

DETERMINATION SIMULTANEE DE L'ENTHALPIE, DU COEFFICIENT DE PARTAGE ET DE L'ENTROPIE DE TRANSFERT EAU/*n*-OCTANOL DE L'EPHEDRINE PAR TITRIMETRIE THERMOMETRIQUE: ASPECTS CINETIQUES

GWENOLA BURGOT et JEAN-LOUIS BURGOT

*Laboratoire de Chimie Analytique, U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,
Université de Rennes I, avenue du Professeur Léon Bernard, 35043 Rennes Cedex (France)*

(Reçu le 13 août 1990)

ABSTRACT

The kinetics of the thermometric titration of ephedrine by an aqueous solution of a strong acid in the presence of *n*-octanol are studied. The theory is tested at different experimental conditions. The importance of some parameters is outlined and a practical limit beyond which the kinetics of the transfer must be taken into account is defined.

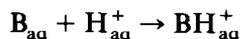
RESUME

Un modèle cinétique décrivant le titrage thermométrique de l'éphédrine par une solution d'acide fort en présence de *n*-octanol est proposé. Il est confronté à des conditions expérimentales diverses. Il permet de dégager le rôle de certains paramètres et de préciser dans quelles conditions les considérations d'ordre cinétique doivent être prises en compte.

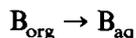
INTRODUCTION

Dans un mémoire précédent [1] nous avons étudié le titrage thermométrique de l'éphédrine par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique en présence de *n*-octanol. Dans ces conditions, le titrage résulte essentiellement de la superposition de deux processus:

— la protonation de l'éphédrine, B, en phase aqueuse



— le transfert de l'éphédrine de la phase organique à la phase aqueuse



Nous avons démontré que, moyennant le respect de certaines conditions expérimentales, l'équation de la droite q/v (effets thermiques dissipés en tous points du titrage/volumes ajoutés de solution titrante) s'écrit

$$q = \text{constante} + \left(C_t \Delta H_i + \frac{C_t \Delta H_T}{1 + r/P} \right) v \quad (1)$$

où ΔH_i et ΔH_T sont respectivement les enthalpies de protonation et de transfert de B; C_t , le titre de la solution titrante; $P = [B]_{\text{org}}/[B]_{\text{aq}}$, le coefficient de partage de l'éphédrine, et $r = V_{\text{aq}}/V_{\text{org}}$, le rapport des volumes de phases aqueuse et organique.

La pente de cette droite est fonction des deux paramètres ΔH_i et P cherchés. Comme la variation d'enthalpie libre standard accompagnant le transfert est donnée par l'expression

$$\Delta G_T^0 = -RT \ln P$$

il est donc possible d'obtenir simultanément l'enthalpie, l'enthalpie libre et l'entropie de transfert en déterminant les valeurs de cette pente pour des rapports r différents. Nous avons appliqué ce principe à d'autres solutés [2,3] et nous en avons proposé une extension applicable aux composés peu solubles [4].

Mais cette théorie n'a été établie qu'à partir des seules considérations d'équilibre en nous fondant sur l'hypothèse que les transferts sont immédiats et donc que les aspects cinétiques ne doivent pas intervenir. La cohérence de nos résultats avec ceux obtenus par des voies différentes par d'autres auteurs en a été une première justification. Il nous a paru intéressant de reprendre cette précédente étude d'un point de vue cinétique afin de préciser les limites d'application de notre méthode.

PARTIE THEORIQUE

Equations différentielles décrivant le titrage

Suivant les techniques utilisées pour étudier les phénomènes de transfert de masse à travers les interfaces liquide-liquide, des modèles mathématiques différents ont été proposés pour les décrire [5–11]. Nous adoptons le même modèle que celui retenu par Brodin et Agren [12] pour étudier le transfert d'un soluté d'une goutte constituant l'une des phases au milieu continu constituant l'autre phase à travers laquelle elle migre soit par gravité soit par différence de densité. Selon ces auteurs la constante de vitesse observée, k_{obs} , est

