme ternaire expérimental du « (rac)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » à 20 °C

Sur la figure N°60, on observe une zone (caractérisée par les points roses), où seul le co-cristal solvate « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » est insoluble en solution. Cette zone se situe principalement entre 95 et 97% de composition en solvant. Il s'agit de la zone d'intérêt car elle permet la résolution efficace du Binol par cristallisation sélective du (R)-Binol sous forme du co-cristal solvate « (R)-Binol - (R,R)-DADPE – benzène ».

De plus, la zone comprenant les points bleu foncé permet également une séparation efficace du Binol. La distinction avec la zone comprenant les points roses est que la phase solide ainsi isolée contiendra un excès de (R,R)-DADPE ayant cristallisé seul.

Les autres zones ne permettent pas une résolution efficace du Binol car une partie de la forme (S) du Binol sera également en phase solide (que ce soit sous forme du co-cristal « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » pour la zone comprenant les points bleu clair ou sous forme du Binol racémique pour la zone reprenant les points jaunes et rouges).

Nous avons ensuite voulu observer l'importance de la température sur la résolution du système en construisant la coupe à 30°C.

13.5 Le diagramme ternaire « (rac)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » à 30°C

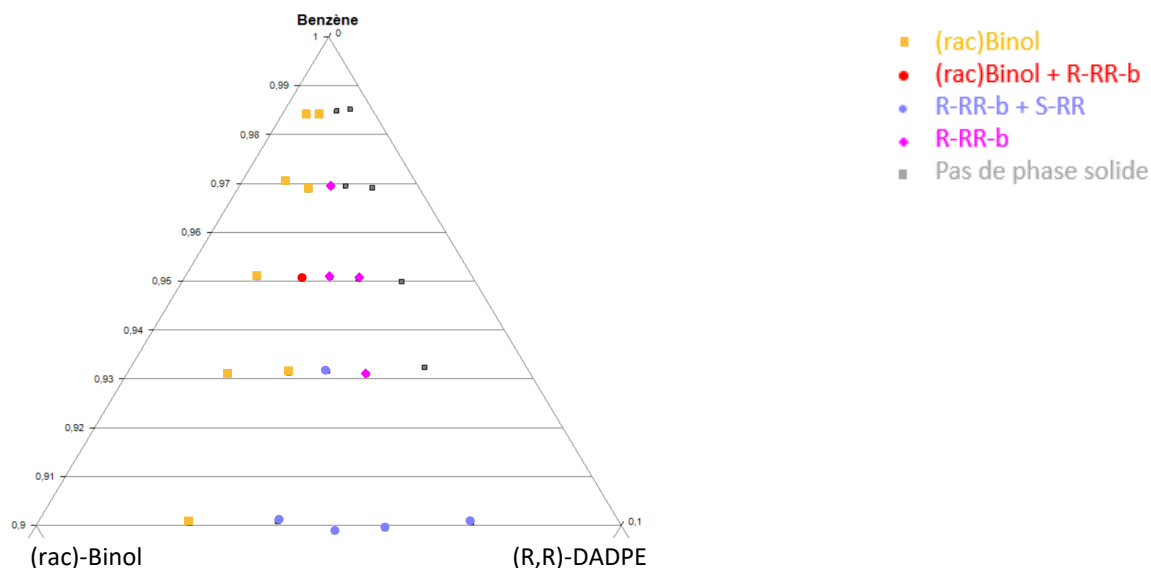


Figure N°61 : diagramme ternaire expérimental du « (rac)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » à 30 °C

Le diagramme de la figure N°61 possède une répartition des zones d'existence cristallines similaire au diagramme de la figure N°60. N'est pas observée ici la zone « (rac)-Binol + (R)-Binol - (R,R)-DADPE – benzène + (S)-Binol – (R,R)-DADPE (Figure 60, points oranges). Ainsi, on observe qu'une augmentation de la température ne permet plus d'observer les 3 phases ensemble. De plus, n'apparaissent pas les zones « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » + « (R,R)-DADPE » et « (R,R)-DADPE » (Figure 60, respectivement points bleu foncé et verts). On peut en déduire que l'augmentation de la solubilité du composé (R,R)-DADPE avec la température est plus importante que celle des autres composants étudiés. Pour vérifier cette théorie, il faudrait se référer à sa courbe de solubilité. Cependant cette courbe n'a pas pu être réalisée car le (R,R)-DADPE adoptait une forme visqueuse non compatible avec l'analyse par « crystal16 ».

Ensuite, on a également pu observer une augmentation de la solubilité des phases cristallines de « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » et de « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » :

- Le « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » est observable pour une composition globale en solvant de 98,5% à 20 °C (figure N°60) mais ne l'est pas pour des compositions au-delà de 97% en solvant à 30 °C (figure N°61).
- Le « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » est observable pour une composition globale en solvant de 96% à 20 °C (figure N°60) mais ne l'est plus pour des compositions au-delà de 93% en solvant à 30 °C (figure N°61).

L'augmentation de la solubilité du co-cristal « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » s'avère donc plus conséquente que celle du co-cristal solvate comme on avait pu le prévoir en observant l'évolution des courbes de solubilité (figure N°55). Malgré cette distinction, la gamme de composition permettant une résolution efficace du système ne semble pas avoir augmentée à la suite de l'augmentation de la température.

De ce fait, les résultats expérimentaux n'ont pas démontré d'intérêt à augmenter la température du système pour résoudre le système étudié.

14 Les conclusions

Lors de ce travail, les trois phases cristallines « (S)-Binol – (R,R)-DADPE », « (R)-Binol – (R,R)-DADPE » et « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène », identifiées lors de travaux ultérieurs, ont été synthétisées.

Ces dernières ont tout d'abord été étudiées par DRX-P. Leur identification a été réalisée en comparant les diffractogrammes expérimentaux aux diffractogrammes simulés par Mercury (simulations réalisées depuis la base de données « CCDC » ou depuis les résultats de travaux précédemment effectués en laboratoire). De là, toute une série de solvants ont été testés pour déterminer s'ils permettaient la formation d'un co-cristal solvate, tout comme celui formé dans le benzène. Cependant, les tests effectués n'ont pas permis la découverte d'une nouvelle phase cristalline composée du Binol avec le (R,R)-DADPE.

