

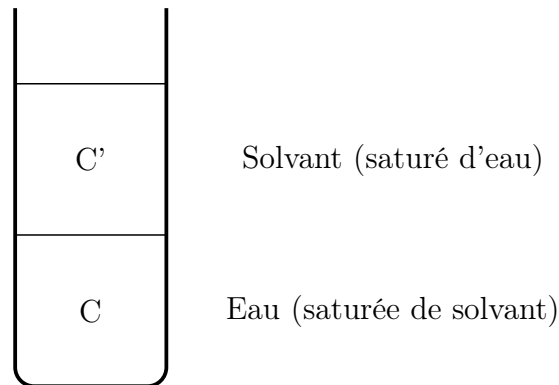
# Coefficient de partage

## 1 Définition

On considère le partage d'un soluté entre l'eau et un solvant non miscible (hexane, éther, chloroforme, octanol...)

Le coefficient de partage  $P$  est égal au rapport des concentrations du soluté dans les deux phases :

$$P = \frac{C'}{C}$$



- $C' > C \Rightarrow P > 1 \Rightarrow \log P > 0$  : le soluté est dit **lipophile** (**hydrophobe**)
- $C' < C \Rightarrow P < 1 \Rightarrow \log P < 0$  : le soluté est dit **hydrophile**

## 2 Application à l'extraction

Soit  $V$  et  $V'$  les volumes respectifs de la phase aqueuse et de la phase organique.

Soit  $C_0$  la concentration du soluté dans la phase aqueuse avant extraction.

Ecrivons la conservation du nombre de moles de soluté :

$$C_0V = CV + C'V'$$

Or,  $P = C'/C$ , d'où  $C = C'/P$  :

$$C_0V = \frac{C'}{P}V + C'V' = C' \left( \frac{V}{P} + V' \right)$$

D'où la concentration du soluté dans la phase organique après extraction :

$$C' = \frac{C_0V}{\frac{V}{P} + V'}$$

Le nombre de moles de soluté extraites est :

$$n' = C'V' = \frac{C_0V}{\frac{V}{V'}\frac{1}{P} + 1} = \frac{n_0}{\frac{V}{V'}\frac{1}{P} + 1}$$

où  $n_0$  désigne le nombre de moles du soluté dans la phase aqueuse avant extraction.

On en déduit le rendement de l'extraction :

$$R = \frac{n'}{n_0} = \frac{1}{\frac{V}{V'}\frac{1}{P} + 1}$$

Ce rendement augmente :

- lorsque le coefficient de partage augmente ( $1/P \searrow$ )
- lorsque le volume de solvant augmente ( $\frac{V}{V'} \searrow$ )

## 3 Influence du pH

### 3.1 Introduction

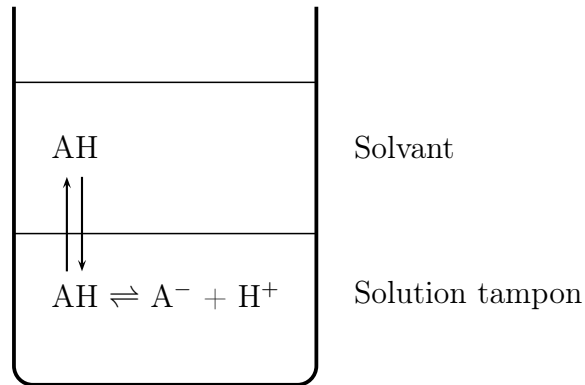
Nous étudierons dans ce paragraphe la distribution d'un soluté ionisable, tel qu'un acide faible ou une base faible, entre l'eau et un solvant non miscible. Afin de simplifier les calculs, nous ferons les deux hypothèses suivantes :

1. seule la forme neutre du composé peut passer dans la phase organique ;
2. il n'y a pas de dissociation en phase organique.

Nous envisagerons successivement les cas d'un acide faible, d'une base faible et d'un ampholyte.

## 3.2 Acide faible

### 3.2.1 Coefficient de distribution



On définit le coefficient de partage  $P$  et le coefficient de distribution  $D$  :

$$P = \frac{[AH]'}{[AH]} \quad D = \frac{[AH]'}{[AH] + [A^-]} = \frac{P}{1 + \frac{[A^-]}{[AH]}}$$

(le signe ' désigne les concentrations dans la phase organique)

$P$  est constant alors que  $D$  est fonction du pH.

