

DIAGRAMMES DE PHASE *R*(+)-CHLORHYDRATE D'ÉFAROXAN – *R*(+)-BROMHYDRATE D'ÉFAROXAN ET MODÉLISATION

R. Pena^{1*}, *A. Chauvet*¹, *J. Masse*¹, *J. P. Ribet*² et *J. L. Maurel*²

¹Faculté de Pharmacie, Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, 15, avenue Charles Flahault, 34060 Montpellier, Cedex 02, France

²Centre de Recherche Pierre Fabre, Département de Chimie Analytique, 17, avenue Jean Moulin, 81106 Castres, Cedex, France

(Reçu le 17 Juillet 1997)

Abstract

We have shown that efaxoran hydrochloride and efaxoran hydrobromide form solid solution over the entire range of compositions. The small values of enthalpy of mixing indicate that the system is close to ideality. Consequently, Oonk's method was used for its modelling, assuming that the liquid phase is ideal and the departure of the solid phase from ideality was expressed by the excess free enthalpy g^E . The results obtained agreed with experience.

Keywords: chiral molecule isomorphisme, DSC, phase diagram

Introduction

Nous avons vu lors d'une étude antérieure [1] que la détermination de la configuration absolue du chlorhydrate d'éfaroxyan avait nécessité la substitution du chlore par le brome et donc la synthèse du bromhydrate d'éfaroxyan. Cependant cette méthode n'est valable que si les deux constituants (chlorhydrate et bromhydrate) présentent sensiblement les mêmes structures cristallographiques, on dit alors qu'ils sont isotopes. Cette propriété peut être vérifiée en construisant le diagramme de phases puisque des composés isotopes forment généralement des solutions solides.

Matériels, réactifs et méthodes

Appareillage

Analyse calorimétrique différentielle (ACD)

Nous utilisons le système d'analyse thermique Mettler FP800 composé de la cellule de mesure pour ACD FP85 relié au micro-ordinateur EPSON HX20 par l'intermédiaire d'une unité de programmation FP 80.

* Personne à qui la correspondance doit être envoyée.

Les échantillons (3 à 5 mg) sont disposés dans des capsules en aluminium d'une capacité de 40 microlitres.

Les capsules scellées et perforées sont chauffées à la vitesse de $5^{\circ}\text{C min}^{-1}$ sous courant d'azote (20 ml min^{-1}). Les températures de fusion (T_{onset}) sont déterminées selon les recommandations de l'IUPAC, par mesure de la température au point d'intersection du prolongement de la ligne de base avec la tangente à la plus grande pente du pic du côté des basses températures. Les températures de fin de fusion sont également déterminées.

Les températures de fusion sont évaluées à partir de 5 manipulations en capsule scellée et perforée. La détermination des enthalpies de fusion des mélanges nécessitent l'utilisation de capsules scellées mais non perforées afin de retarder la décomposition du chlorhydrate d'éfaroxan située juste après sa fusion [2]. Les résultats sont exprimés à partir des moyennes et des écarts types calculés sur les cinq valeurs obtenues. L'appareillage est étalonné par référence à l'enthalpie de fusion de l'Indium ($32.71 \text{ kJ mol}^{-1}$) [3].

Thermomicroscopie

Nous utilisons le microscope polarisant Leitz SM POL et la platine chauffante Mettler FP 52 à vitesse de chauffage et refroidissement programmée par l'appareil de commande Mettler FP 5. Une caméra vidéo Sony DXC 101 P avec moniteur permet de visualiser les changements de phases et l'allure des échantillons.

Les vitesses de chauffage et de refroidissement sont de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ et de 3 à $2^{\circ}\text{C min}^{-1}$ au voisinage des changements de phases.

Les méthodes de microthermoanalyse et de contact ont été utilisées [4]. Après diffusion des substances fondues et recristallisation, les phases formées dans la zone d'interaction sont mises en évidence et leurs températures de fusion déterminées.

Réactifs

Nous utilisons le lot JLM 2184 pour le *R*(+)-chlorhydrate d'éfaroxan ($M=252.5 \text{ g mol}^{-1}$) et le lot SBR 0705500 pour le *R*(+)-bromhydrate d'éfaroxan ($M=296.9 \text{ g mol}^{-1}$). Ces échantillons ont été fournis par le Centre de Recherche Pierre Fabre.

Préparation des mélanges

Nous avons préparé cinq mélanges à 20; 35; 50; 65; 80%, en masse de bromhydrate d'éfaroxan. Ces mélanges ont été ensuite solubilisés dans de l'acétonitrile à ébullition et recristallisés par évaporation totale du solvant à la température ambiante.