De là, une étude thermique de ces trois phases a été menée à l'aide des méthodes de TGA, DSC et DRX-TV. Les principales observations en ayant été tirées sont la gamme de températures pour laquelle ces trois phases sont stables et les températures pour lesquelles s'effectue la désolvatation du co-cristal solvate « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène ». Il a été observé par les différentes méthodes employées que ce phénomène de désolvatation s'effectue en deux étapes dues aux différentes positions occupées par le benzène dans la structure cristalline. De plus, la DRX-TV a permis d'obtenir la preuve que le co-cristal solvate, une fois chauffé et toutes les molécules de benzène évacuées (pour des températures supérieures à 65 °C) était équivalent au co-cristal « (R)-Binol – (R,R)-DADPE » pouvant être obtenu dans tous les autres solvants employés.

Ensuite, il a été nécessaire de déterminer la capacité des différents solvants à discriminer les formes cristallines des deux énantiomères du Binol. Pour ce faire, les courbes de solubilité de ces phases cristallines ont été réalisées dans différents solvants à l'aide de l'appareil « crystal16 ». De ces résultats, on a conclu que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol et le toluène permettaient l'isolation de la forme (S) du Binol par cristallisation sélective du co-cristal « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » car dans ces solvants, il est plus stable que son homologue formé de l'énantiomère (R).

Pour obtenir l'énantiomère (R) du Binol, il est nécessaire d'employer le benzène comme solvant. Dans celui-ci, il est possible de former un co-cristal solvate « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène », plus stable que le co-cristal « (S)-Binol - (R,R)-DADPE ».

Dans la dernière partie de ce travail, c'est le système co-cristal solvate qui a été étudié par la réalisation de différents diagrammes ternaires. De ceux-ci, on a déterminé les zones permettant une résolution efficace du Binol par cristallisation avec le (R,R)-DADPE dans le benzène. De plus, il a été observé qu'augmenter la température de 20 à 30 °C ne semble pas augmenter l'envergure des zones de résolution efficace du système.

15 Partie expérimentale

15.1 Synthèse des co-cristaux

Les co-cristaux employés et analysés au cours du travail ont été préparés par pesée et mise en suspension de leurs composants (voir sections individuelles ci-dessous) dans la quantité minimale de solvant nécessaire. Ces slurrys ont ensuite été laissés sous agitation 2 semaines à température ambiante. Après cela, ils ont été récupérés, filtrés sous vide et laissés sécher sous hotte quelques jours.

15.1.1 Synthèse du co-cristal « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » dans le toluène

0,6823 g de (S)-Binol ($2,384 \cdot 10^{-3}$ mol) et 0,4950 g de (R,R)-DADPE ($2,332 \cdot 10^{-3}$ mol) mis en suspension dans un minimum de toluène

15.1.2 Synthèse du co-cristal « (R)-Binol – (R,R)-DADPE » dans le toluène

0,6716 g de (R)-Binol ($2,346 \cdot 10^{-3}$ mol) et 0,5007 g de (R,R)-DADPE ($2,359 \cdot 10^{-3}$ mol) mis en suspension dans un minimum de toluène

15.1.3 Synthèse des co-cristal solvate « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène »

0,4708 g de (R)-Binol ($1,644 \cdot 10^{-3}$ mol) et 0,3490 g de (R,R)-DADPE ($1,644 \cdot 10^{-3}$ mol) mis en suspension dans un minimum de benzène

15.2 Méthodes d'analyses et paramètres

15.2.1 Analyse par DRX-P

Les co-cristaux obtenus ont ensuite été analysés par DRX-P en employant un diffractomètre « Siemens D5000 » associé à une source se basant sur la raie $K\alpha$ du cuivre ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$, tension = 40kV et courant = 40 mA) et un détecteur de type « X'Celerator ».

Lors des analyses réalisées, la source et le détecteur se déplaçaient de manière concertée pour couvrir une gamme d'angle de diffraction allant de 5 à 35°.

15.2.2 Analyse par TGA

Les analyses TGA ont été réalisées pour des échantillons de masse allant de 5 à 10 mg dans des cellules en aluminium via un appareil « TGA/DSC 3+ » de la marque METTLER TOLEDO. Le taux de chauffage a été réglé à 10 °C/min sous une atmosphère inerte entretenue par un flux continu d'azote (50 mL/min). Les résultats ont été traités via le programme « STARE ».

15.2.3 Analyse par DSC

Les analyses par DSC ont également été réalisées pour des échantillons de 5 à 10 mg dans des cellules en aluminium. L'appareil ici employé était de type « DSC2500 » de la marque TA. Le taux de chauffage employé était de 5 °C/min sous une atmosphère inerte entretenue par un flux continu d'azote (50 mL/min). Les résultats ont été traités via le programme « Trios ».

15.3 Réalisation des courbes de solubilité

Les courbes de solubilité des co-cristaux « (R)-Binol – (R,R)-DADPE » et « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » ont été réalisées dans les solvants suivants : le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le toluène et le benzène.

Pour ce faire, on a préparé l'ensemble des solutions reprises dans les tableaux D à H puis on les a fait analyser par « crystal16 » selon le mode de contrôle de la température repris dans le tableau C.

Action	Type	T de fin (°C)	Vitesse de chauffage (°C/min)	Durée (h :min :s)
Rampe	Linéaire	0	- 5	0 :05 :00
Maintien	Maintien	0	/	3 :00 :00
Rampe	Linéaire	Inférieure à T ébullition du solvant	0,05	Dépend T de fin
Maintien	Maintien	T de fin	/	3 :00 :00
Rampe	Linéaire	0	- 0,5	Dépend T de fin

Tableau C : profil de température employé lors des analyses par « Crystal16 »

Sur ces analyses, on s'intéresse à la température pour laquelle tout le soluté en suspension devient soluble. Cette température est détectée par un détecteur UV-visible intégré à la « Crystal16 ». Les courbes de solubilités ont ensuite été réalisées en exprimant les concentrations des solutions préparées en fonction des températures obtenues.

Un exemple de résultat expérimental de « Crystal16 » non traité est fourni en figure N°62. Sur cette dernière, on peut observer la précipitation de la phase solide lors du refroidissement s'effectuant en début de mesure, cette précipitation s'accompagne d'une diminution de la lumière UV-visible transmise au détecteur. Ensuite, après 3 heures de repos, la température augmente lentement permettant ainsi la dissolution du soluté en suspension. La température d'intérêt correspond donc au moment où tout le soluté est dissous, c'est-à-dire lorsque les courbes reviennent à un passage total de la lumière UV-visible (intensité =100%).