### 3.2.2 Influence du pH

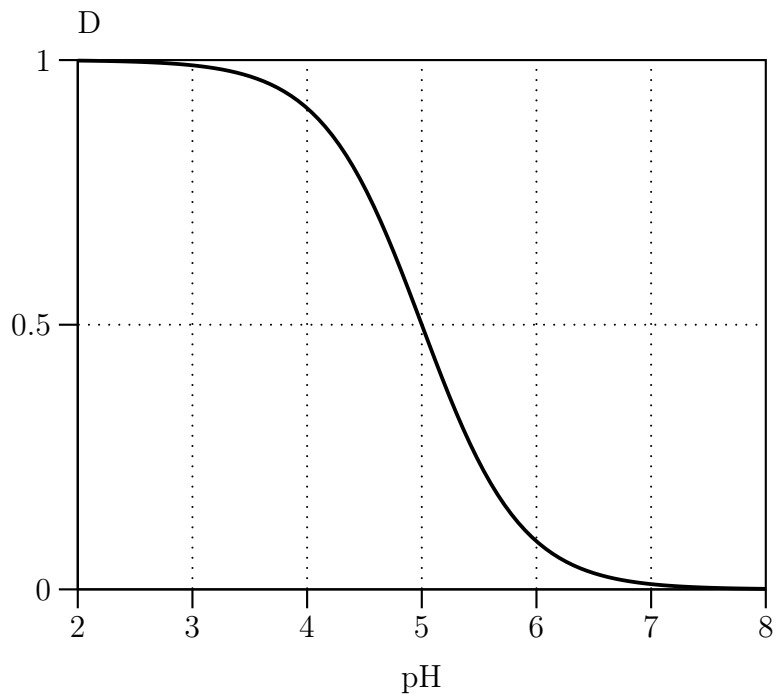
Exprimons la constante d'acidité de l'acide faible :

$$K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[AH]} \quad \Rightarrow \quad \frac{[A^-]}{[AH]} = \frac{K_a}{[H^+]}$$

d'où :

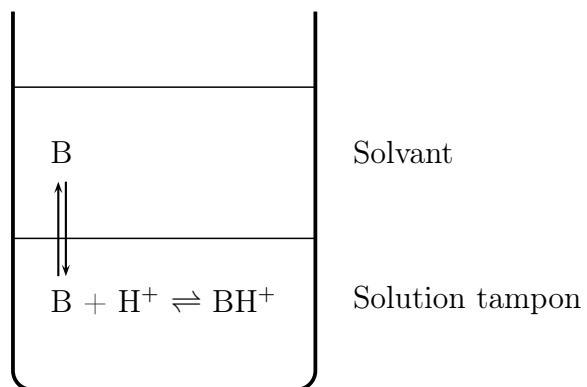
$$D = \frac{P}{1 + \frac{K_a}{[H^+]}} = \frac{P}{1 + 10^{pH - pK_a}}$$

La représentation graphique (exemple avec  $P = 1$  et  $pK_a = 5$ ) montre que l'extraction est favorisée lorsque le pH est inférieur au  $pK_a$  (prédominance de la forme neutre).



### 3.3 Base faible

#### 3.3.1 Coefficient de distribution



$$P = \frac{[B]'}{[B]} \quad D = \frac{[B]'}{[B] + [BH^+]} = \frac{P}{1 + \frac{[BH^+]}{[B]}}$$

### 3.3.2 Influence du pH

Ecrivons la constante d'acidité :

