

APPLICATION DES RELATIONS THERMODYNAMIQUES AUX MODIFICATIONS POLYMORPHES D'UN DERIVE CAMPHORIQUE

A. TEROL et J. MASSE

Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, Faculté de Pharmacie, Avenue Charles Flahault, 34060 Montpellier Cédex (France)

P. CHEVALLET et H. ORZALES

Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie, Avenue Charles Flahault, 34060 Montpellier Cédex (France)

(Reçu le 2 avril 1986)

ABSTRACT

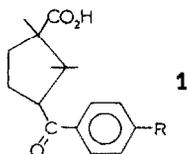
Application of thermodynamic equations to four polymorphic modifications of 3-*para*-toluyl-1,2,2-trimethylcyclopentane carboxylic acid gives precise enantiotropic character for forms III-I, III-II, IV-I and IV-II, and monotropic character for form II-I. It is not possible to draw conclusions for forms IV and III.

RESUME

L'application des relations thermodynamiques aux quatre modifications polymorphes de l'acide *para*-toluyl-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane carboxylique permet de préciser le caractère énantiotrope des formes III-I, III-II, IV-I et IV-II d'une part et monotrope des formes II-I d'autre part. Il n'est pas possible de conclure pour les formes IV et III.

INTRODUCTION

Les acides aryl-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane carboxyliques **1** qui ont des



propriétés cholérétiques sont aussi de puissants anorexigènes [1]. Ces composés présentent la particularité d'exister très facilement sous diverses formes polymorphes selon les conditions de purification mises en oeuvre [2].

Nous rapportons dans ce travail, en utilisant les principes thermodynamiques énoncés par Burger [3], les conclusions relatives à l'étude des rapports existant entre ces diverses phases cristallines.

PARTIE EXPERIMENTALE

I. Echantillons

L'acide *para*-toluyl-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane carboxylique (R = CH₃) est obtenu par la réaction de Friedel et Crafts avec l'anhydride camphorique optiquement actif et le toluène, en présence de chlorure d'aluminium anhydre [2].

Le produit obtenu, après recristallisation dans un mélange méthanol-eau, est divisé en deux parties séchées sous pression réduite à température élevée.

La première partie, portée à 110°C pendant deux heures, fond à 198°C (composé A). La deuxième partie, chauffée une demi-heure à 80°C, conduit au composé B dont le point de fusion est de 195°C. Ce dernier, laissé plusieurs semaines à l'étuve à 40°C, présente alors un point de fusion de 157°C (composé C) *.

Ces trois composés, caractérisés par leur formule moléculaire C₁₇H₂₂O₃ ont donné des résultats microanalytiques à ± 0,3% de la théorie pour les éléments indiqués (cf. Tableau 1). Leur pouvoir rotatoire, mesuré avec un appareil de Carl-Zeiss est $[\alpha]_{20}^D = -76,6^\circ$ et tous présentent le même spectre de résonance magnétique protonique.

II. Appareillage

Les diagrammes de diffraction X ont été réalisés sur un goniomètre CGR avec monochromateur et le cuivre comme anticathode ($K_\alpha = 1,5505 \text{ \AA}$),

TABLEAU 1

Résultats analytiques des composés A, B et C (% en poids)

Echantillon	C obs. (calc. = 74,42)	H obs. (calc. = 8,08)	O obs. (calc. = 17,50)
A	74,66	7,98	17,35
B	74,34	8,11	17,36
C	74,52	7,92	17,54

* Les points de fusion instantanés des composés A, B et C, déterminés sur un banc-Kofler, ne sont pas corrigés.

pour une vitesse de $15^\circ \theta/\text{heure}$ dont le réglage a été vérifié au moyen de l'enregistrement des diagrammes fournis par un échantillon référence de gypse. La reproductibilité des mesures est de 2/100 de degré sur l'ensemble du diffractogramme.

Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer modèle 457. L'étude comparative a été effectuée en dispersion dans le nujol et par compression en pastille de bromure de potassium.

L'analyse calorimétrique différentielle et l'étude des chaleurs spécifiques ont été réalisées sur l'appareillage Perkin-Elmer DSC-4 couplé avec l'ordinateur 3600 en utilisant l'indium comme référence thermométrique et calorimétrique.