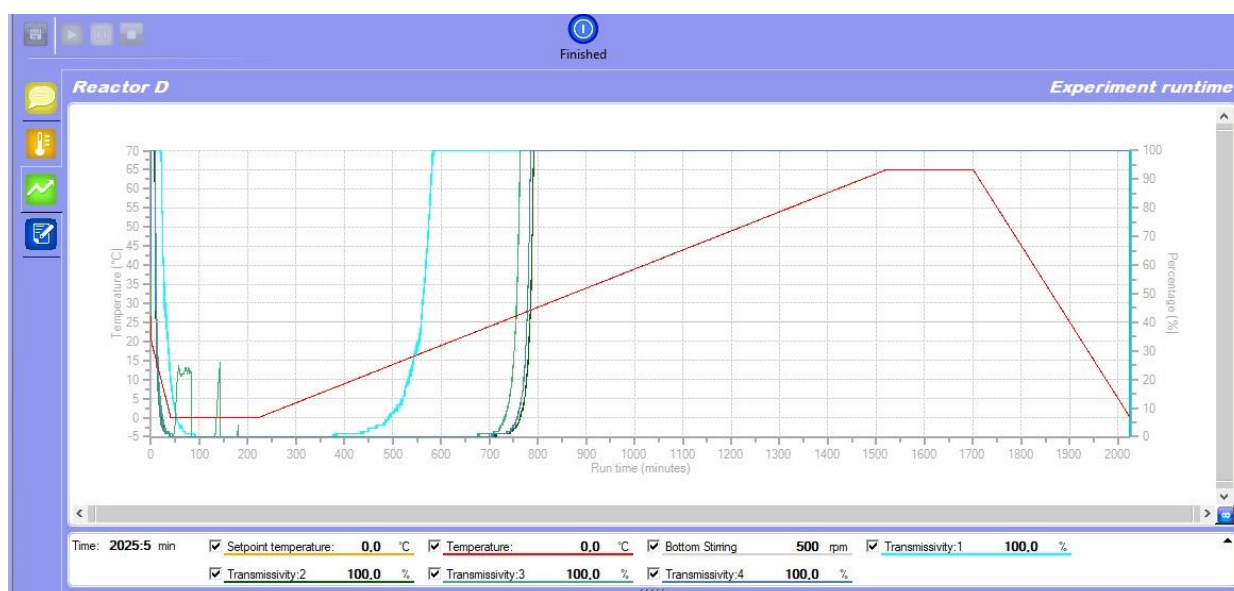


Figure N°62 : exemple d'un résultat expérimental non traité obtenu par « Crystal16 »

m ((S)-(R,R)) (g)	m MeOH (g)	Conc (g/mL)	T solu (°C)
0,14998	0,64564	0,18398	16,9
0,15567	0,63865	0,19305	18,8
0,14941	0,64575	0,18325	17,5
0,16501	0,63713	0,20512	21,7
0,16051	0,65150	0,19512	18,9
0,16517	0,64095	0,20409	21,1
0,17373	0,64927	0,21192	21,6
0,16970	0,64066	0,20979	22,0
0,17326	0,63935	0,21463	23,2
0,18217	0,64298	0,22439	23,8
0,18254	0,64803	0,22309	23,8
0,18268	0,64564	0,22409	24,3
0,19742	0,65766	0,23775	25,8
0,20031	0,64932	0,24433	26,0
0,20422	0,60241	0,26849	28,8

[Tableau D : courbe de solubilité du co-cristal « \(S\)-Binol – \(R,R\)-DADPE » dans le méthanol](#)

m ((R) – (R,R)) (g)	m MeOH (g)	Conc (g/mL)	T solu (°C)
0,14960	0,64261	0,18438	18,1
0,14971	0,65269	0,18166	16,7
0,15055	0,64294	0,18545	16,8
0,15978	0,63944	0,19790	19,4
0,18061	0,64131	0,22305	24
0,17038	0,63975	0,21093	20
0,15956	0,64700	0,19532	18,5
0,17066	0,63803	0,21184	20,1
0,15957	0,64004	0,19746	18,6
0,18043	0,64318	0,22218	21,9
0,20030	0,63467	0,24995	26,2
0,20036	0,64365	0,24654	26,9
0,20039	0,63356	0,25050	25,7
0,17029	0,64226	0,20999	21
0,17985	0,63964	0,22269	22,7

[Tableau E : courbe de solubilité du co-cristal « \(R\)-Binol – \(R,R\)-DADPE » dans le méthanol](#)

m ((S)-(R,R)) (g)	m EtOH (g)	Conc (g/mL)	T solu (°C)
0,06991	0,64905	0,08498	26,1
0,07123	0,63756	0,08815	27,7
0,06997	0,63852	0,08646	27,2
0,07933	0,64424	0,09716	29,4
0,08074	0,64962	0,09806	31,1
0,08228	0,65059	0,09978	31,5
0,08955	0,65181	0,10840	33,3
0,08972	0,64648	0,10950	34,3
0,09031	0,64127	0,11111	34,3
0,10207	0,64659	0,12455	36,4
0,10014	0,65271	0,12105	36,1
0,10195	0,64847	0,12404	37,7
0,12232	0,64394	0,14987	41,4
0,12225	0,64085	0,15051	41,7
0,11957	0,64137	0,14709	41,4

[Tableau F : courbe de solubilité du co-cristal « \(S\)-Binol – \(R,R\)-DADPE » dans l'éthanol](#)

m ((R) – (R,R)) (g)	m EtOH (g)	Conc (g/mL)	T solu (°C)
0,06930	0,62217	0,08788	19,6
0,07064	0,62690	0,08891	23,7
0,07053	0,64929	0,08571	18,1
0,07976	0,60643	0,10377	28,5
0,07940	0,63338	0,09891	27,1
0,08088	0,63349	0,10073	28,2
0,09164	0,64836	0,11152	30,5
0,09106	0,63921	0,11240	4,5
0,09170	0,64155	0,11278	31,1
0,10029	0,63129	0,12534	33,8
0,10207	0,64542	0,12478	34,3
0,10184	0,64254	0,12505	31,9
0,12103	0,65631	0,14550	30,3
0,11958	0,66151	0,14263	38,4
0,12024	0,65156	0,14560	7,2