L'instabilité des composés après la fusion ne permet pas de réaliser de recuit.

Résultats expérimentaux

Les antipodes optiques du chlorhydrate et du bromhydrate d'éfaroxan cristallisent dans le groupe d'espace P_{2_1} avec deux molécules par maille [1], les paramètres cristallographiques de ces composés sont rappelés dans le tableau 1.

Les températures et les enthalpies de fusion des composés purs sont les suivantes:

$R(+)$ -chlorhydrate d'éfaroxan: $T_1=518.1\pm 0.3$ K, $\Delta H_1=30.2\pm 0.8$ kJ mol⁻¹

$R(+)$ -bromhydrate d'éfaroxan: $T_2=479.7\pm 0.4$ K, $\Delta H_2=27.0\pm 0.4$ kJ mol⁻¹

Les courbes d'analyse calorimétrique différentielle, Fig. 1, montrent un seul endotherme correspondant à la fusion échantillons.

Le mélange à 35% en masse de bromhydrate d'éfaroxan présente un pic dissymétrique. Les températures "onset extrapolées" augmentent avec la composition en chlorhydrate d'éfaroxan des mélanges. Les pics de fusion sont peu évasés pour les compositions proches des constituants purs (20 et 80%).

Tableau 1 Paramètres cristallins des antipodes optiques du chlorhydrate et du bromhydrate d'éfaroxan

Paramètres cristallins	Chlorhydrate	Bromhydrate
$a/\text{Å}$	7.023(2)	7.181(12)
$b/\text{Å}$	8.229(2)	8.485(3)
$c/\text{Å}$	11.490(3)	11.446(3)
β°	102.58(2)	103.1(2)
$V/\text{Å}^3$	648.1	679.3

Ces courbes thermoanalytiques sont caractéristiques de l'existence de solutions solides. Les courbes de solidus et de liquidus sont trop proches l'une de l'autre pour être différenciées. Seul le mélange à 35% manifeste une allure qui laisse supposer la présence des deux fusions. Cette composition dans le diagramme correspond certainement à la plus grande largeur du fuseau.

En thermomicroscopie, la méthode de contact permet de visualiser un début de fusion vers 480 K à l'extrémité de la lame correspondant à la fusion du chlorhydrate. Lorsque la température continue à s'élever la plage de fusion s'étend sur la totalité de la lame, à 519 K la fusion est totale.

Au cours de cette montée en température aucune "bande" de phase solide, qui traduirait la présence d'un maximum ou azéotrope, n'est observée.

Sur les courbes thermoanalytiques, Fig. 1, les positions en température du solidus et du liquidus sont données respectivement par la température "onset" (début de la fusion) et par la température du sommet du pic (fin de fusion), tableau 2.

L'utilisation du facteur de forme [5], pour déterminer les températures de début et de fin de fusion, fournit des résultats comparables.

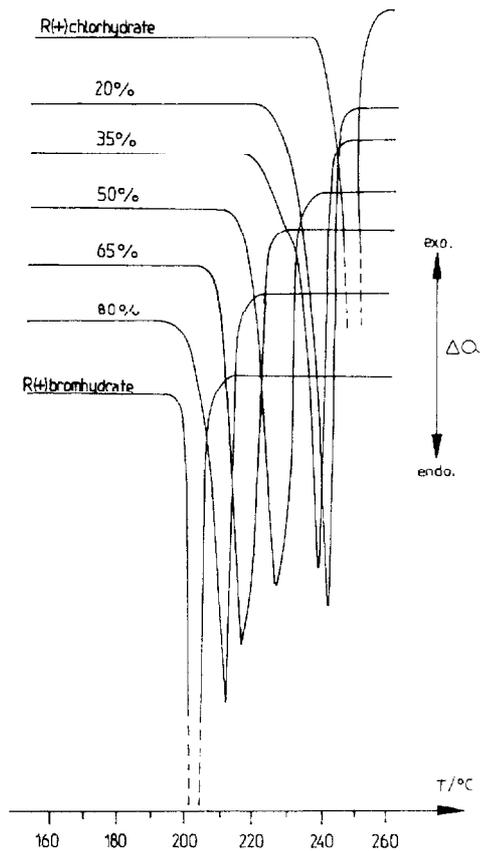


Fig. 1 Courbes d'analyse calorimétrique différentielle en fonction du pourcentage massique en *R(+)*-bromhydrate d'éfaroxan

Tableau 2 Température de début et de fin de fusion en fonction des compositions massiques en *R(+)*-bromhydrate d'éfaroxan

% massique en bromhydrate	Début de fusion/K	Fin de fusion/K
0	518.1	518.1
20	503.9	510.3
35	494.9	501.9
50	489.3	495.7
65	484.8	490.6
80	482.6	484.9
100	479.7	479.7

Calcul du diagramme de phase

Principe

L'étude des diagrammes de phases binaires isobariques, températures – composition, est basée sur la détermination des conditions d'égalité des potentiels chimiques des deux composés dans les deux phases en équilibre (solide et liquide) [6].

