

PRINCIPE DE L'ESTIMATION PAR TITRIMETRIE THERMOMETRIQUE DE L'ENTHALPIE ET DE L'ENTROPIE DE TRANSFERT EAU/*n*-OCTANOL DE SOLUTES TRES LIPOPHILES

GWENOLA BURGOT et JEAN-LOUIS BURGOT

*Laboratoire de Chimie Analytique, U.E.R. du Médicament, Université de Rennes I,
Avenue du Professeur Léon Bernard, 35043 Rennes Cedex (France)*

(Reçu le 8 février 1989)

ABSTRACT

Titrimetric thermometry allows estimation of the enthalpy of transfer of very lipophilic solutes from water to *n*-octanol. Combining these values with those of the corresponding transfer coefficients obtained independently gives an estimation of the entropy of transfer. A number of examples are given.

RESUME

Il est possible d'obtenir par titrimétrie thermométrique une estimation de l'enthalpie de transfert eau/*n*-octanol de solutés très lipophiles. La combinaison de ces résultats avec les valeurs des coefficients de partage correspondants, obtenus indépendamment, permet l'estimation de l'entropie de transfert. Quelques exemples sont donnés.

L'étude thermodynamique du partage de solutés entre deux solvants non miscibles intéresse de nombreux domaines qui vont de la chimie physique [1] à la biochimie [2]. Il convient de rappeler pour notre propos l'importance des facteurs de lipophilie en pharmacochimie, en particulier celle du coefficient de partage P eau/solvants organiques des médicaments. "L'équivalence" $\log P_{\text{aq} \rightarrow \text{org}}$: $\Delta G_{\text{T}}^{\ominus}$ (enthalpie libre standard de transfert eau \rightarrow solvant organique du soluté) [1,3,4] appelle immédiatement la détermination de leurs enthalpies $\Delta H_{\text{T}}^{\ominus}$ et entropies $\Delta S_{\text{T}}^{\ominus}$ standard de transfert.

La signification des fonctions enthalpie et entropie permet en effet de prévoir que leurs connaissances pour ces processus de transfert peut préciser quels rôles jouent dans le partage des solutés certains facteurs tels que: la solvation dans les deux solvants, la nature et le nombre de liaisons rompues et créées, les importances relatives des énergies de solvation, les effets de conformation [5].

Si la détermination des coefficients de partage (ΔG_T^\ominus) a fait l'objet de très nombreux travaux (voir par exemple la réf. 6), celle des enthalpies de transfert beaucoup moins. Il en est de même pour l'entropie de transfert qui est calculée à partir des précédentes via la relation (1).

$$\Delta H_T^\ominus = \Delta G_T^\ominus + T \Delta S_T^\ominus \quad (1)$$

Elles sont obtenues (voir par exemple la réf. 7, liste non exhaustive): soit par mesure des chaleurs de solution du soluté dans les deux solvants; soit par application de l'équation de van't Hoff après détermination du coefficient de partage à différentes températures; soit après des mesures cinétiques de transfert; soit par mesure calorimétrique indirecte permettant d'obtenir globalement la somme de la chaleur de transfert et de la chaleur d'ionisation ou de neutralisation connue par ailleurs; soit par détermination des chaleurs de mélange des deux phases contenant des concentrations différentes en soluté.

Le manque relatif de résultats a vraisemblablement pour origine la trop grande solubilité des solutés dans une phase et leur trop grande insolubilité dans l'autre. Pour les mesures calorimétriques directes, le transfert se manifeste alors par des effets thermiques trop faibles. Quant à l'application de l'équation de van't Hoff, elle a fait l'objet de sérieuses critiques surtout quand le *n*-octanol est le solvant organique [8,9,10,11]. En ce qui nous concerne, nous avons proposé un procédé permettant la détermination simultanée de l'enthalpie, de l'enthalpie libre et de l'entropie de transfert eau/*n*-octanol de solutés par titrimétrie thermométrique [7].

Dans ce papier, nous étudions les possibilités de notre méthode lorsque les solutés étudiés sont très lipophiles, ce qui est fréquemment le cas des médicaments.