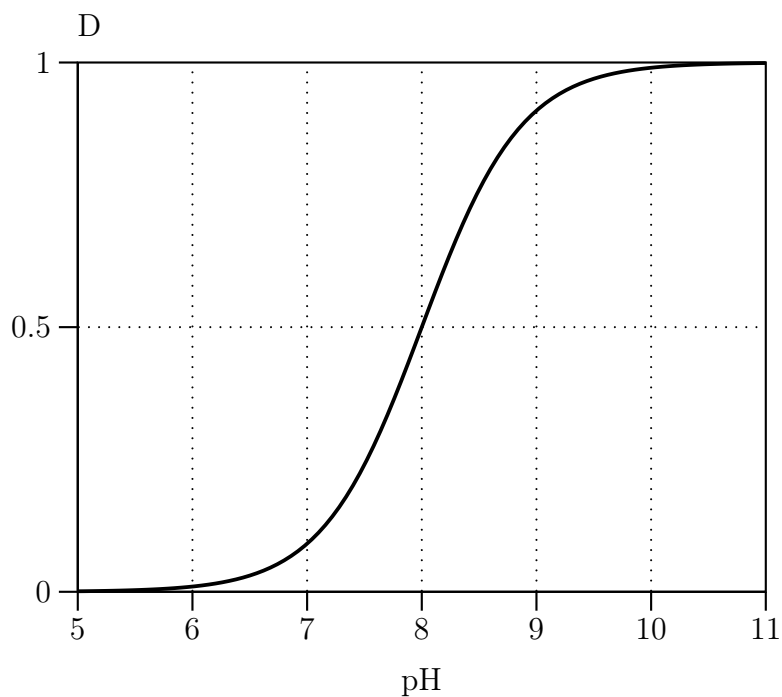
$$K_a = \frac{[B][H^+]}{[BH^+]} \Rightarrow \frac{[BH^+]}{[B]} = \frac{[H^+]}{K_a}$$

soit :

$$D = \frac{P}{1 + \frac{[H^+]}{K_a}} = \frac{P}{1 + 10^{pK_a - pH}}$$

L'extraction est maximale lorsque le pH est supérieur au  $pK_a$  (prédominance de la forme neutre B).

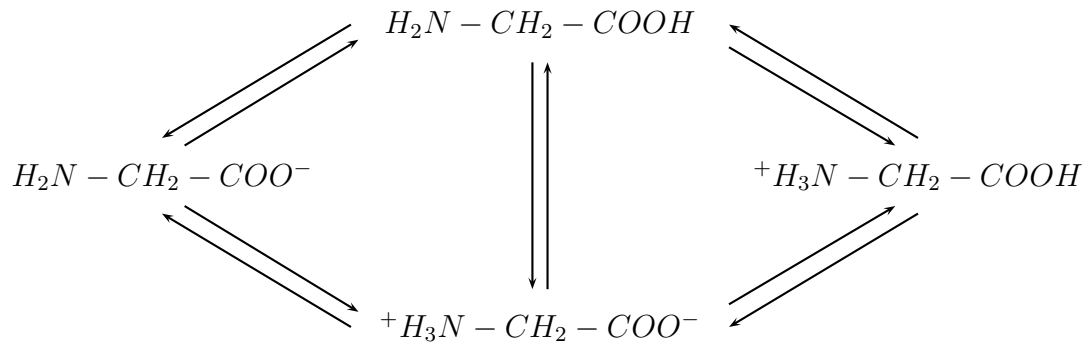
La figure suivante montre un exemple avec  $pK_a = 8$  et  $P = 1$  :



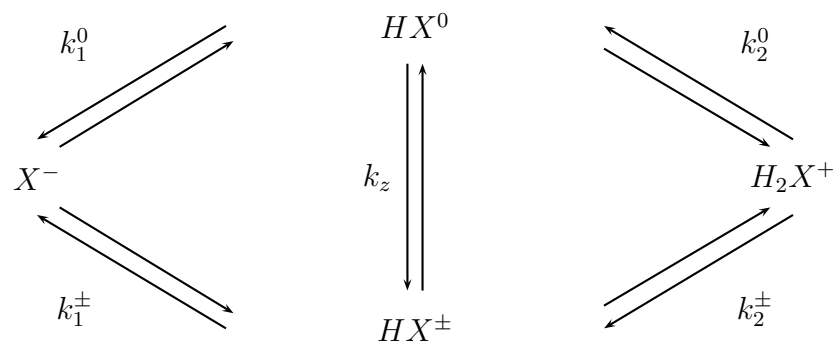
## 3.4 Ampholyte

### 3.4.1 Equilibres en solution

Considérons l'exemple de la glycine  $H_2N - CH_2 - COOH$  :



Dans le cas général, en représentant par  $HX^0$  la forme neutre de l'ampholyte, le schéma devient :