Toutes les manipulations calorimétriques ont été effectuées sous courant d'azote, sur des prises d'essais de 3–6 mg en capsules d'aluminium serties chauffées à $20^\circ\text{C min}^{-1}$.

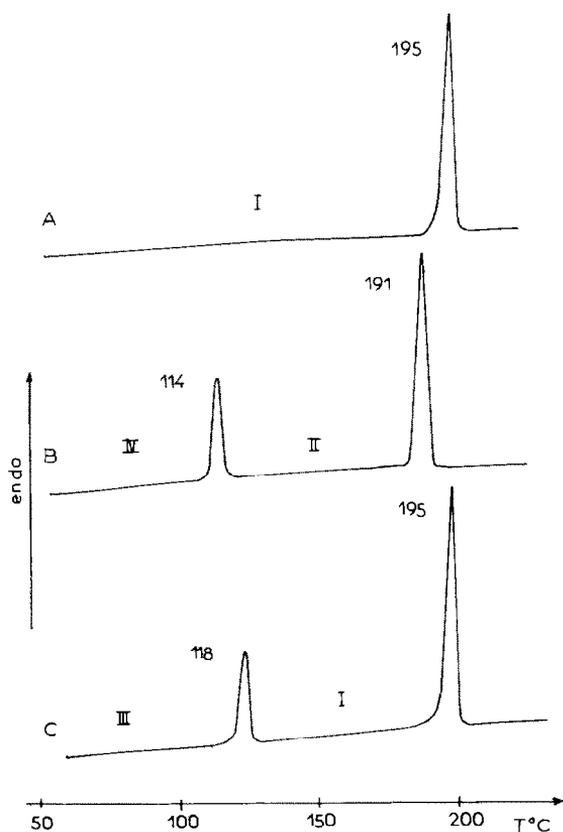


Fig. 1. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle des composés A, B et C.

TABLEAU 2

Tableau récapitulatif des températures et des enthalpies de fusion et de transition cristallines des diverses modifications polymorphes de l'acide *para*-toluyl-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane carboxylique-3

Transformation	Température (°C)	Enthalpie (J g ⁻¹)
I ⇌ liquide	195,2 ± 0,3	110,0 ± 0,7
II ⇌ liquide	191,1 ± 0,2	99,9 ± 0,7
III ⇌ I	118,3 ± 0,6	18,3 ± 0,5
IV ⇌ II	114,0 ± 0,7	23,0 ± 0,7

RESULTATS

I. Analyse calorimétrique différentielle

L'analyse des thermogrammes obtenus (cf. Fig. 1) met en évidence pour le composé A un seul accident endothermique à 195°C.

Par contre les autres composés présentent deux accidents endothermiques, à 114 et 191°C pour le composé B et à 118 et 195°C pour le composé C ce qui implique pour chacun d'eux l'existence d'une transition solide-solide.

Les modifications polymorphes dont le point de fusion est de 195°C et de 191°C sont désignées respectivement par forme I et forme II. Il en résulte que le composé C correspond à la forme III, le composé B à la forme IV.

Les résultats moyens des températures de fusion et de transformation (température "onset") ainsi que des enthalpies correspondantes déterminées à partir de cinq mesures sont consignés dans le Tableau 2.

II. Etude spectroscopique

La diffraction des rayons X confirme l'existence des trois formes cristallines I, III et IV. L'interprétation des différents diffractogrammes nous permet de sélectionner des raies de diffraction caractéristiques de chaque polymorphe (cf. Tableau 3). Ainsi les raies à 8,60° θ ; 9,60° θ et 13,15° θ n'existent que pour la forme I.

Il apparaît dans le diffractogramme de la modification polymorphe III treize raies caractéristiques à 6,90° θ ; 7,45° θ ; 7,90° θ ; 8,30° θ ; 8,50° θ ; 9,35° θ ; 9,85° θ ; 10,10° θ ; 10,45° θ ; 12,05° θ ; 12,80° θ ; 14,20° θ et 14,85° θ . Nous remarquons également que les raies à 6,85° θ ; 8,45° θ ; 10,05° θ ; 10,65° θ ; 12° θ ; 12,75° θ et 14,15° θ n'existent que pour la forme IV.

Par ailleurs les raies à 5,95° θ ; 7,35° θ ; 7,85° θ ; 10,40° θ ; 12° θ ; 12,55° θ sont communes aux modifications I et IV et celles à 8,25° θ ; 11,25° θ ; 11,50° θ ; 14,35° θ et 15,80° θ aux variétés III et IV alors que les formes I et III ne présentent aucune raie identique.