[Tableau G : courbe de solubilité du co-cristal « \(R\)-Binol – \(R,R\)-DADPE » dans l'éthanol](#)

m ((S)-(R,R)) (g)	m IPA (g)	Conc (g/mL)	T solu (°C)
0,13033	0,61144	0,16754	62,6
0,13024	0,60917	0,16805	62,8
0,13034	0,61842	0,16566	62,6
0,09931	0,61526	0,12687	57,8
0,09925	0,62002	0,12582	59
0,09923	0,61112	0,12763	59,2
0,04876	0,62099	0,06172	48,7
0,04880	0,61731	0,06214	49,4
0,04882	0,60292	0,06364	50
0,02074	0,61040	0,02671	31,4
0,02078	0,61673	0,02648	27,2
0,02073	0,61860	0,02634	32,1
0,06565	0,61166	0,08436	52,4
0,06563	0,60811	0,08483	53,2
0,06571	0,61612	0,08383	52,3

Tableau H : courbe de solubilité du co-cristal « (S)-Binol – (R,R)-DADPE » dans l'isopropanol

m ((R) – (R,R)) (g)	m IPA (g)	Conc (g/mL)	T solu (°C)
0,12917	0,61435	0,16526	54,7
0,12920	0,60698	0,16731	56,9
0,12921	0,61553	0,16499	56,6
0,04916	0,6241	0,06191	4,5
0,04915	0,62254	0,06206	8,8
0,04914	0,61816	0,06248	32
0,09832	0,60620	0,12748	33
0,09832	0,61190	0,12629	47,7
0,09835	0,61590	0,12551	43,1
0,06866	0,62250	0,08669	32
0,06871	0,61353	0,08803	17,4
0,06868	0,61803	0,08735	39,4
0,01826	0,62388	0,02301	16
0,01833	0,62486	0,02306	11,7
0,01827	0,61564	0,02333	13,2

Tableau I : courbe de solubilité du co-cristal « (R)-Binol – (R,R)-DADPE » dans l'isopropanol

m ((S)-(R,R)) (g)	m tolu (g)	Conc (g/mL)	t solu (°C)
0,05072	0,70977	0,06196	43,9
0,05037	0,71068	0,06145	43,9
0,05103	0,70682	0,06259	44,8
0,06045	0,70921	0,07390	-
0,06035	0,71097	0,07359	46,5
0,06102	0,75352	0,07021	-
0,06982	0,70922	0,08535	-
0,07059	0,70935	0,08628	46,1
0,07182	0,70332	0,08853	-
0,08061	0,70278	0,09945	47,3
0,08255	0,69548	0,10291	48,1
0,08032	0,70418	0,09889	47,5
0,09977	0,71797	0,12048	50,5
0,10116	0,70318	0,12473	51,1
0,10156	0,70455	0,12498	51,5

[Tableau J : courbe de solubilité du co-cristal « \(S\)-Binol – \(R,R\)-DADPE » dans le toluène](#)

m ((R) – (R,R)) (g)	m tolu (g)	Conc (g/mL)	T disso (°C)
0,04988	0,71224	0,06072	-
0,05013	0,71072	0,06115	-
0,05031	0,70854	0,06156	27,5
0,06027	0,71289	0,07330	-
0,06030	0,71240	0,07339	-
0,06063	0,69998	0,07510	-
0,06944	0,70018	0,08598	31,6
0,07194	0,69934	0,08919	32,4
0,06966	0,70822	0,08528	31,8
0,08147	0,70309	0,10046	35,3
0,07927	0,71615	0,09597	34,6
0,07973	0,69610	0,09930	36,4
0,09974	0,70524	0,12262	40,8
0,09955	0,69375	0,12441	41,2
0,10046	0,71079	0,12254	40,8

[Tableau K : courbe de solubilité du co-cristal « \(R\)-Binol – \(R,R\)-DADPE » dans le toluène](#)

m ((S) – (R,R) - benz) (g)	m benzène exp (g)	C (g/L)	T° disso (°C)
0,0191	0,8007	20,90	-
0,0252	0,8219	26,86	-
0,0291	0,8694	29,32	-
0,0402	0,9958	35,36	-
0,0348	1,0112	30,15	-
0,0327	0,8830	32,44	-
0,0442	0,9414	41,13	20,4
0,0507	0,8663	51,27	23,9
0,0566	0,9257	53,56	25,4
0,0221	0,9737	19,88	8,1
0,0273	1,0695	22,36	8,1
0,0373	0,9751	33,51	-

[Tableau L : courbe de solubilité du co-cristal « \(S\)-Binol – \(R,R\)-DADPE » dans le benzène](#)

m ((R) – (R,R) - benz) (g)	m benzène exp (g)	C (g/L)	T° disso (°C)
0,0084	0,8299	8,87	-
0,0096	0,8528	9,86	-
0,0114	1,0634	9,39	-
0,0142	0,9800	12,69	-
0,0344	0,8692	34,67	23,4
0,0169	0,8711	17,00	13,7
0,0208	0,8238	22,12	17,3
0,0233	0,8922	22,88	17,9
0,0255	0,9121	24,49	19,2
0,0314	0,8840	31,12	22,9
0,0349	0,8344	36,64	25
0,0409	1,0122	35,40	24,7
0,0293	0,9421	27,24	20,7
0,0198	0,8332	20,82	16,9
0,0384	1,0739	31,32	23,2
0,0296	0,9798	26,46	20,5

[Tableau M : courbe de solubilité du co-cristal « \(R\)-Binol – \(R,R\)-DADPE » dans le benzène](#)

15.4 Réalisation des diagrammes ternaires

Les différents diagrammes ternaires étudiés lors de ce travail ont été réalisés par deux méthodes :

La première, employée pour les diagrammes « (R) Binol – (S) Binol – benzène », « (R) Binol – (R,R) DADPE – benzène » et « (S) Binol – (R,R) DADPE – benzène », consiste à réaliser des mélanges de proportions connues en chacun des composés solides puis, à leur ajouter de manière lente et contrôlée le benzène (quelques gouttes toutes les deux heures sous agitation à 20°C) jusqu'à atteindre une solubilité complète. Ensuite, la masse de solvant ajoutée est déterminée par pesée et comparaison à la tare du mélange avant ajout de solvant. De là, les masses de chacun des trois composants sont traduites en quantité de matière (mol) et l'on peut calculer la proportion occupée par chacun d'eux (en %) dans la composition du système lors de son passage à un état entièrement soluble.

La seconde méthode, employée pour les diagrammes « (rac)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » à 20 et 30 °C, consiste à réaliser des slurries de composition prédéterminée en chacun des trois constituants, les laisser agiter deux semaines (à température contrôlée) puis filtrer la phase solide, la sécher et l'étudier par DRX-P. La composition de leur phase solide sera ensuite déterminée par comparaison aux diffractogrammes préalablement obtenus.