- $k_1^0$  et  $k_2^0$  représentent les constantes d'acidité de la forme neutre :

$$k_1^0 = \frac{[X^-][H^+]}{[HX^0]} \quad k_2^0 = \frac{[HX^0][H^+]}{[H_2X^+]}$$

- $k_1^\pm$  et  $k_2^\pm$  représentent les constantes d'acidité du zwitterion (amphion) :

$$k_1^\pm = \frac{[X^-][H^+]}{[HX^\pm]} \quad k_2^\pm = \frac{[HX^\pm][H^+]}{[H_2X^+]}$$

- $k_z$  représente la constante de formation du zwitterion à partir de la forme neutre :

$$k_z = \frac{[HX^\pm]}{[HX^0]}$$

Ces constantes ne sont pas indépendantes. On a en effet les deux relations :

$$k_z = \frac{k_1^0}{k_1^\pm} = \frac{k_2^\pm}{k_2^0}$$

Il suffit donc de trois constantes pour déterminer la concentration des différentes espèces.

### 3.4.2 Calcul du coefficient de distribution

Prenons par exemple  $k_1^0$ ,  $k_2^0$  et  $k_z$  et exprimons toutes les concentrations en fonction de celle de la forme neutre :

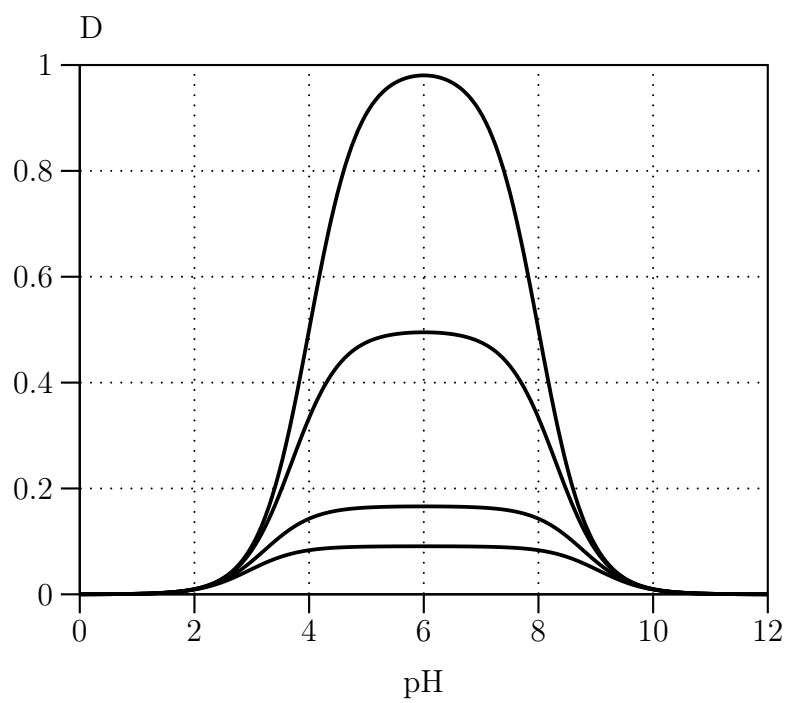
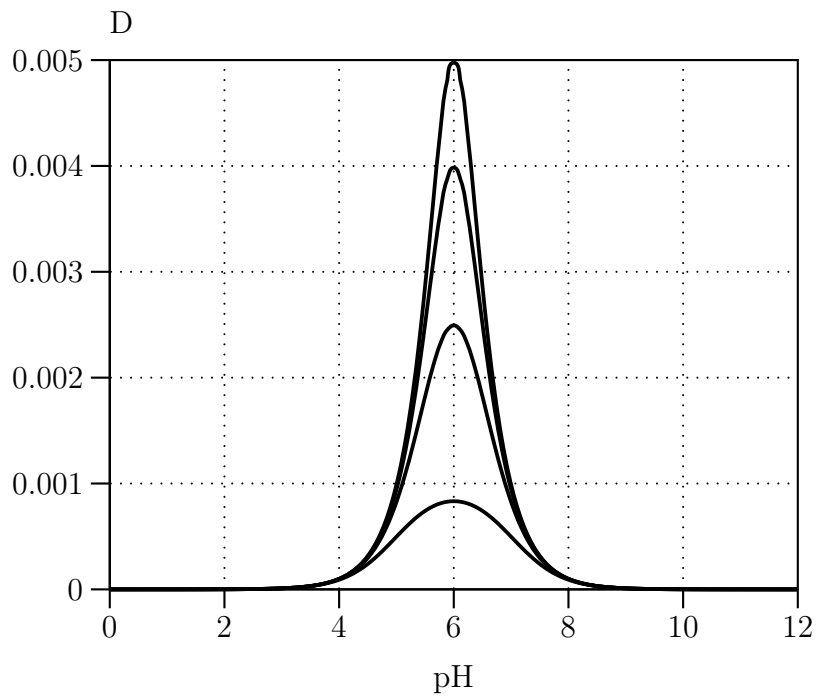
$$\begin{aligned} k_1^0 &= \frac{[X^-][H^+]}{[HX^0]} &\Rightarrow & [X^-] = \frac{k_1^0}{[H^+]}[HX^0] \\ k_2^0 &= \frac{[HX^0][H^+]}{[H_2X^+]} &\Rightarrow & [H_2X^+] = \frac{[H^+]}{k_2^0}[HX^0] \\ k_z &= \frac{[HX^\pm]}{[HX^0]} &\Rightarrow & [HX^\pm] = k_z[HX^0] \end{aligned}$$