$$\frac{1}{k_{\text{obs}}} = \frac{1}{k_{\text{circ}}} + \frac{1}{k_i}$$

où k_{circ} traduit la cinétique des phénomènes de diffusion et de circulation au sein des deux phases et k_i est l'une des deux constantes de transfert du soluté B à l'interface ($k_i = k_{\text{org} \rightarrow \text{aq}}$ ou $k_i = k_{\text{aq} \rightarrow \text{org}}$). Nous supposons que étant donné la violente agitation qu'il y a dans le calorimètre $k_{\text{circ}} \gg k_i$ et donc $k_{\text{obs}} = k_i$ (c'est également l'hypothèse retenue par Brodin et Agren). Le nombre de moles de soluté transférées par unité de temps est égal au gain en soluté de la phase aqueuse par unité de temps et à la perte de la phase organique

$$\frac{dq}{dt} = V_{\text{aq}} \frac{dC_{\text{aq}}}{dt} = -V_{\text{org}} \frac{dC_{\text{org}}}{dt}$$

D'après Brodin et Agren

$$\frac{dq}{dt} = A_r [k_{\text{org} \rightarrow \text{aq}} C_{\text{org}} - k_{\text{aq} \rightarrow \text{org}} C_{\text{aq}}]$$

où A_r est l'aire totale de contact entre les deux phases et C_{org} et C_{aq} les concentrations instantanées de B dans les phases organique et aqueuse. D'un point de vue dimensionnel on note que $k_{\text{org} \rightarrow \text{aq}}$ et $k_{\text{aq} \rightarrow \text{org}}$ s'expriment en m s^{-1} . Etant donné que les solutions titrantes sont concentrées [1], le volume de la phase aqueuse peut être considéré comme invariant et par là même $A_r = \text{constante}$. En posant par souci de simplification

$$A_r k_{\text{aq} \rightarrow \text{org}} = k_A \quad C_{\text{aq}} = C_A$$

$$A_r k_{\text{org} \rightarrow \text{aq}} = k_B \quad C_{\text{org}} = C_B$$

le titrage peut se schématiser par la Fig. 1, où k est la constante de vitesse de la réaction de protonation. En définitive, les trois équations différentielles qui définissent le système sont

$$V_A \frac{dC_A}{dt} = k_B C_B - k_A C_A - k C_A C_{\text{H}^+} V_A \quad (2)$$

$$-V_B \frac{dC_B}{dt} = k_B C_B - k_A C_A \quad (3)$$

$$\frac{dC_{\text{H}^+}}{dt} = \rho - k C_A C_{\text{H}^+} \quad (4)$$

L'éqn. (2) représente le gain en soluté de la phase aqueuse par unité de temps. Il résulte de l'effet conjoint de l'équilibre physique de partage entre les deux compartiments et de la perte en phase aqueuse par protonation.

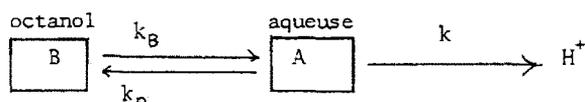


Fig. 1. Schéma du principe du titrage de l'éphédrine par une solution d'acide chlorhydrique en présence de *n*-octanol.

L'éqn. (3) représente la perte du compartiment organique. L'éqn. (4) dresse le bilan de la concentration en protons en fonction du temps. Elle fait intervenir le paramètre ρ qui est la vitesse d'addition constante du titrant exprimée en $\text{mol l}^{-1} \text{s}^{-1}$. Elle est reliée au débit de la burette v'_0 par

$$\rho = \frac{C_i v'_0}{V_A}$$

Le paramètre ρ est systématiquement invoqué dans toute étude de titrage où interviennent des phénomènes cinétiques [13–16].

Solutions intégrales et équations calorimétriques

Le système des eqns. (2–4) ne semble pas admettre de solutions intégrales analytiques eu égard à la présence du terme carré $kC_A C_{H^+}$. Mais intuitivement, étant donnée la valeur très grande de la constante de vitesse de protonation k [17], on peut concevoir que ces titrages se déroulent en deux périodes suivant qu'il subsiste ou non du soluté dans le compartiment A. Dans le premier cas, il ne peut y avoir accumulation de protons dont la concentration reste constante et quasi-nulle. Dans le deuxième, c'est la concentration C_A qui devient constante et quasi-nulle tandis que s'accumulent les protons. Ce sont des hypothèses d'état stationnaire.