Dans le cas des diagrammes de phases présentant des solutions solides, la modélisation est basée sur les courbes d'égales enthalpie libre. Cette méthode a été développée pour la première fois par Oonk [7-10].

Dans ce modèle nous considérons les capacités calorifiques indépendantes des températures. Il ne peut être appliqué que si le système ne s'éloigne pas trop de l'idéalité. Le plus souvent l'état liquide est considéré comme un système idéal, les fonctions d'excès (g^E , h^E , s^E) sont alors nulles et les calculs se simplifient.

Les grandeurs d'excès sont généralement introduites pour la phase solide, ainsi, l'enthalpie libre d'excès s'exprime par une forme polynômiale:

$$\Delta g(x)^E = a_{11}x_1x_2 + a_{12}x_1x_2^2 + \dots + a_{ij}x_1^i x_2^j \quad (1)$$

Le calcul du diagramme de phases revient à déterminer les coefficients du polynôme précédent.

Les résultats des calculs dépendent essentiellement de l'expression des fonctions d'excès mais aussi de la précision avec laquelle a été réalisée la détermination des températures et des enthalpies de fusion des deux constituants.

Nous pouvons exprimer les énergies de Gibbs des phases solide et liquide en fonction de la composition et de la température:

$$g^s(T, x^s) = (1 - x^s)(h_1^s - Ts_1^s) + x^s(h_2^s - Ts_2^s) + RT \left[(1 - x^s) \ln(1 - x^s) + x^s \ln x^s \right] + g^{sE}(x^s) \quad (2)$$

$$g^l(T, x^l) = (1 - x^l)(h_1^l - Ts_1^l) + x^l(h_2^l - Ts_2^l) + RT \left[(1 - x^l) \ln(1 - x^l) + x^l \ln x^l \right] + g^{lE}(x^l) \quad (3)$$

où les exposants "s" et "l" font référence aux phases solide et liquide. " h_i " et " s_i " sont les enthalpies et les entropies des phases pour le composé "i" (les indices "1" et "2" correspondent respectivement au chlorhydrate et au bromhydrate d'éfaroxan), R est la constante des gaz parfaits et T la température.

La composition des phases solide et liquide, qui sont en équilibre thermodynamique, est donnée par les abscisses des points de contact de la tangente commune aux deux courbes $g^s=f(x^s)$ et $g^l=f(x^l)$.

Le point d'intersection des deux courbes est calculé en égalisant les deux équations (2) et (3) précédentes. A l'intersection, $x^s=x^l$, si bien que nous pouvons nous affranchir des exposants "s" et "l". Ainsi, nous pouvons définir la température T_{EGC} (Equal Gibbs Curve) pour laquelle les enthalpies libres des deux phases, solide et liquide, sont égales:

$$T_{\text{EGC}} = \frac{(1-x)T_1\Delta h_1 + x\Delta h_2 + g^{\text{SE}}(x)}{(1-x)\frac{\Delta h_1}{T_1} + \frac{x\Delta h_2}{T_2} + g^{\text{LB}}(x)} \quad (4)$$

Compte tenu de l'idéalité des systèmes énantiomériques en phase liquide [11], il est raisonnable de supposer que $g^{\text{LE}}(x)=0$

Pour la phase solide nous reprenons une expression polynômiale de l'enthalpie libre d'excès utilisée dans le système énantiomérique formé avec les antipodes optiques de la carvoxime [12]: $g^{\text{SE}}(x) = ax(1-x) + bx^2(1-x)^2$ où "a" et "b" représentent respectivement les coefficients "a₁₁" et "a₂₂" de l'équation (1).

La modélisation du diagramme de phase consiste donc à déterminer les coefficients "a" et "b" à partir des résultats expérimentaux.

Selon Oonk, les expressions (1) et (2) peuvent être exprimées à partir des enthalpies de fusion des constituants car l'introduction d'une fonction linéaire de la composition dans ces expressions n'altère pas les valeurs numériques des fractions molaires calculées.