Notre procédé consiste à réaliser un titrage thermométrique protométrique du soluté (sous forme acide ou basique) en phase aqueuse en présence du solvant organique très peu miscible. Nous avons choisi le *n*-octanol étant donné son grand intérêt en pharmacochimie [12], les deux phases étant préalablement présaturées. Dans certaines conditions, l'effet thermique q_i enregistré en tout point i du titrage est donné par une relation du type (2).

$$q_i = \left(C_i \Delta H_i + \frac{C_i \Delta H_T}{1 + r/P} \right) v_i + \text{constante} \quad (2)$$

où v_i est le volume de solution titrante ajouté au point i , C_i est son titre, ΔH_i et ΔH_T sont les enthalpies d'ionisation et de transfert du soluté, P est son coefficient de partage, et r est le rapport des volumes des phases aqueuse et organique constant pour un titrage.

La pente A de la relation q_i/v_i (2) fait intervenir deux des fonctions thermodynamiques de transfert cherchées: ΔH_T et ΔG_T^\ominus via P en vertu de la relation (3).

$$\Delta G_{T_{\text{aq} \rightarrow \text{org}}}^\ominus = -RT \ln P_{\text{aq} \rightarrow \text{org}} \quad (3)$$

Nous admettons que du fait des conditions de dilution l'enthalpie de transfert est l'enthalpie de transfert standard [4]. En conséquence, l'entropie calculée à partir de (1) est l'entropie standard de transfert.

D'un point de vue méthodologique, nous réalisons n titrages pour chaque rapport r_j et nous dépouillons les résultats en deux temps: pour chaque titrage, la regression linéaire q_i/v_i fournit la pente A_j ; puis une régression non linéaire A_j/r_j conduit aux paramètres P et ΔH_T .

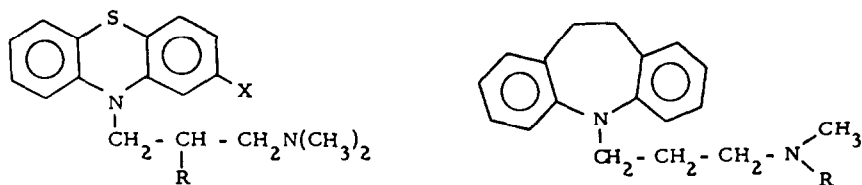
La simple considération de la relation (2) montre que pour l'application de ce procédé, il faut que les rapports r/P diffèrent d'une série de titrages à l'autre et apportent donc une information différente. De plus, on voit que lorsque les solutés sont très lipophiles, les rapports r/P restent constamment négligeables devant 1 et seule la somme des enthalpies de transfert et d'ionisation est accessible.

Cette possibilité reste cependant fort intéressante car, même s'il est impossible de déterminer l'enthalpie d'ionisation dans de bonnes conditions en phase aqueuse lorsque le produit est très peu soluble, il est possible d'avoir une estimation raisonnable de sa valeur ce qui n'est pas du tout le cas pour le moment de l'enthalpie de transfert.

Puisque les coefficients de partage ($\Delta G_{T_{\text{aq}}^{\ominus} \rightarrow \text{oct}}$) peuvent être déterminés par d'autres méthodes physicochimiques (ou même être calculées par des méthodes de calcul a priori type Hansch [6], Rekker [13], Leo [6]) on conçoit, ainsi, que la détermination de la somme des enthalpies d'ionisation et de transfert permet d'obtenir une estimation des paramètres thermodynamiques de transfert cherchés. L'enthalpie d'ionisation du soluté peut être adoptée à partir des mesures des enthalpies d'ionisation de composés suffisamment solubles de structures voisines. Ces composés modèles doivent présenter au-moins les mêmes enchaînements d'atomes autour de leurs sites d'ionisation. Ce type d'approche n'est pas rare en chimie. Pour ne rester que dans le domaine de la titrimétrie thermométrique, elle est proposée pour obtenir les microconstantes et les microenthalpies d'ionisation de composés polyfonctionnels [14,15]. L'enthalpie d'ionisation du soluté peut être adoptée aussi à partir des valeurs données dans les tables relatives à des composés voisins.

D'un point de vue pratique, nous constatons que nous ne pouvons utiliser des volumes de phases aqueuse et octanol tels que r soit inférieur à 230 (230 correspond au plus petit volume d'octanol au-delà duquel l'imprécision devient prohibitive). En conséquence, lorsque $P > 10^3$, $r/P \ll 1$. Nous situons donc la limite supérieure de lipophilie permettant d'utiliser notre procédé le plus général pour $\log P = 2,5-3$ (il est difficile d'en donner une limite plus précise) puisque la "magnitude" de l'enthalpie de transfert ΔH_T intervient également.