Pour la première période, le système d'équations différentielles devient

$$\frac{dC_A}{dt} = \frac{k_B C_B}{V_A} - \frac{k_A C_A}{V_A} - \rho$$

$$\frac{dC_B}{dt} = -\frac{k_B C_B}{V_B} + \frac{k_A C_A}{V_B} \quad 0 \leq t \leq \tau$$

dont les solutions intégrales sont

$$C_A = -\frac{k_B}{V_B} \frac{\rho}{\alpha} t - \frac{P}{\alpha^2} \frac{k_A}{V_A} (1 - e^{-\alpha t}) + C_A^0 \quad (5)$$

$$C_B = -\frac{k_A}{V_B} \frac{\rho}{\alpha} t + \frac{1}{\alpha^2} \frac{P k_A}{V_B} (1 - e^{-\alpha t}) + C_B^0 \quad (6)$$

où C_A^0 et C_B^0 sont les concentrations initiales en éphédrine, $P = C_B^0 / C_A^0$ et τ le temps auquel s'achève la première période. Cover et Meites (13) parviennent à des solutions identiques lorsqu'ils étudient des titrages potentiométriques analogues.

La deuxième période est régie par le système d'équations différentielles

$$\frac{dC_B}{dt} = -\frac{k_B C_B}{V_B}$$

$$\frac{dC_{H^+}}{dt} = \rho - \frac{k_B C_B}{V_A} \quad \text{pour } t > \tau$$

dont les solutions intégrales sont

$$C_B = C_B^\tau \exp\left(-\frac{k_B}{V_B}(t-\tau)\right) \quad (7)$$

$$C_{H^+} = \rho(t-\tau) + \frac{k_A}{V_A} \frac{V_B}{k_B} C_B^\tau \exp\left(-\frac{k_B}{V_B}(t-\tau)\right)$$

C_B^τ est la concentration en soluté subsistant dans le compartiment B au temps τ . Le paramètre α s'introduit naturellement dans les calculs. Il est donné par la relation

$$\alpha = \frac{k_A}{V_A} + \frac{k_B}{V_B}$$

Il s'exprime en s^{-1} .

En ce qui concerne le bilan calorimétrique, l'effet thermique en tout point du titrage est égal à la somme de l'effet thermique de transfert et de celui de protonation

$$q_{\text{tot}} = q_{\text{transf}} + q_{\text{prot}}$$

Pour la première période

$$q_{\text{transf}} = (C_B^0 - C_B) V_B \Delta H_T$$

$$q_{\text{prot}} = [(C_A^0 - C_A) V_A + (C_B^0 - C_B) V_B] \Delta H_i$$

En faisant intervenir les solutions intégrales précédentes

$$q_{\text{tot}} = \rho t V_A \left[\frac{k_A}{V_A \alpha} (\Delta H_T + \Delta H_i) + \frac{k_B}{V_B \alpha} \Delta H_i \right] - \frac{\rho}{\alpha^2} k_A \Delta H_T (1 - e^{-\alpha t})$$

$$0 \leq t \leq \tau \quad (8)$$

Pour la deuxième période, toutes les molécules de soluté transférées sont également protonées. Le nombre de molécules transférées depuis $t = \tau$ est

$$(C_B^\tau - C_B) V_B = C_B^\tau V_B \left[1 - \exp\left(-\frac{k_B}{V_B}(t-\tau)\right) \right]$$

et l'effet thermique s'écrit (en calculant τ à partir de l'éqn. (5) en posant $C_A = 0$, puis en remplaçant t par τ dans eqn. (6))

$$q_{\text{tot}} = q^\tau + \frac{\rho}{\alpha} \frac{k_A}{k_B} V_B (\Delta H_i + \Delta H_T) \left[1 - \exp\left(-\frac{k_B}{V_B}(t-\tau)\right) \right] \quad (9)$$

où q^τ est l'effet thermique dissipé au point $t = \tau$.