Ainsi $g^{\circ}(T,x)$ et $g^{\text{L}}(T,x)$ s'écrivent:

$$g^{\circ}(T,x) = (1-x)(T-T_1)\frac{\Delta h_1}{T_1} + \frac{x\Delta h_2(T-T_2)}{T_2} + RT[(1-x)\ln(1-x) + x\ln x] + \Delta g^{\text{E}}(x) \quad (5)$$

avec

$$g^{\text{SE}} = ax(1-x) + bx^2(1-x)^2$$

$$g^{\text{L}}(T,x) = RT[(1-x)\ln(1-x) + x\ln x] \quad (6)$$

Application

Dans un premier temps nous avons déterminé la courbe d'égale enthalpie libre $T_{\text{EGC}}=f(x)$ en ajustant les deux coefficients "a" et "b".

D'un point de vue pratique les températures de début et de fin de fusion déterminées expérimentalement doivent se situer de part et d'autres de la courbe $T_{\text{EGC}}=f(x)$.

Nous obtenons les meilleurs résultats lorsque $a=-1250 \text{ J mol}^{-1}$ et $b=-200 \text{ J mol}^{-1}$. L'enthalpie libre d'excès est toujours inférieure à zéro quelle que soit la composition, elle implique des interactions attractives entre les molécules. Toutefois la valeur absolue $|\Delta g^{\text{E}}|$ n'est jamais supérieure à 325 J mol^{-1} . Les solutions solides formées, entre le bromhydrate et le chlorhydrate d'éfaroxan, s'écartent peu de l'idéalité.

Nous avons déterminé expérimentalement les enthalpies de fusion des solutions solides en fonction de leur composition. Les valeurs sont faiblement mais significativement inférieures à celles correspondant à la fusion d'un mélange "mécanique" de même composition, par conséquent les enthalpies de mélange (ΔH_m) sont négatives.

Tableau 3 Enthalpies de fusion calculées, enthalpies de fusion expérimentales et enthalpies de mélange en fonction de la composition en R(+)-bromhydrate d'éfaroxan

% massique en bromhydrate	ΔH_{fus} (calc.) / kJ mol ⁻¹	ΔH_{fus} (exp.) / kJ mol ⁻¹	ΔH_m / kJ mol ⁻¹
20	29.93	28.18±0.21	-1.75
35	29.67	27.20±0.29	-2.47
50	29.38	25.83±0.47	-3.54
65	29.01	25.75±0.42	-3.26
80	28.60	26.04±0.37	-2.56

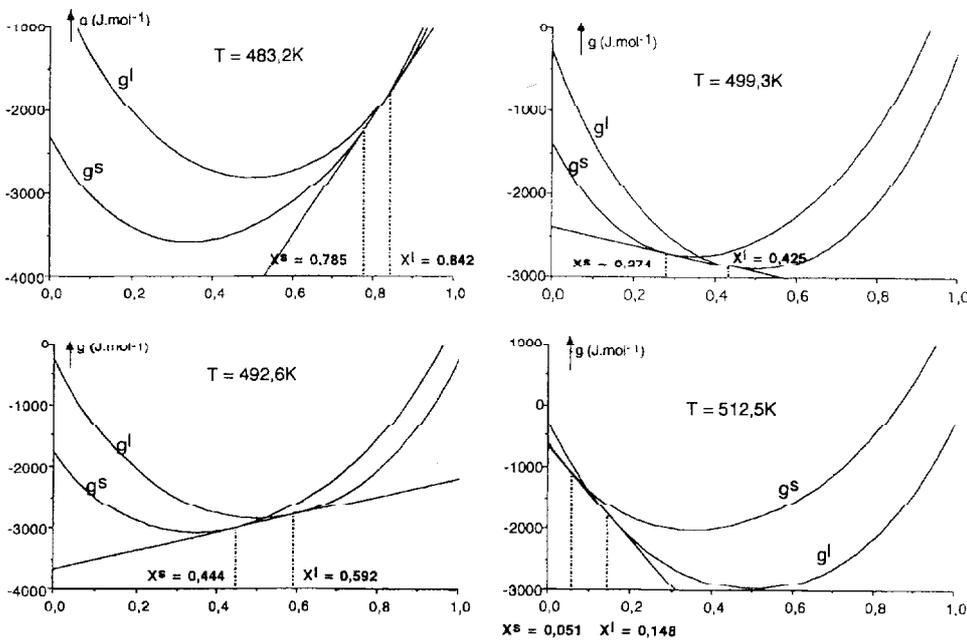


Fig. 2 Tracé des tangentes communes aux courbes enthalpiques des phases solide et liquide. Les compositions sont exprimées en fonction de la fraction massique en R(+)-bromhydrate d'éfaroxan

Nous avons reporté les résultats dans le tableau 3 et représenté la variation de l'enthalpie de mélange ΔH_m en fonction de la composition, Fig. 2.