A titre d'exemples d'estimation des paramètres thermodynamiques de transfert de composés très lipophiles, nous étudions le transfert de la chlorpromazine, $\log P = 5,35$ [6]; la levomepromazine, $\log P = 4,68$ [6];



Chlorpromazine X = Cl ; R = H

Levomepromazine X = OCH₃ ; R = CH₃

Imipramine R = CH₃

Desimipramine R = H

Fig. 1. Structures de chlorpromazine, levomepromazine, imipramine et desimipramine.

l'imipramine, $\log P = 4,80$ [6]; et la desimipramine, $\log P = 4,90$ [6] (Fig. 1).

Ces composés se protonent en milieu aqueux sur la fonction amine tertiaire ou secondaire en bout de chaîne. Comme les chlorures de ces composés sont bien solubles en phase aqueuse, nous choisissons d'étudier le transfert de la base de l'eau vers l'octanol après sa libération du chlorhydrate par une solution d'hydroxyde de sodium. Dans ce cas, il est facile de démontrer que la pente A de la relation Q_i/v_i analogue à (2) est donnée par l'expression (4) où ΔH_n est l'enthalpie de neutralisation du chlorhydrate.

$$A = C_t \Delta H_n - \frac{C_t \Delta H_T}{1 + r/P} \quad (4)$$

Puisque ces composés sont très lipophiles, l'expression de A se simplifie et devient

$$A = C_t (\Delta H_n - \Delta H_T) \quad (5)$$

La valeur de l'enthalpie d'ionisation adoptée est celle de chlorhydrate de procaine (Fig. 2).

Nous l'avons déterminée dans notre laboratoire [16]. Elle est de $40,1 \text{ kJ mol}^{-1}$. Elle se situe tout à fait dans le domaine de celles des enthalpies d'ionisation de nombreuses amines protonées répertoriées par Christensen et al. [17]. Cette valeur lui confère une enthalpie de neutralisation $\Delta H_n = -15,6 \text{ kJ mol}^{-1}$.

Nous notons dans le Tableau 1 les valeurs de la différence $\Delta H_n - \Delta H_T$ que nous obtenons expérimentalement, et dans le Tableau 2 celles des paramètres thermodynamiques de transfert qui en sont issues.

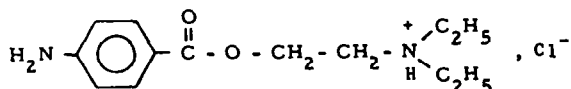


Fig. 2. Structure du chlorhydrate de procaine.

TABLEAU 1

Valeurs expérimentales de la différence $\Delta H_n - \Delta H_T$

Composé	$\Delta H_n - \Delta H_T$ (J mol ⁻¹)					Valeur moyennes
Chlorpromazine	-19182	-18994	-19420	-18191	-18634	-18885
Levomepromazine	-14705	-13836	-14371	-13518	-14517	-14191
Imipramine	-15194	-14889	-14826	-15211	-13990	-14822
Desimipramine	-9614	-8569	-9501	-7733	-8193	-8724

En ce qui concerne l'interprétation de ces résultats, nous constatons que:

- (1) les variations d'entropie accompagnant les transferts sont importantes;
- (2) la chlorpromazine mise à part, pour laquelle l'enthalpie et l'entropie "coopèrent" pour le transfert, tous les autres ne sont commandés que par la variation d'entropie. Même pour la chlorpromazine, l'enthalpie ne "coopère" que pour le dixième environ de la variation d'enthalpie libre;
- (3) même s'il existe une incertitude de l'ordre de 2 à 3 kJ mol⁻¹ sur la valeur de l'enthalpie de neutralisation, ces constatations restent les mêmes. Cette incertitude est liée au repli possible des chaînes sur les cycles aromatiques. Cette hypothèse est envisagée par plusieurs auteurs [18]. Nous l'avons avancée pour expliquer la valeur de l'enthalpie de transfert du phenobarbital [19];
- (4) nos résultats concernant le transfert de la chlorpromazine ne sont pas en accord avec ceux obtenus par Ahmed et al. [20] par application de la relation de van't Hoff au transfert du soluté de la phase organique à la phase aqueuse acide tamponnée à pH 6. Ils trouvent $\Delta H_T = 58,9$ kJ mol⁻¹ et $\Delta S_T = 236$ J mol⁻¹ K⁻¹. Nous disons simplement qu'en plus des critiques que l'on peut formuler à l'application de la relation de van't Hoff à l'étude des partages eau/*n*-octanol il convient de signaler que la variation du p*K*_A du soluté avec la température ne peut être négligeable puisqu'il s'agit d'un couple acide-base du type amine protonée/amine [21].