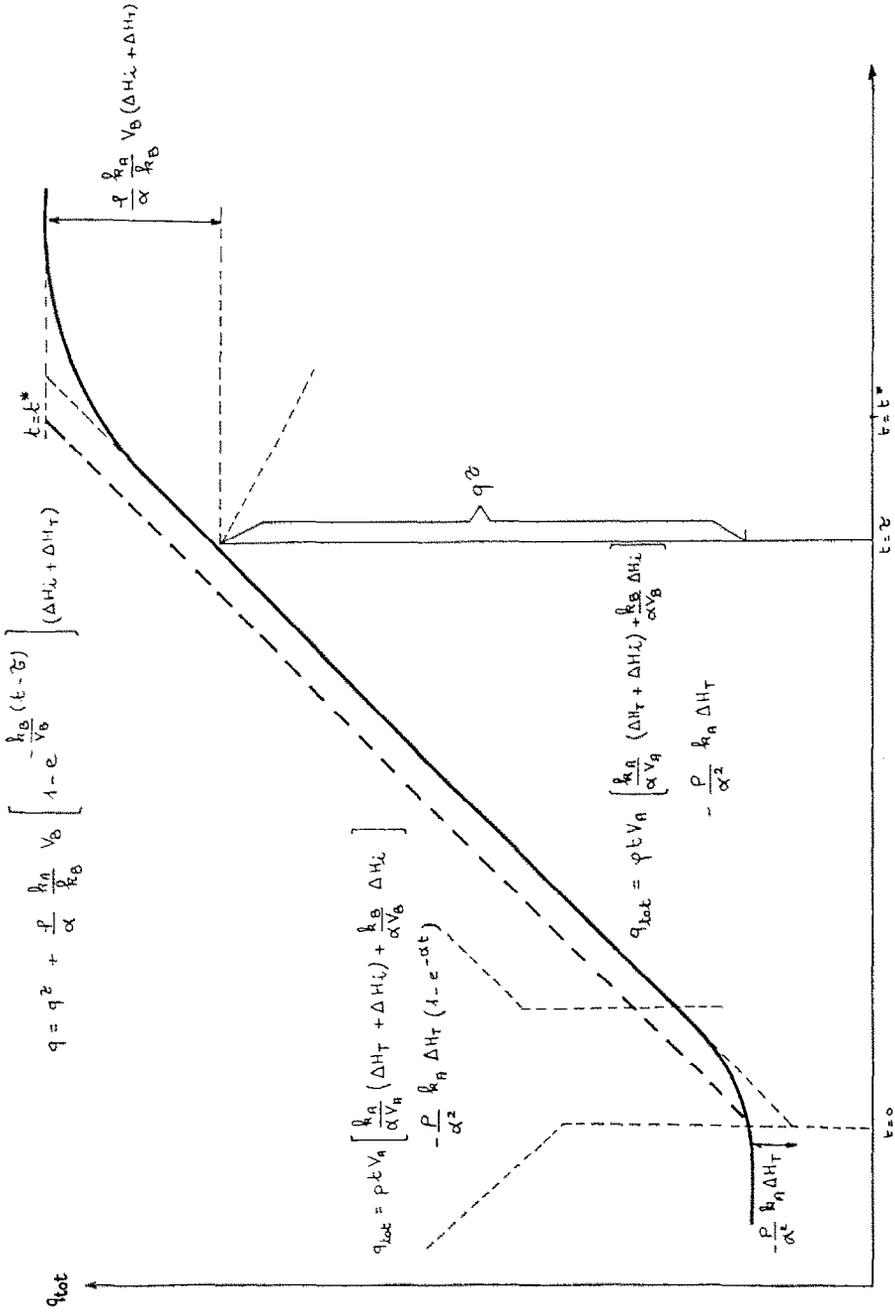


Fig. 2. Représentation analytique des thermogrammes dans l'hypothèse des deux états stationnaires successifs (les expressions non mentionnées dans le texte se déduisent aisément des expressions générales).