Valeurs des angles de diffraction, des distances réticulaires et des rapports d'intensité des modifications polymorphes I, III et IV

I			III			IV		
Degré θ	$d_{(\text{obs})}$ (Å)	I/I_0	Degré θ	$d_{(\text{obs})}$ (Å)	I/I_0	Degré θ	$d_{(\text{obs})}$ (Å)	I/I_0
						4,15	10,643	9
4,75	9,302	7						
5,95	7,431	5				5,95	7,431	29
			6,00	7,369	25			
6,75	6,592	5				6,85	6,458	83
			6,90	6,411	45			
7,35	6,479	35				7,35	6,479	100
			7,45	6,393	100			
7,85	5,640	100				7,85	5,640	26
			7,90	5,604	25			
			8,25	5,368	23	8,25	5,368	26
			8,30	5,336	23			
						8,45	5,242	47
			8,50	5,211	11			
8,60	5,151	51						
9,15	4,844	6						
			9,35	4,741	17			
9,60	4,619	16						
			9,85	4,503	43			
			10,10	4,392	33	10,05	4,414	36
10,40	4,267	8				10,40	4,267	35
			10,45	4,257	46			
						10,65	4,168	13
11,00	4,037	7						
			11,25	3,948	32	11,25	3,948	22
			11,50	3,863	32	11,50	3,863	39
12,00	3,705	30				12,00	3,705	30
			12,05	3,690	32			
12,55	3,545	21				12,55	3,545	16
						12,75	3,490	50
			12,80	3,477	33			
13,15	3,386	12						
			14,20	3,140	46	14,15	3,151	40
14,25	3,129	8						
			14,35	3,108	32	14,35	3,108	49
			14,70	3,035	5			
			14,85	3,005	20			
						14,95	2,986	9
			15,30	2,919	5			
15,35	2,910	5						
			15,80	2,829	12	15,80	2,829	12
16,15	2,769	17						
16,35	2,736	5						
			16,45	2,720	37	16,45	2,720	14
			16,95	2,642	13	16,95	2,642	11
			17,75	2,527	49	17,75	2,527	14

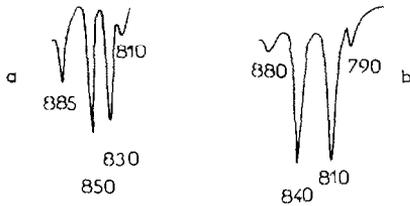


Fig. 2. Valeurs des nombres d'ondes (cm^{-1}) en spectroscopie infrarouge: (a) formes polymorphes III et IV; (b) forme polymorphe I.

TABLEAU 4

Domaines de températures et valeurs des chaleurs spécifiques correspondantes

T (K)	C_{P_I}	$C_{P_{II}}$	T (K)	C_{P_I}	$C_{P_{III}}$	$C_{P_{IV}}$	T (K)	C_{P_L}
393	1.730	0.952	343	1.539	1.561	1.573	480	2.583
398	1.770	1.224	346	1.542	1.571	1.592	483	2.646
403	1.812	1.420	349	1.561	1.581	1.604	486	2.593
408	1.859	1.522	352	1.567	1.599	1.630	489	2.614
413	1.878	1.591	355	1.578	1.607	1.642	492	2.633
418	1.915	1.645	358	1.592	1.619	1.634	495	2.640
423	1.947	1.681	361	1.605	1.632	1.695	498	2.649
428	1.972	1.714	364	1.610	1.658	1.702	502	2.627
433	2.025	1.744	367	1.614	1.660	1.721	505	2.621
438	2.075	1.790	370	1.617	1.665	1.714	508	2.640
443	2.135	1.857	373	1.621	1.673	1.739	511	2.730
448	2.201	1.923	376	1.630	1.698	1.759	514	2.749
453	2.345	2.073	379	1.639	1.721	1.797	517	2.734
458	2.630	2.362	382	1.661	1.760	1.854	520	2.740

TABLEAU 5

Equations relatives à l'évolution des chaleurs spécifiques des modifications I, II, III, IV et de la forme liquide