TABLEAU 2

Paramètres thermodynamiques de transfert eau/*n*-octanol

Composé	log <i>P</i>	ΔG_T^\ominus ^a (J mol ⁻¹)	ΔH_T^\ominus (J mol ⁻¹)	ΔS_T^\ominus (J mol ⁻¹ K ⁻¹)
Chlorpromazine	5,35	-30200	3277	112,28
Levomepromazine	4,68	-26700	-1417	84,79
Imipramine	4,80	-27400	-786	89,26
Desimipramine	4,90	-27900	-6884	70,49

^a Calculées, via (3) à partir de *P* (cf. texte).

En ce qui concerne l'intérêt de notre procédé, nous remarquons que même si la valeur adoptée pour l'enthalpie d'ionisation est très incorrecte, il n'en reste pas moins vrai que, au sein d'une même série chimique, les différences entre enthalpies de transfert sont correctes si nous admettons que l'enthalpie d'ionisation est sensiblement la même pour tous les membres ce qui paraît raisonnable.

Ainsi, cette approche raisonnable permet de déceler des mécanismes différents de solvatation et de désolvatation accompagnant le transfert de composés très lipophiles; aussi, elle doit permettre ultérieurement de tester des relations quantitatives structure-activité faisant intervenir les entropies de transfert que nous avons déjà étudiées pour une autre série [19].

BIBLIOGRAPHIE

- 1 A. Ben-Naim, *J. Phys. Chem.*, 82 (1978) 792.
- 2 G. Tanford, *The Hydrophobic Effect*, Wiley, New York, 2ème edn., 1980.
- 3 B. Tremillon, *La Chimie en Solvants Non Aqueux*, Presses Universitaires de France, Paris, 1971.
- 4 I.M. Klotz, *Chemical Thermodynamics*, Benjamin, New York, 1964.
- 5 A.E. Beezer, N.H. Hunter et D.E. Storey, *J. Pharm. Pharmacol.*, 32 (1980) 815.
- 6 C. Hansch et A.J. Leo, *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, Wiley, New York, 1979.
- 7 G. Burgot et J.-L. Burgot, *Thermochim. Acta*, 81 (1984) 147.
- 8 N.H. Anderson, S.S. Davis, M. James et I. Kojima, *J. Pharm. Sci.*, 72 (1983) 443.
- 9 J.F.M. Kinkel, E. Tomlinson et P. Smit, *Int. J. Pharm.*, 9 (1981) 121.
- 10 A. Brodin, B. Sandin et B. Fajjerson, *Acta Pharm. Suec.*, 13 (1976) 331.
- 11 A.E. Beezer, W.H. Hunter et D.E. Storey, *J. Pharm. Pharmacol.*, 35 (1983) 450.
- 12 A. Leo, C. Hansch et D. Elmers, *Chem. Rev.*, 71 (1971) 525.
- 13 R.F. Rekker, *The Hydrophobic Fragmental Constant*, Elsevier, Amsterdam, 1977.
- 14 J.J. Christensen, D.R. Wrathall, R.M. Izatt et D.D. Tolman, *J. Phys. Chem.*, 71 (1967) 3001.
- 15 A.M. Bernard et J.-L. Burgot, *Thermochim. Acta*, 36 (1980) 377.
- 16 J. Lobreaux, *DE.A. Pharmacochimie*, Rennes, 1981.
- 17 J. Christensen, R.M. Izatt, D.P. Wrathall et L.D. Hansen, *J. Chem. Soc. A*, (1969) 1212.
- 18 C. Hansch, A.R. Steward, S.M. Anderson et D. Benthley, *J. Med. Chem.*, 11 (1968) 1.
- 19 C. Burgot, J. Huet et J.-L. Burgot, *Eur. J. Med. Chem.*, 24 (1989) 15.
- 20 A.M.S. Ahmed, F.H. Farah et I. Kellaway, *J. Pharm. Res.*, (1985) 119.
- 21 A. Albert et E.P. Serjeant, *The Determination of Ionization Constants*, Chapman and Hall, Londres, 3ème edn., 1984.