Conséquences

Puisque $k_A/k_B = P$ [18], $r = V_A/V_B$

$$\rho t V_A = C_i v'_0 t \text{ où } v'_0 t = v$$

la relation (8) s'écrit

$$q_{\text{tot}} = \left(\frac{C_i \Delta H_T}{1 + r/P} + C_i \Delta H_i \right) v - \frac{C_i v'_0 \Delta H_T}{\alpha(1 + r/P)} (1 - e^{-\alpha t}) \quad (10)$$

L'analogie des éqns. [1] et [10] est très grande. Si l'on choisit les points du titrage pour lesquels $e^{-\alpha t} \ll 1$ (et bien sûr $t < \tau$), elles deviennent équivalentes, ce qui est remarquable car elles ont été établies à partir de considérations d'équilibre et cinétique d'essences différentes.

Le valeur prise par le paramètre α est de la plus grande importance. C'est elle qui conditionne la valeur de l'exponentielle $e^{-\alpha t}$, c'est à dire la linéarité de la courbe q/v . De plus, la pente des divers segments de droite est conditionnée par la valeur du rapport ρ/α .

Il est facile de démontrer que le temps $t = \tau$ pour lequel $C_A = 0$ est tel que $\tau < t^*$ où t^* serait le temps théorique nécessaire pour atteindre le point équivalent s'il n'y avait pas de phénomènes cinétiques ($\rho V_A t^* = C_A^0 V_A + C_B^0 V_B$). Si l'on considère l'éqn. [6], même en supposant $e^{-\alpha t} \ll 1$, le temps au bout duquel la concentration dans le compartiment organique devient nulle est $t_{C_B=0} = t^* + (1/\alpha)$.

Autrement dit le point équivalent réel pour lequel simultanément $C_B = 0$ et $C_A = 0$ se situe toujours après le point équivalent théorique. En réalité, il est encore plus en retard car à partir du moment où interviennent les phénomènes cinétiques il se situe dans la zone régie par l'éqn. [7] et, d'un strict point de vue mathématique, il ne peut être atteint que pour $t \rightarrow \infty$: Ceci rejoint la conclusion des auteurs qui ont étudié les conséquences d'effets cinétiques sur les titrages de quelque nature que ce soit [13–15]. Ils se traduisent toujours par un point équivalent réel situé après le point théorique.

La relation (10) montre que la pente q_{tot}/v est indépendante du nombre total de moles de soluté, c'est à dire de sa concentration initiale, et de la vitesse d'addition du titrant. La Fig. 2 illustre ces considérations.

PARTIE EXPERIMENTALE

Appareillage et solutions

L'appareillage est le même que celui utilisé précédemment [1]. Les solutions sont préparées également comme précédemment.

Conditions opératoires

Le volume total des deux phases dans le calorimètre est de 92×10^{-3} l et $C_t = 1 \text{ mol l}^{-1}$. Le nombre de moles total de base N_0 , les rapports r et les vitesses d'addition ρ seront précisés dans la partie: Résultats.

Méthodologie

La théorie est d'abord confrontée aux résultats expérimentaux obtenus lors du travail précédent [1] dont la validité ne peut être mise en cause étant donnée leur cohérence avec ceux de la littérature. De nouvelles manipulations ont été effectuées dans le cadre de ce dernier travail afin de vérifier d'autres conséquences de cette théorie et afin de chiffrer le paramètre α .

RESULTATS ET DISCUSSION

La linéarité des thermogrammes obtenus lors des études d'équilibre [1] pour lesquels $9,51 \times 10^{-5} < \rho < 1,13 \times 10^{-4} \text{ mol l}^{-1} \text{ s}^{-1}$ est excellente. En effet, les multiples regressions linéaires effectuées sur les 19 premiers points pris toutes les 4 s du titrage de 10^{-3} mole d'éphédrine, pour des rapports r s'échelonnant de 91 à 1,19, présentent tous un coefficient de corrélation tel que $r^2 > 0,998$. Force est de conclure que pour ces points $e^{-\alpha t} \ll 1$ et que au 19ème point $t < \tau$ et donc que α est élevé.