Formes	Intervalle de température ($^{\circ}\text{C}$)	$C_p = AT^2 + BT + C$ ($\text{J g}^{-1} \text{deg}^{-1}$)			r^2	s	F
		A	B	C			
I	70-195	$1,821 \times 10^{-4}$	-0,1502	32,760	0,927	0,033	344,05
II	118-191	$3,928 \times 10^{-4}$	-0,3284	70,297	0,960	0,040	511,15
III	70-118	$1,325 \times 10^{-4}$	-0,0898	16,827	0,947	0,021	341,08
IV	70-114	$1,184 \times 10^{-4}$	-0,0810	15,462	0,925	0,016	208,84
Liquide	195-280	$0,772 \times 10^{-4}$	-0,0734	20,040	0,816	0,025	53,00

L'étude comparative par spectroscopie infrarouge conduit à des spectres parfaitement identiques pour les formes III et IV alors que le spectre de la forme I est différent dans la zone comprise entre 800 et 900 cm^{-1} (cf. Fig. 2).

III. Chaleurs spécifiques (cf. Tableau 4)

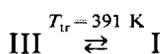
Leur loi d'évolution est obtenue par lissage de la fonction polynomiale $C_p = AT^2 + BT + C$.

La signification de ces équations est contrôlée à l'aide du carré du coefficient de corrélation r , de l'écart type s et du test de Fischer F sur les variances. Les résultats sont présentés sur le Tableau 5.

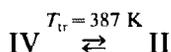
DISCUSSION

Le traitement thermodynamique du polymorphisme dû à Burger [3] a fait apparaître des règles dont l'utilisation permet la détermination du type de polymorphisme.

Ainsi, la règle des chaleurs de transformation stipule que toute transition endothermique ne peut exister qu'entre formes énantiotropes, ce qui est le cas pour les formes III et I d'une part, IV et II d'autre part. En conséquence, nous avons:



$$[\Delta H_{tr}]_{\text{III}}^{\text{I}} = 18,33 \text{ J g}^{-1}$$



$$[\Delta H_{tr}]_{\text{IV}}^{\text{II}} = 23 \text{ J g}^{-1}$$

Connaissant la loi d'évolution des chaleurs spécifiques des variétés cristallines I et III, nous avons déterminé à 157°C, température de fusion de la forme III, la chaleur de fusion correspondante qui est égale à 121 J g⁻¹.

La deuxième règle énoncée par Burger [3] est relative aux chaleurs de fusion. Elle conclut à la monotropie entre deux modifications polymorphes si la forme dont la température de fusion est la plus élevée présente aussi la plus grande chaleur de fusion.

La comparaison des températures de fusion et des chaleurs de fusion correspondantes conduit alors aux constatations suivantes:

$$T_{F_I} > T_{F_{II}} \text{ et } \Delta H_{F_I} > \Delta H_{F_{II}}$$

$$T_{F_{II}} > T_{F_{III}} \text{ et } \Delta H_{F_{II}} < \Delta H_{F_{III}}$$

Il est donc logique d'en conclure que les modifications polymorphes I et II sont monotropes alors que les formes II et III sont énantiotropes.

Nous savons que la variation d'enthalpie libre ΔG relative à un équilibre entre deux phases est nulle, ce qui implique que les isobares G des formes énantiotropes se coupent à la température de transition [4]. Nous avons de

même, à chaque température de fusion T_i , convergence de l'isobare G_i de la forme i avec l'isobare G_L du liquide.