Les données expérimentales ainsi déterminées et employée pour la réalisation des diagrammes ternaires (via le programme « ProSim Ternary Diagram ») sont reprises aux tableau N à R.

Composition au point de dissolution (mol)			Composition au point de dissolution (mol%)		
(R)-Binol	(S)-Binol	Benzène	% (R) -Binol	% (S)-Binol	% Benzène
9,40E-05	0,00E+00	1,21E-02	0,0077	0,0000	0,9923
1,05E-04	0,00E+00	1,68E-02	0,0062	0,0000	0,9938
8,9E-05	1,92E-06	1,51E-02	0,0059	0,0001	0,9940
8,8E-05	3,60E-06	1,48E-02	0,0059	0,0002	0,9938
9,5E-05	7,72E-06	2,13E-02	0,0044	0,0004	0,9952
8,9E-05	7,68E-06	1,92E-02	0,0046	0,0004	0,9950
7,51E-05	8,73E-06	1,53E-02	0,0049	0,0006	0,9946
8,0E-05	1,17E-05	2,46E-02	0,0033	0,0005	0,9963
8,2E-05	1,39E-05	2,37E-02	0,0030	0,0005	0,9966
7,1E-05	1,08E-05	2,72E-02	0,0030	0,0005	0,9965
8,31E-05	1,43E-05	2,38E-02	0,0035	0,0006	0,9959
7,5E-05	1,41E-05	2,95E-02	0,0025	0,0005	0,9970
7,0E-05	1,46E-05	3,39E-02	0,0020	0,0004	0,9975
6,6E-05	1,59E-05	3,36E-02	0,0020	0,0005	0,9976
6,95E-05	1,82E-05	2,44E-02	0,0028	0,0007	0,9964
6,9E-05	1,90E-05	2,91E-02	0,0023	0,0006	0,9970
7,4E-05	2,19E-05	3,58E-02	0,0021	0,0006	0,9973
6,25E-05	2,17E-05	2,45E-02	0,0025	0,0009	0,9966
5,90E-05	2,65E-05	2,66E-02	0,0022	0,0010	0,9968
5,83E-05	2,90E-05	2,76E-02	0,0021	0,0010	0,9968
6,0E-05	3,15E-05	3,43E-02	0,0017	0,0009	0,9973
5,45E-05	3,46E-05	2,91E-02	0,0019	0,0012	0,9969
5,4E-05	4,17E-05	4,27E-02	0,0013	0,0010	0,9978
4,99E-05	3,91E-05	3,10E-02	0,0016	0,0013	0,9971
1,9E-05	1,90E-05	1,74E-02	0,0011	0,0011	0,9978
4,9E-05	6,57E-05	4,72E-02	0,0010	0,0014	0,9976
2,06E-05	6,46E-05	2,50E-02	0,0008	0,0026	0,9966
0,00E+00	8,80E-05	1,15E-02	0,0000	0,0076	0,9924

Tableau N : mesures expérimentales du diagramme ternaire « (R)-Binol – (S)-Binol – benzène »

Composition au point de dissolution (mol)			Composition au point de dissolution (mol%)		
(R)-Binol	(R,R)-DADPE	Benzène	% (R)Binol	% (RR)DADPE	% Benzène
0,00E+00	6,23E-05	7,49E-03	0	0,0082	0,9918
1,00E-05	9,00E-05	7,98E-03	0,0012	0,0111	0,9876
1,99E-05	7,99E-05	7,16E-03	0,0027	0,011	0,9862
3,00E-05	6,98E-05	1,06E-02	0,0028	0,0065	0,9907
4,00E-05	6,01E-05	1,32E-02	0,003	0,0045	0,9925
5,00E-05	5,01E-05	1,39E-02	0,0036	0,0036	0,9929
6,00E-05	4,01E-05	1,25E-02	0,0048	0,0032	0,992
6,99E-05	3,01E-05	1,04E-02	0,0067	0,0029	0,9905
8,01E-05	2,06E-05	7,50E-03	0,0105	0,0027	0,9867
8,99E-05	1,04E-05	1,02E-02	0,0087	0,001	0,9903
4,94E-05	0,00E+00	6,32E-03	0,0077	0	0,9923
4,33E-06	1,96E-04	1,69E-02	0,0003	0,0115	0,9883
9,08E-06	1,92E-04	1,85E-02	0,0005	0,0103	0,9892
1,44E-05	1,86E-04	1,52E-02	0,0009	0,012	0,9870
1,96E-05	1,82E-04	1,41E-02	0,0014	0,0128	0,9859
2,93E-05	1,74E-04	1,71E-02	0,0017	0,0101	0,9882
4,03E-05	1,57E-04	1,81E-02	0,0022	0,0086	0,9892
5,10E-05	1,49E-04	2,15E-02	0,0024	0,0069	0,9908
6,01E-05	1,41E-04	2,26E-02	0,0026	0,0062	0,9912
7,99E-05	1,21E-04	2,69E-02	0,0029	0,0045	0,9926
1,20E-04	7,95E-05	2,72E-02	0,0044	0,0029	0,9927
1,40E-04	5,88E-05	2,09E-02	0,0066	0,0028	0,9906
1,50E-04	4,91E-05	1,94E-02	0,0077	0,0025	0,9898
1,59E-04	3,97E-05	1,72E-02	0,0091	0,0023	0,9886
1,70E-04	2,95E-05	1,87E-02	0,009	0,0016	0,9895
1,80E-04	2,04E-05	2,26E-02	0,0079	0,0009	0,9912
1,86E-04	1,34E-05	2,47E-02	0,0075	0,0005	0,9920
1,90E-04	1,04E-05	2,42E-02	0,0078	0,0004	0,9918
1,96E-04	4,95E-06	2,62E-02	0,0074	0,0002	0,9924
1,59E-04	4,04E-05	1,52E-02	0,0104	0,0026	0,9870
1,80E-04	2,00E-05	2,11E-02	0,0084	0,0009	0,9906
3,91E-06	1,97E-04	1,38E-02	0,0003	0,014	0,9857
1,03E-05	1,90E-04	1,13E-02	0,0009	0,0166	0,9825
2,01E-05	1,80E-04	1,42E-02	0,0014	0,0125	0,9861
2,99E-05	1,70E-04	1,46E-02	0,002	0,0116	0,9864
3,99E-05	1,60E-04	1,79E-02	0,0022	0,0089	0,9889
1,57E-06	2,00E-04	1,45E-02	0,0001	0,0136	0,9862
3,98E-06	1,97E-04	1,38E-02	0,0003	0,0141	0,9856
5,90E-06	1,93E-04	1,49E-02	0,0004	0,0128	0,9868
1,37E-05	1,82E-04	1,16E-02	0,0012	0,0154	0,9834