Si seule la forme neutre passe dans le solvant :

$$\begin{aligned} D &= \frac{[HX^0]'}{[HX^0] + [X^-] + [H_2X^+] + [HX^\pm]} \\ D &= \frac{P}{1 + \frac{k_1^0}{[H^+]} + \frac{[H^+]}{k_2^0} + k_z} = \frac{P}{1 + 10^{pH-pk_1^0} + 10^{pk_2^0-pH} + k_z} \end{aligned}$$

Les figures suivantes montrent deux exemples :

1.  $pk_1^0 = 4$ ,  $pk_2^0 = 8$ ,  $P = 1$ . De haut en bas :  $k_z = 0, 50, 200, 1000$
2.  $pk_1^0 = 8$ ,  $pk_2^0 = 4$ ,  $P = 1$ . De haut en bas :  $k_z = 0, 1, 5, 10$



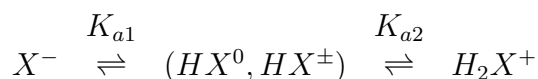


D'après ces représentations graphiques on constate que :

1. l'extraction est maximale au pH isoélectrique ( $pH_i = \frac{1}{2}(pk_1^0 + pk_2^0)$ );
2. l'extraction est d'autant plus importante que les fonctions acide et basique sont plus faibles ( $pk_1^0 \nearrow$  et  $pk_2^0 \searrow$ );
3. l'extraction est d'autant plus importante qu'il y a peu de zwitterion ( $k_z \searrow$ ).

### 3.4.3 Détermination expérimentale des constantes

La potentiométrie ne distingue pas la molécule neutre et le zwitterion :



Les constantes d'acidité déterminées par potentiométrie sont donc telles que :

$$K_{a1} = \frac{[X^-][H^+]}{[HX^0] + [HX^\pm]} = \frac{\frac{k_1^0}{[H^+]}[HX^0][H^+]}{[HX^0](1 + k_z)} = \frac{k_1^0}{1 + k_z}$$

$$K_{a2} = \frac{([HX^0] + [HX^\pm])[H^+]}{[H_2X^+]} = \frac{[HX^0](1 + k_z)[H^+]}{\frac{[H^+]}{k_2^0}[HX^0]} = k_2^0(1 + k_z)$$

$$pK_{a1} = pk_1^0 + \log(1 + k_z) > pk_1^0$$

$$pK_{a2} = pk_2^0 - \log(1 + k_z) < pk_2^0$$

Les pK apparents sont donc différents des pk réels, ceci d'autant plus que la formation du zwitterion est importante. Pour accéder aux pk réels il faut déterminer  $k_z$ , ce qui peut parfois se faire par spectrophotométrie si la forme neutre et le zwitterion ont des spectres d'absorption différents.