En tenant compte de ces constatations, il est possible de construire le

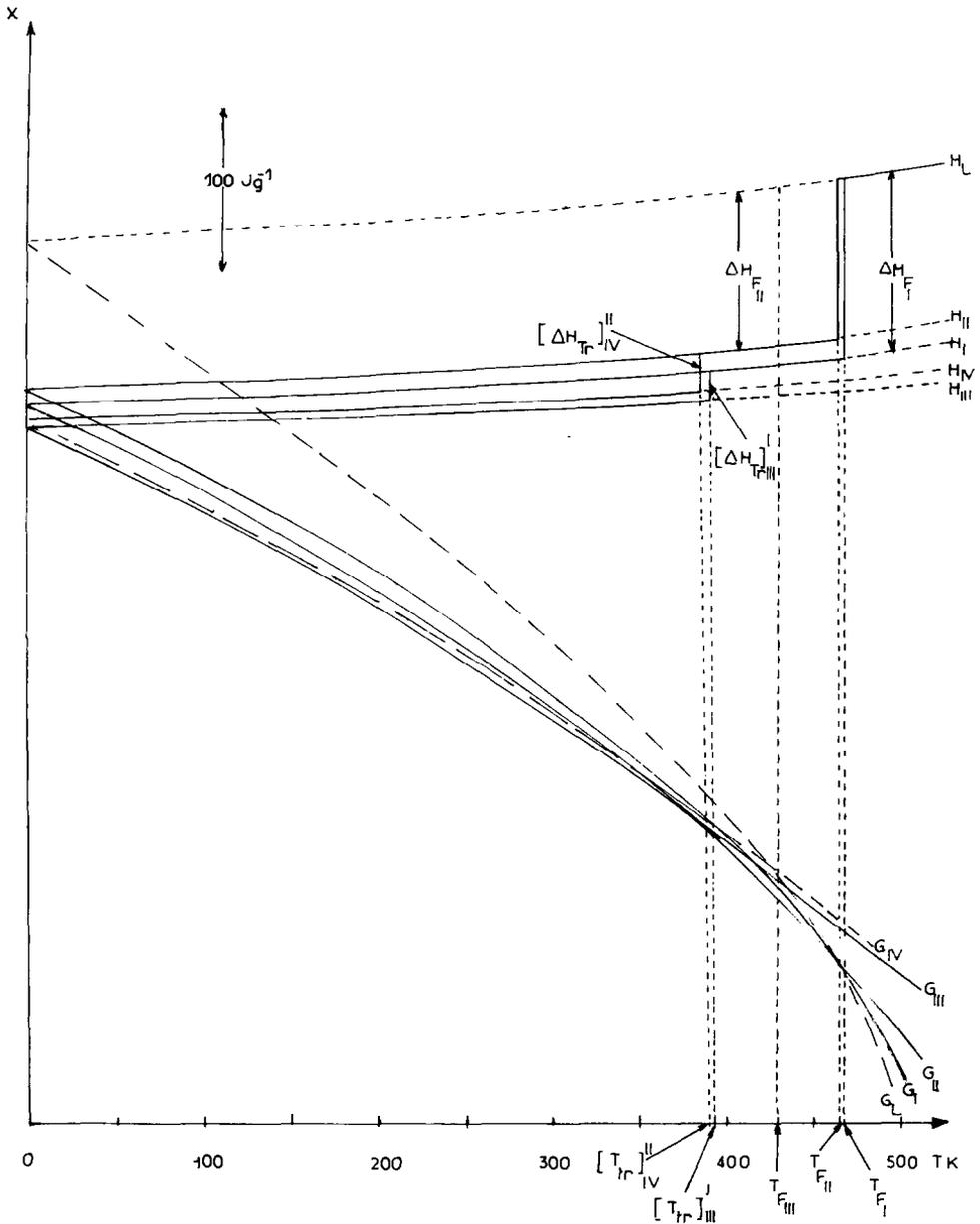
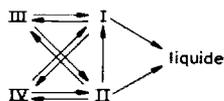


Fig. 3. Diagramme schématisé énergies-températures des modifications polymorphes I, II, III, IV et du composé à l'état liquide. (G_I , G_{II} , G_{III} , G_{IV} , symbolisent l'enthalpie libre G de chacune des formes et G_L celle de l'état liquide à pression constante).

diagramme schématique global énergie-température relatif aux formes de l'acide *para*-toluyl-3 triméthyl-1,2,2 cyclopentane carboxylique (cf. Fig. 3).

Il montre que les isobares G_{IV} et G_I se coupent nécessairement à une température inférieure à celle de la transition $IV \rightleftharpoons II$ ce qui implique que ces modifications soient énantiotropes. Par contre, dans le cas des formes III et IV, aucune conclusion n'est possible.

L'ensemble des relations peut se résumer de la façon suivante:



BIBLIOGRAPHIE

- 1 P. Chevallet, Thèse Doctorat d'Etat es Sciences, Montpellier, 1985.
- 2 P. Chevallet et H. Orzalesi, Bull. Soc. Chim., 5-6 (1984) 217.
- 3 A. Burger, Pharm. Int., 3 (1982) 158.
- 4 A. Burger et R. Ramberger, Mikrochim. Acta (Wien), 2 (1979) 273.