Des nouvelles mesures des pentes q/v effectuées dans le cadre de ce dernier travail avec des vitesses ρ différentes ($4,77 \times 10^{-5}$ – $2,03 \times 10^{-4}$ – $4,10 \times 10^{-4} \text{ mol l}^{-1} \text{ s}^{-1}$ pour $r = 17,4$ et $6,69 \times 10^{-5}$ – $2,85 \times 10^{-4}$ – $5,70 \times 10^{-4} \text{ mol l}^{-1} \text{ s}^{-1}$ pour $r = 2,07$) dans des conditions expérimentales quelque peu différentes ($N_0 = 10^{-3}$, 3×10^{-3} , 4×10^{-3} moles, regressions établies sur les 19 premiers points pris respectivement toutes les 8s, 2s et 1s) sont également excellentes puisque là aussi $r^2 > 0,998$. Elles confortent les conclusions précédentes.

Tous les titrages que nous venons d'évoquer présentent une cassure nette marquant la fin de la réaction chimique de titrage. Ceci implique l'inexistence de la deuxième période. Ces cassures se produisent aux points équivalents théoriques, ce qui confirme l'absence de phénomènes cinétiques.

Les thermogrammes enregistrés avec des grandes vitesses d'addition ($\rho = 8,15 \times 10^{-4}$ et $1,15 \times 10^{-3} \text{ mol l}^{-1} \text{ s}^{-1}$ pour $r = 17,4$ et 2,07) ne laissent pas apparaître une cassure nette mais une portion arrondie qui signe l'existence de la deuxième période dont les effets thermiques sont donnés par l'expression (9). Cette courbure permet d'accéder à l'ordre de grandeur du paramètre α .

TABLEAU 1

Estimations de k_A , k_B et α après regressions linéaires $\ln(q_{\text{tot fin}} - q_i)/t$

Volumes d'octanol (l)	k_B/V_B (s^{-1})	k_B ($l s^{-1}$)	k_A ($l s^{-1}$)	α (s^{-1})
42×10^{-3}	0,36	$1,53 \times 10^{-2}$	$1,92 \times 10^{-1}$	4,21
30×10^{-3}	0,56	$1,69 \times 10^{-2}$	$2,13 \times 10^{-1}$	4,00

Pour un temps très important pour lequel l'effet thermique ne varie plus, on a

$$q_{\text{tot}} = q^\tau + \frac{\rho}{\alpha} \frac{k_A}{k_B} V_B (\Delta H_i + \Delta H_T)$$

En retenant les points i du titrage à partir du point équivalent théorique (pour lesquels la courbure est manifeste) on peut écrire:

$$q_{\text{tot fin}} - q_i = \frac{\rho}{\alpha} \frac{k_A}{k_B} V_B (\Delta H_i + \Delta H_T) \exp\left(-\frac{k_B}{V_B} (t_i - \tau)\right)$$

$$\ln(q_{\text{tot fin}} - q_i) = -\frac{k_B}{V_B} t + \text{constante}$$

Suivant ce principe k_B est estimé et puisque $k_A/k_B = P$, α aussi. Le Tableau 1 mentionne les valeurs obtenues.

Les valeurs de ce tableau ne sont que des ordres de grandeur car finalement les valeurs de α et de ρ laissent peu de "durée de vie" à la deuxième période. Elles sont respectivement estimées sur 6 et 5 points (les coefficients de corrélation des regressions linéaires $\ln(q_{\text{fin}} - q_i)/t$ sont plus modestes que précédemment: $r^2 = 0,95$). La valeur de α injectée dans l'éqn. (10) valide immédiatement l'hypothèse $e^{-\alpha t} \ll 1$ même pour le premier point situé au point $t = 4$ s ($e^{-4 \times 4} = 10^{-7}$).

TABLEAU 2

Invariance des pentes en fonction de la vitesse d'addition

Vitesse d'addition	$r = 17,4$	$r = 2,07$
Pente ($J l^{-1}$)	-50532	-56102
ρ ($mol l^{-1} s^{-1}$)	$9,95 \times 10^{-5}$	$1,44 \times 10^{-4}$
Pente ($J l^{-1}$)	-50948	-56347
ρ ($mol l^{-1} s^{-1}$)	$4,77 \times 10^{-5}$	$6,69 \times 10^{-5}$
Pente ($J l^{-1}$)	-50915	-55702
	-51228	-55661
		-55998
ρ ($mol l^{-1} s^{-1}$)	$2,03 \times 10^{-4}$	$2,85 \times 10^{-4}$