Tableau O : mesures expérimentales du diagramme ternaire « (R)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène »

Composition au point de dissolution (mol)			Composition au point de dissolution (mol%)		
(R)-Binol	(R,R)-DADPE	Benzène	% (R)Binol	% (RR)DADPE	% Benzène
1,36E-04	0,000E+00	2,236E-02	0,0060	0,0000	0,9940
1,13E-04	2,082E-05	2,222E-02	0,0050	0,0009	0,9940
9,06E-05	4,437E-05	2,238E-02	0,0040	0,0020	0,9940
6,80E-05	6,892E-05	2,240E-02	0,0030	0,0031	0,9939
4,52E-05	8,959E-05	2,203E-02	0,0020	0,0040	0,9939
2,27E-04	0,000E+00	2,248E-02	0,0100	0,0000	0,9900
1,82E-04	4,484E-05	2,232E-02	0,0081	0,0020	0,9900
1,36E-04	9,115E-05	2,232E-02	0,0060	0,0040	0,9899
1,13E-04	1,146E-04	2,245E-02	0,0050	0,0051	0,9900
9,04E-05	1,349E-04	2,241E-02	0,0040	0,0060	0,9900
6,83E-05	1,575E-04	2,241E-02	0,0030	0,0070	0,9900
4,60E-05	1,820E-04	2,237E-02	0,0020	0,0081	0,9899
0,00E+00	2,271E-04	2,213E-02	0,0000	0,0102	0,9898
3,42E-04	0,000E+00	2,236E-02	0,0151	0,0000	0,9849
2,96E-04	4,536E-05	2,227E-02	0,0131	0,0020	0,9849
2,51E-04	9,416E-05	2,219E-02	0,0111	0,0042	0,9847
2,05E-04	1,363E-04	2,226E-02	0,0091	0,0060	0,9849
1,59E-04	1,838E-04	2,240E-02	0,0070	0,0081	0,9849
1,14E-04	2,282E-04	2,239E-02	0,0050	0,0100	0,9850
6,82E-05	2,752E-04	2,224E-02	0,0030	0,0122	0,9848
2,31E-05	3,186E-04	2,235E-02	0,0010	0,0140	0,9849
0,00E+00	3,422E-04	2,234E-02	0,0000	0,0151	0,9849
6,03E-04	9,322E-05	2,220E-02	0,0263	0,0041	0,9696
5,32E-04	1,628E-04	2,228E-02	0,0232	0,0071	0,9698
4,63E-04	2,321E-04	2,210E-02	0,0203	0,0102	0,9695
3,69E-04	3,235E-04	2,236E-02	0,0160	0,0140	0,9700
3,01E-04	3,913E-04	2,236E-02	0,0130	0,0170	0,9700
2,32E-04	4,609E-04	2,240E-02	0,0101	0,0200	0,9700
1,39E-04	5,518E-04	2,241E-02	0,0060	0,0239	0,9701
6,88E-05	6,246E-04	2,244E-02	0,0030	0,0270	0,9700
8,18E-04	1,155E-04	2,227E-02	0,0352	0,0050	0,9598
7,01E-04	2,335E-04	2,245E-02	0,0300	0,0100	0,9600
5,84E-04	3,510E-04	2,221E-02	0,0252	0,0152	0,9596
4,66E-04	4,678E-04	2,224E-02	0,0201	0,0202	0,9597
3,51E-04	5,850E-04	2,221E-02	0,0152	0,0253	0,9596
2,34E-04	7,000E-04	2,222E-02	0,0101	0,0302	0,9597
1,17E-04	8,175E-04	2,238E-02	0,0050	0,0351	0,9599
1,04E-03	1,415E-04	2,217E-02	0,0445	0,0061	0,9494
8,95E-04	2,820E-04	2,224E-02	0,0382	0,0120	0,9497
7,57E-04	4,254E-04	2,253E-02	0,0319	0,0179	0,9502
6,13E-04	5,682E-04	2,234E-02	0,0261	0,0242	0,9498
4,73E-04	7,093E-04	2,234E-02	0,0201	0,0302	0,9497
3,29E-04	8,507E-04	2,224E-02	0,0141	0,0363	0,9496

1,89E-04	9,892E-04	2,233E-02	0,0080	0,0421	0,9499
4,73E-05	1,130E-03	2,237E-02	0,0020	0,0480	0,9500

Tableau P : mesures expérimentales du diagramme ternaire « (rac)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » à 20 °C

Composition au point de dissolution (mol)			Composition au point de dissolution (mol%)		
(R)-Binol	(R,R)-DADPE	Benzène	% (R)Binol	% (RR)DADPE	% Benzène
2,63E-04	8,87E-05	2,24E-02	0,01155	0,00390	0,98456
2,12E-04	1,39E-04	2,23E-02	0,00933	0,00615	0,98452
1,41E-04	2,03E-04	2,22E-02	0,00625	0,00898	0,98477
8,58E-05	2,52E-04	2,24E-02	0,00378	0,01108	0,98514
5,09E-04	1,74E-04	2,23E-02	0,02214	0,00757	0,97029
4,40E-04	2,81E-04	2,24E-02	0,01905	0,01218	0,96878
3,44E-04	3,65E-04	2,25E-02	0,01484	0,01575	0,96941
2,84E-04	4,15E-04	2,22E-02	0,01239	0,01809	0,96952
1,84E-04	5,31E-04	2,24E-02	0,00795	0,02294	0,96911
8,67E-04	2,90E-04	2,24E-02	0,03683	0,01233	0,95084
6,95E-04	4,76E-04	2,25E-02	0,02933	0,02008	0,95058
5,73E-04	5,82E-04	2,23E-02	0,02442	0,02483	0,95074
4,63E-04	7,04E-04	2,23E-02	0,01970	0,02994	0,95036
2,98E-04	8,83E-04	2,24E-02	0,01262	0,03746	0,94992
1,25E-03	4,19E-04	2,25E-02	0,05175	0,01735	0,93091
9,92E-04	6,65E-04	2,24E-02	0,04121	0,02760	0,93119
8,28E-04	8,13E-04	2,23E-02	0,03452	0,03391	0,93157
6,77E-04	9,89E-04	2,25E-02	0,02807	0,04100	0,93093
4,19E-04	1,21E-03	2,24E-02	0,01747	0,05025	0,93228
1,83E-03	6,46E-04	2,24E-02	0,07364	0,02600	0,90036
1,45E-03	1,02E-03	2,24E-02	0,05831	0,04092	0,90077
1,24E-03	1,29E-03	2,24E-02	0,04953	0,05167	0,89880
1,01E-03	1,48E-03	2,23E-02	0,04071	0,05992	0,89936
6,28E-04	1,85E-03	2,25E-02	0,02519	0,07412	0,90069