## 4 Calcul du coefficient de partage

### 4.1 Equation d'Abraham

#### 4.1.1 Introduction

L'équation d'Abraham permet d'exprimer le  $\log P$  à partir d'un ensemble de paramètres caractéristiques du soluté :

- Volume moléculaire (favorise la lipophilie)
- Acidité et basicité par liaison hydrogène (favorisent l'hydrophilie)
- Polarité et polarisabilité (favorisent l'hydrophilie)

#### 4.1.2 Volume moléculaire

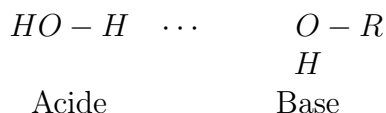
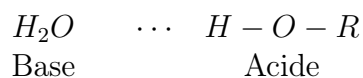
L'augmentation de volume du soluté favorise le passage dans la phase organique, donc la lipophilie. En effet :

- les molécules d'eau sont fortement liées par liaisons hydrogène ; l'introduction du soluté entraîne la destruction d'un nombre de liaisons H d'autant plus important que le soluté est volumineux ; ce phénomène requiert de l'énergie, il est donc défavorisé.
- les molécules du solvant organique sont beaucoup moins liées : l'introduction du soluté y est donc plus facile.

#### 4.1.3 Liaisons hydrogène

La liaison hydrogène peut être considérée comme une sorte de réaction acide-base :

**Exemple :** Alcool ( $R - OH$ ) en solution dans l'eau :



On définit donc :

- l'acidité par liaison hydrogène = Hydrogen Bond Acidity = HBA
- la basicité par liaison hydrogène = Hydrogen Bond Basicity = HBB

Le soluté sera donc d'autant plus hydrophile qu'il aura de fortes valeurs de HBA ou HBB

#### 4.1.4 Polarité / Polarisabilité

Ces propriétés interviennent dans la formation des liaisons de Van der Waals entre le solvant et le soluté. Ces liaisons sont favorisées dans l'eau, qui est plus polaire. Le soluté sera donc d'autant plus hydrophile qu'il sera plus polaire et/ou plus polarisable.

#### 4.1.5 Synthèse : Equation d'Abraham

$$\log P = v \cdot V + s \cdot S + a \cdot A + b \cdot B + e \cdot E + c$$

- Les lettres majuscules désignent les propriétés du soluté :
  - $V$  : volume moléculaire (ml/mol/100)
  - $S$  : polarité/polarisabilité
  - $A$  : acidité par liaison hydrogène
  - $B$  : basicité par liaison hydrogène
  - $E$  : excès de réfraction molaire (ml/mol/10) (dépend de  $V$  et  $S$ )
- Les lettres minuscules désignent les propriétés du solvant *par rapport à l'eau* :
  - $v$  : intensité des liaisons intermoléculaires ( $v$  varie en sens inverse)
  - $s$  : polarité/polarisabilité
  - $a$  : basicité par liaison hydrogène
  - $b$  : acidité par liaison hydrogène
  - $e$  : influence combinée de  $v$  et  $s$