TABLEAU 3

Pentes ($J l^{-1}$) en fonction du nombre de moles total de soluté ($r = 17,4$)

Vitesse d'addition ρ ($\text{mol l}^{-1} \text{s}^{-1}$)	Quantité totale de soluté (mol)		
	$1 \cdot 10^{-3}$	$3 \cdot 10^{-3}$	$4 \cdot 10^{-4}$
$9,95 \times 10^{-5}$	- 50483	- 51979 - 51504	- 50725
$2,03 \times 10^{-4}$	- 50915 - 51228	- 51428	- 50363
$4,10 \times 10^{-4}$	- 51062	- 51799	- 50988

Ainsi, d'un point de vue pratique, il apparait que lorsque $\rho < 6 \times 10^{-4} \text{ mol l}^{-1} \text{ s}^{-1}$, on peut considérer que les effets cinétiques ne se font pas sentir.

Une preuve indirecte de la validité de la théorie est la constatation (voir Tableau 2) qu'à partir du moment où les regressions linéaires sont légitimes, les pentes sont indépendantes de la vitesse d'addition ρ comme l'indique l'éqn. (10).

Enfin, une autre preuve indirecte de sa validité est l'indépendance de la pente obtenue du nombre de moles total de soluté (voir Tableau 3).

CONCLUSION

Un modèle pour rationaliser d'un point de vue cinétique le titrage thermométrique de l'éphédrine par solution d'acide fort en présence de *n*-octanol a été élaboré. Il met en évidence les rôles essentiels joués en ce domaine par la vitesse d'addition de la solution titrante (paramètre ρ) et par le paramètre $\alpha = k_A/V_A + k_B/V_B$. Il est conforté par les nombreux résultats obtenus dans diverses conditions expérimentales conformes aux prévisions auxquelles il conduit. Il confirme enfin que par titrage thermométrique en présence de deux solvants non miscibles, il est tout à fait possible d'obtenir simultanément les trois fonctions thermodynamiques de transfert d'un soluté en ne se fondant que sur des considérations d'équilibre pourvu que la vitesse d'addition ne soit pas anormalement élevée.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 G. Burgot et J.-L. Burgot, *Thermochim. Acta*, 81 (1984) 147.
- 2 G. Burgot et J.-L. Burgot, *Ann. Pharm. Fr.*, 44 (1986) 313.
- 3 G. Burgot, J. Huet et J.-L. Burgot, *Eur. J. Med. Chem.*, 24 (1989) 15.
- 4 G. Burgot et J.-L. Burgot, *Thermochim. Acta*, 152 (1989) 463.
- 5 J.B. Lewis, *Chem. Eng. Sci.*, 3 (1954) 248.
- 6 J.P. Dubost, M. Demau et J.C. Colleter, *Nouv. J. Chem.*, 7 (1983) 165.
- 7 W.J. Ward et J.A. Quinn, *AIChE J.*, 10 (1964) 155.

- 8 W.J. Ward et J.A. Quinn, *AIChE J.*, 11 (1965) 1005.
- 9 A.B. Newman, *Trans. AIChE J.*, 27 (1931) 310.
- 10 A.E. Handlos et T. Baron, *AIChE J.*, 3 (1957) 127.
- 11 R. Kronig et J.C. Brink, *Appl. Sci. Res.*, A2 (1950) 142.
- 12 A. Brodin et A. Agren, *Acta Pharm. Suec.*, 8 (1971) 609.
- 13 R.E. Cover et L. Meites, *J. Phys. Chem.*, 67 (1963) 1528.
- 14 R.E. Cover et L. Meites, *J. Phys. Chem.*, 67 (1963) 2311.
- 15 P.W. Carr et J. Jordan, *Anal. Chem.*, 45 (1973) 634.
- 16 R.G. Rehm et D.S. Bright, *Anal. Chem.*, 54 (1982) 398.
- 17 M. Eigen, *Angew. Chem.*, 75 (1963) 489.
- 18 K.J. Laidler, *Chemical Kinetics*, 2nd edn., McGraw-Hill, New York, 1965.