Tableau Q : mesures expérimentales du diagramme ternaire « (rac)-Binol – (R,R)-DADPE – benzène » à 30 °C

16 La bibliographie

- [1] B.PEDERSEN, « *Aggregattilstand* », grande encyclopédie norvégienne, écrit le 17-10-22
<https://snl.no/aggregattilstand>, dernière consultation le 07-05-23
- [2] L.MISEUR, « *La matière et ses états* », La Chimie.net, écrit en 2022,
<https://www.lachimie.net/index.php?page=5#.ZFf2PHZBy3D>, dernière consultation le 07-05-23
- [3] « *Les états de la matière* », Alloprof, <https://www.alloprof.qc.ca/fr/eleves/bv/sciences/les-etats-de-la-matiere-solide-liquide-gaz-s1009>, dernière consultation le 07-05-23
- [4] J.WOUTERS, « *Concentré de CHIMIE, 2^{ème} édition* », Université de Namur, Presses universitaires, écrit en 2015, p3, 107-110, 92, 111-118, 119
- [5] N.EL.JOUHARI, « *Chapitre 1, L'état solide cristallin* », Université Mohammed V, Faculté des sciences Département de chimie, <http://www.fsr.ac.ma/DOC/cours/chimie/jouhari/ChapitreI-SMC3.pdf>, dernière consultation le 07-05-23
- [6] F.SCHÜTH, P.BUSSION, P.AGREN, S.SCHUNK, M.LINDEN, « *Techniques for analyzing the early stages of crystallization reactions* », Elsevier, Solid State Science, Volume 3 Issue 7 October–November 2001, p801-808, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1293255801011992?via%3Dihub>, dernière consultation le 07-05-23
- [7] C.J.WILKINSON, D.R.CASSAR, A.V.DECEANNE, K.A.KIRCHNER, M.E.MCKENZIE, E.D.ZANOTTO, J.C.MAURO, « *Energy landscape modeling of crystal nucleation* », Elsevier, Acta Materialia, Volume 217, 15 September 2021, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359645421005437?via%3Dihub>, dernière consultation le 07-05-23
- [8] « *Cours de cristallisation : courbes de solubilité* », https://www.azprocede.fr/Cours_GC/cristallisation_solubilite.html, dernière consultation le 07-05-23
- [9] J.CLAYDEN, N.GREEVES, S.WARREN, « *Chimie organique, 2^{ème} édition* », de boeck écrit en 2012, p26, 302-327
- [10] P.YURKANIS BRUICE, « *Essential Organic Chemistry* », Pearson Education, écrit en 2010, p182-205
- [11] « *Les isomères de constitution* », LABSTERtheory, https://theory.labster.com/structural_isomerism-fr/, dernière consultation le 21-05-23
- [12] « *STEREOCHIMIE - CONFORMATIONS ET CONFIGURATIONS - leçon n°8* », http://physique.chimie.pagesperso-orange.fr/Cours_de_chimie/Chimie_8_CONFORMATIONS_ET_CONFIGURATIONS.htm, dernière consultation le 21-05-23
- [13] A.VERSCHAERE, « *Enantiomères ou Diastéréoisomères ?* », JeRetiens.net, <https://jeretiens.net/enantiomeres-ou-diastereoisomeres/>, dernière consultation le 22-05-23
- [14] T.WALLACE, « *Stéréochimie* », https://www.stereolectronics.org/webSC/SC_04.html, dernière consultation le 22-05-23
- [15] « *Isomérisation : stéréoisomérisation de configuration, Vue d'ensemble, carbone asymétrique, notation CIP et chiralité* », Vetopsy.fr, <http://vetopsy.fr/biochimie/chimie-organique/isomerie-stereoisomerie-configuration.php>, dernière consultation le 22-05-23

- [16] « *Chiralité planaire* », wikiwand.com, https://www.wikiwand.com/fr/Chiralit%C3%A9_planaire, dernière consultation le 22-05-23
- [17] A.D.MCNAUGHT, A.WILKINSON « Planar chirality », IUPAC, Compendium of Chemical Terminology 2nd edition, Online version (2019), <https://goldbook.iupac.org/terms/view/P04681>, dernière consultation le 22-05-23
- [18] A.J.METRANO, « *ATROPISOMERS, Fundamentals, Pharmaceutical considerations, & Selective Syntheses* », The Knowles Group, Department of Chemistry, Princeton University (2018), https://knowleslab.princeton.edu/wp-content/uploads/presentations/2018-06-09-AJM_Atropisomerism_GM_website.pdf, dernière consultation le 22-05-23
- [19] N.ZIYU, C.ZHONGHUI, S.KENAN, etc., « *Stimuli-Directed Helical Chirality Inversion and Bio-Applications* », Laboratory of Advanced Technology for Materials Synthesis and Processing, Wuhan University of Technology (2016), <https://www.mdpi.com/2073-4360/8/8/310#>, dernière consultation le 22-05-23
- [20] « *Chiral Allenes Without Stereogenic Centres* », ChemTube3D, University of Liverpool, <https://www.chemtube3d.com/claydenallenes/>, dernière consultation le 22-05-23
- [21] A.V.KARNIK, M.HASAN, « *Elements of chirality and chiral stereoisomerism* », ScienceDirect, Encyclopedia of Materials: Science and Technology (2007), <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/helicity>, dernière consultation le 22-05-23
- [22] S.R.LAPLANTE, P.J.EDWARDS, L.D.FADER, etc., « *Revealing Atropisomer Axial Chirality in Drug Discovery* », ChemMedChem vol.6 (2011), European Chemical Societies Publishing, <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cmdc.201000485>, dernière consultation le 22-05-23
- [23] J.MADEC, « *SYNTHÈSE DE NOUVELLES DIPHOSPHINES ET NOUVEAUX PHOSPHORAMIDITES DISSYMÉTRIQUES CHIRAUX PAR ATROPOISOMÉRIE ÉTUDE DE LEURS PROPRIÉTÉS EN CATALYSE ASYMÉTRIQUE* », Thèse de doctorat de l'université Paris VI (2004), <https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00001086/document>, dernière consultation le 22-05-23
- [24] G.DUPOUIS, « *Représentation des molécules, Stéréodescripteurs, Règles séquentielles de R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog* », Cours de chimie Organique, Lycée Faidherbe de Lille (2018), <https://www.faidherbe.org/site/cours/dupuis/regcip.htm#:~:text=Projection%20de%20Fischer&text=Les%20conventions%20sont%20les%20suivantes,de%20la%20feuille%20de%20papier.>, dernière consultation le 22-05-23
- [25] « *Allenés* », wikiwand, <https://www.wikiwand.com/en/Allenés>, dernière consultation le 22-05-23
- [26] « *Convention de Cahn-Ingold-Prelog* », <https://perso.univ-rennes1.fr/patrick.bauchat/ue10C/complement-cours/Cahn-Ingold-Prelog.htm>, dernière consultation le 25-05-23
- [27] S.SRISANGA, J.H. TER HORST, « *Racemic compound, Conglomerate, or Solid Solution: Phase Diagram Screening of Chiral Compounds* », ACS Publications, Crystal Growth&Design vol.10 (2010), <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/cg901483v>, dernière consultation le 25-05-23
- [28] S.N. MADANAYAKE, A.MANIPURA, R.THAKURIA, etc. « *Opportunities and Challenges in Mechanochemical Cocrystallisation toward Scaled-Up Pharmaceutical Manufacturing* », ACS Publications, Organic Process Research & Development 409-422 (2023), <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.oprd.2c00314>, dernière consultation le 25-05-23