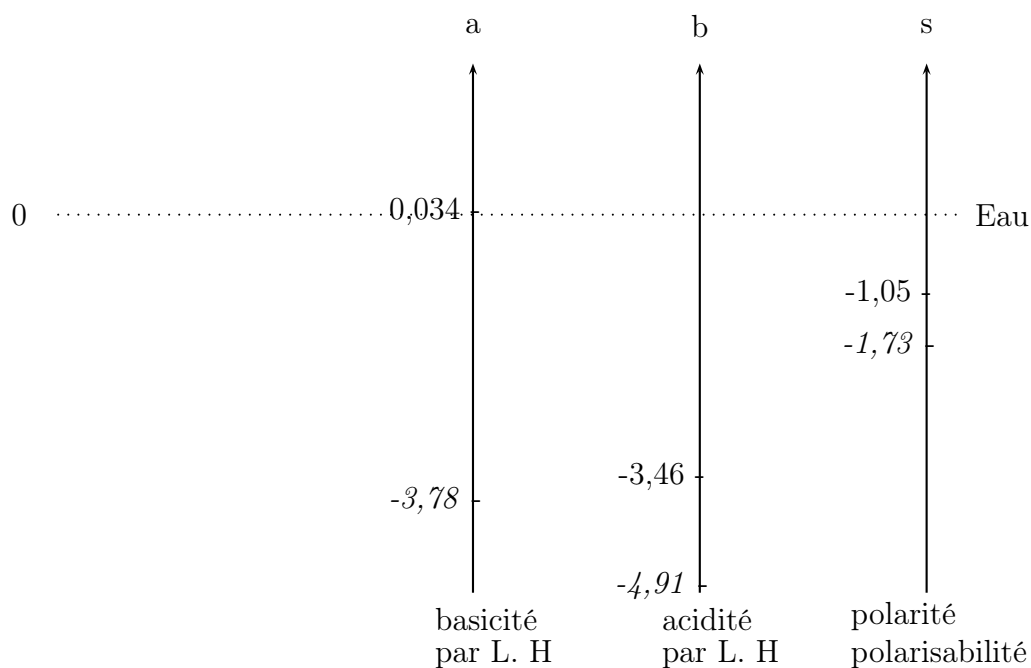
#### 4.1.6 Exemples

- Système octanol/eau :
$$\log P = 3,81 \cdot V - 1,05 \cdot S + 0,034 \cdot A - 3,46 \cdot B + 0,56 \cdot E + 0,09$$
  - le volume moléculaire ( $V$ ) est le principal facteur favorisant la lipophilie;
  - la basicité par liaison hydrogène ( $B$ ) et (à un moindre degré) la polarité/polarisabilité ( $S$ ) sont les deux principaux facteurs favorisant l'hydrophilie.

- Système cyclohexane/eau :
$$\log P = 4,65 \cdot V - 1,73 \cdot S - 3,78 \cdot A - 4,91 \cdot B + 0,82 \cdot E + 0,13$$

On retrouve l'influence des paramètres  $V$ ,  $B$  et  $S$ , qui est plus importante qu'avec l'octanol, et l'influence supplémentaire de l'acidité par liaison hydrogène ( $A$ ) qui favorise l'hydrophilie.

Les 2 solvants peuvent être classés sur des échelles où l'eau possède toujours la valeur 0 (les valeurs du cyclohexane sont en italique) :



#### 4.1.7 Autres applications

L'équation d'Abraham s'applique à de nombreux phénomènes où intervient le partage d'un soluté entre deux milieux de propriétés différentes.

**Exemples :**

- **Chromatographie**

$$\log k' = v \cdot V + a \cdot A + b \cdot B + e \cdot E + s \cdot S + c$$

où  $k'$  désigne le facteur de capacité.

Les coefficients  $v, a, b, e, s$  dépendent de la nature des phases.

- **Interactions biologiques**

Exemple : Liaison enzyme-substrat

$$\log(1/K_d) = v \cdot V + a \cdot A + b \cdot B + e \cdot E + s \cdot S + c$$

où  $K_d$  désigne la constante de dissociation du complexe enzyme-substrat.

## 4.2 Méthode de Hansch et Leo

### 4.2.1 Paramètre $\pi$ de Hansch

Le paramètre  $\pi$  de Hansch est défini pour les substituants du benzène :

$$\pi(X) = \log P(C_6H_5 - X) - \log P(C_6H_6)$$

Le tableau suivant donne les valeurs du paramètre  $\pi$  pour quelques substituants (ainsi que les paramètres  $\sigma$  et  $\rho$  que nous étudierons plus loin).

Substituant	$\pi$	$\sigma$	$\rho$
F	0,14	0,28	0
Cl	0,71	0,28	0
Br	0,86	0,28	0
I	1,12	0,28	0
NO <sub>2</sub>	-0,28	0,60	0
OH	-0,67	0	1,06
SH	0,39	0	0,50
NH <sub>2</sub>	-1,23	0	1,08
CHO	-0,65	0,58	0,44
COOH	-0,32	0,32	0,35
CONH <sub>2</sub>	-1,49	0,32	0,72
OCH <sub>3</sub>	-0,02	0,17	0,50
OCOCH <sub>3</sub>	-0,64	0,17	0,50

On constate que :

- Les substituants hydrocarbonés ou halogènes sont lipophiles ( $\pi > 0$ ) ;
- Les substituants contenant des atomes électro-négatifs tels que O ou N sont le plus souvent hydrophiles ( $\pi < 0$ ).

### 4.2.2 Application au calcul de $\log P$

Pour un dérivé substitué du benzène on peut calculer  $\log P$  par :

$$\log P = \log P(C_6H_6) + \Sigma\pi$$

**Exemple :** Mésitylène (Triméthyl-1,3,5 benzène) :

$$\log P = \log P(C_6H_6) + 3 \cdot \pi(CH_3) = 2,13 + 3 \times 0,56 = 3,81$$

Cette formule n'est valable que lorsqu'il n'y a pas d'interaction électronique ou stérique entre les substituants. Dans le cas contraire, Leo a mis au point un système permettant de calculer des termes correctifs.