Après avoir déterminé les valeurs de "a" et "b" nous exprimons les enthalpies libres de Gibbs des phases solide et liquide en fonction des expressions (4) et (5) pour différentes températures (481.2; 483.2; 487.2; 492.6; 499.3 et 512.5 K).

Les abscisses des points de tangence de la tangente commune aux deux courbes g^s et g^l représentent les compositions des phases solide et liquide en équilibre à la température T .

Nous avons reporté les résultats dans le tableau 4 et nous avons représenté les courbes enthalpiques à 483.2, 492.6, 499.3 et 512.5 K.

Tableau 4 Compositions des phases solide (x^s) et liquide (x^l) exprimées en fraction massique de R(+)-bromhydrate d'éfaroxan en fonction de la température

Température/K	x^s	x^l
481.2	0.898	0.921
483.2	0.785	0.842
487.2	0.634	0.731
492.6	0.444	0.592
499.3	0.274	0.425
512.5	0.051	0.148

Le diagramme de phases calculé est en bon accord avec les points expérimentaux, Fig. 3.

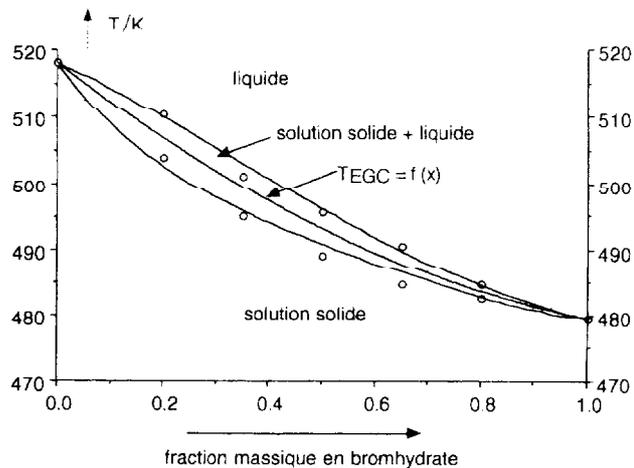


Fig 3 Diagramme de phases: les cercles représentent le début et la fin de fusion alors que le fuseau correspond au diagramme de phase calculé

Conclusion

Dans ce travail nous avons démontré que l'isomorphisme du *R*(+)-chlorhydrate d'éfaroxan et du *R*(+)-bromhydrate d'éfaroxan peut être établi par la construction du diagramme de phases.

Les résultats obtenus confirment cette propriété structurale puisque ces deux composés forment une solution solide sur tout le domaine de composition.

Une méthode de calcul basée sur la détermination de la tangente commune aux courbes d'enthalpie libre a permis de modéliser ce diagramme de phases et de démontrer que les solutions solides formées ne s'écartent pas trop de l'idéalité.

Bibliographie

- 1 C. Belin, A. Chauvet, J. M. Leloup, J. P. Ribet et J. L. Maurel, *Acta Cryst.*, C51 (1995) 2439.
- 2 R. Pena, A. Chauvet, J. Masse, J. P. Ribet et J. L. Maurel, *J. Thermal Anal.*, 53 (1998) 71.
- 3 F. Gronvold, *J. Chem. Thermodyn.*, 25 (1993) 1133.
- 4 M. Kuhnert – Brandstätter, *Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals*, Ed. Pergamon Press, 1971.
- 5 R. Courchinoux, N. B. Chanh, Y. Haget, E. Tauler and M. A. Cuevas-Diarte, *Thermochim. Acta*, 28 (1988) 45.
- 6 I. Prigogine and R. Defay, *Chemical Thermodynamics*, Longman, London 1954.
- 7 L. Degrève, S. M. Califfe et W. A. Bucno, *Thermochim. Acta*, 23 (1978) 386.
- 8 H. A. J. Oonk and A. Sprenkels, *Recueil*, 88 (1969) 1313.
- 9 H. A. J. Oonk, *J. Chem. Ed.*, 3 (1970) 227.
- 10 H. A. J. Oonk, *Recueil*, 87 (1968) 1345.
- 11 J. Jacques, A. Collet et S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Krieger Publishing Company, Florida 1994.
- 12 H. A. J. Oonk, K. H. Tjoa, F.E. Brants and J. Kroon, *Thermochim. Acta*, 19 (1977) 161.