- [28] « *Solution solide* », wikibis, http://www.chimie-analytique.wikibis.com/solution_solide.php, dernière consultation le 25-05-23
- [29] « *Equilibre liquide-solide - Binaires* », http://ressources.univ-lemans.fr/AccesLibre/UM/Pedago/chimie/01/06-Etat_solide/co/module_Etat_solide_35.html, dernière consultation le 25-05-23
- [30] « *Alliages et Diagrammes de phase* », https://public.iutenligne.net/chimie/valls/chimie-du-solide/alliage_comprehension.htm, dernière consultation le 25-05-23
- [31] M.F.WAHAB, C.A.WEATHERLY, R.A.PATIL, « *Chiral liquid chromatography* », Elsevier, Chiral Analysis 2nd edition 507-564 (2018), <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444640277000148>, dernière consultation le 25-05-23
- [32] R.S.WARD, « *Dynamic Kinetic Resolution* », Elsevier Science, Tetrahedron: Asymmetry Vol.6 1475-1490 (1995), <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095741669500179S>, dernière consultation le 25-05-23
- [33] « *X-ray diffraction (XRD)* », Anton Paar, https://wiki.anton-paar.com/fr-fr/diffraction-des-rayons-x-xrd/?_gl=1*1u56lye*_ga*MTM5Mjc0NTA3Ni4xNjc2OTkxMTc1*_ga_NC8EV05NEL*MTY4NTA1MTAwMC4xLjAuMTY4NTA1MTAwMy4wLjAuMA.., dernière consultation le 25-05-23
- [34] N.SAADATKHAH, A.C.GARCIA, S.ACKERMANN, etc., « *Experimental methods in chemical engineering: Thermogravimetric analysis—TGA* », Wiley Online Library, The Canadian Journal of Chemical Engineering vol.98 (2020), https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cjce.23673?casa_token=8AgveBuHEbAAAAAA:IBH0RUrI230r21KLdCd7JKci3VJPK5bISBTajAA11FxUtY-cNroS9yOtaIE_yaji4CgwmSqajKu6PUNK, dernière consultation le 25-05-23
- [35] « *Analyse Thermogravimétrique Et Thermodifférentielle* », http://cristallographie.free.fr/?title=Analyse_Thermogravim%C3%A9trique_et_Thermodiff%C3%A9rentielle, dernière consultation le 25-05-23
- [36] « *TGA Plots Mass Loss Interpretation and ODT* », https://www.lpdlabservices.co.uk/analytical_techniques/chemical_analysis/tga_interpret.php, dernière consultation le 25-05-23
- [37] C.SCHICK, « *Differential scanning calorimetry (DSC) of semicrystalline polymers* », (2009), <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00216-009-3169-y.pdf?pdf=button%20sticky>, dernière consultation le 25-05-23
- [38] N.HAMED, « *Etude de la cinétique de formation des hydrates de méthane dans les fluides de forage off-shore par analyse calorimétrique différentielle haute pression* », archives-ouvertes, école Nationale Supérieure des Mines de Paris (2006), https://www.researchgate.net/publication/29973776_Etude_de_la_cinetique_de_formation_des_hydrates_de_methane_dans_les_fluides_de_forage_off-shore_par_analyse_calorimetrique_differentielle_haute_pression, dernière consultation le 25-05-23

- [39] « *Principes de la Calorimétrie différentielle à balayage DSC* », Metler Toledo, https://www.mt.com/ca/fr/home/library/on-demand-webinars/lab-analytical-instruments/DSC_TA.html, dernière consultation le 25-05-23
- [40] « *Dynamic kinetic resolution in asymmetric synthesis* », Wikipédia, https://en.wikipedia.org/wiki/Dynamic_kinetic_resolution_in_asymmetric_synthesis, dernière consultation le 29-05-23
- [41] Z.ZHANG, Y.WANG, T.NAKANO, « *Photo Racemization and Polymerization of (R)-1,1'-Bi(2-naphthol)* », National Library of Medicine (2016), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6273637/>, dernière consultation le 08-06-23
- [42] M.KLUSMANN, A.BLANC, « Rationalization and Prediction of Solution Enantiomeric Excess in Ternary Phase Systems », Department of Chemistry and Department of Chemical Engineering and Chemical Technology, Imperial College (2006), https://www.researchgate.net/publication/6808652_Rationalization_and_Prediction_of_Solution_Enantiomeric_Excess_in_Ternary_Phase_Systems, dernière consultation le 08-06-23

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN
Faculté des sciences

Place des sciences, 2 bte L6.06.01, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgique | www.uclouvain.be/sc