### 4.2.3 Effet électronique

Considérons le 4-nitrophénol  $O_2N - C_6H_4 - OH$  ( $\log P$  exp. = 1,91)

Le calcul par la formule de Hansch donne :

$$\log P = \log P(C_6H_6) + \pi(OH) + \pi(NO_2) = 2,13 + (-0,67) + (-0,28) = 1,18$$

Le composé est plus lipophile que prévu. C'est dû à l'effet attracteur de  $NO_2$  qui diminue la basicité par liaison hydrogène (HBB) de  $OH$ .

On dit que le groupement  $NO_2$  agit comme **inducteur** (= attracteur) et que le groupement  $OH$  agit comme **répondeur**.

Leo a défini deux paramètres  $\sigma$  et  $\rho$  qui caractérisent respectivement la force de l'inducteur et la sensibilité du répondeur, de telle sorte que l'augmentation de  $\log P$  est donnée par :  $\Delta \log P = \rho\sigma$

Dans le cas du 4-nitrophénol, on a donc :

$$\begin{aligned}\log P &= \log P(C_6H_6) + \pi(OH) + \pi(NO_2) + \rho(OH) \cdot \sigma(NO_2) \\ &= 2,13 + (-0,67) + (-0,28) + 1,06 \times 0,60 \\ &= 1,82\end{aligned}$$

#### Cas particuliers :

1. Si plusieurs inducteurs agissent sur le même répondeur, la somme des termes  $\rho\sigma$  est multipliée par un coefficient  $c$  fonction du nombre d'inducteurs.

#### Exemple : Dinitro-3,5 phénol

On a deux inducteurs ( $NO_2$ ) agissant sur un même répondeur ( $OH$ ). dans ce cas le coefficient  $c$  vaut 0,75, d'où :

$$\begin{aligned}\log P &= \log P(C_6H_6) + \pi(OH) + 2 \cdot \pi(NO_2) + c \cdot 2 \cdot \rho(OH) \cdot \sigma(NO_2) \\ &= 2,13 + (-0,67) + 2 \times (-0,28) + 0,75 \times 2 \times 1,06 \times 0,60 \\ &= 1,85\end{aligned}$$

2. Un substituant peut être à la fois inducteur et répondeur. Il faut alors additionner les termes  $\rho\sigma$  correspondant à toutes les interactions.

#### Exemple : Acide méthoxy-4 benzoïque

$$\begin{aligned}\log P &= \log P(C_6H_6) + \pi(COOH) + \pi(OCH_3) \\ &\quad + \rho(COOH) \cdot \sigma(OCH_3) + \rho(OCH_3) \cdot \sigma(COOH) \\ &= 2,13 + (-0,32) + (-0,02) + 0,35 \times 0,17 + 0,50 \times 0,32 \\ &= 2,01 \\ \log P \text{ exp.} &= \mathbf{1,96}\end{aligned}$$

#### 4.2.4 Effet stérique

Lorsqu'un substituant « basique » est lié à un cycle benzénique, la conjugaison tend à diminuer la basicité, d'où une augmentation de la lipophilie par rapport au composé aliphatique.

Si l'on place un substituant volumineux en *ortho* du substituant basique, ce dernier a plus de mal à se placer dans le plan du cycle. Il s'en suit une diminution de la conjugaison d'où une augmentation de la basicité et donc de l'hydrophilie.

La variation de  $\log P$  est telle que  $\Delta \log P = -0,29F_o$  où  $F_o$  est un nombre entier fonction des deux substituants.

**Exemple :** Acide bromo-2 benzoïque

$$\begin{aligned}\log P &= \log P(C_6H_6) + \pi(COOH) + \pi(Br) \\ &\quad + \rho(COOH) \cdot \sigma(Br) - 0,29 \cdot F_o(COOH, Br) \\ &= 2,13 + (-0,32) + 0,86 + 0,35 \times 0,28 - 0,29 \times 2 \\ &= 2,19 \\ \log P \text{ exp.} &= \mathbf{2,20}\end{aligned}$$

#### 4.2.5 Liaison hydrogène intramoléculaire

Cette liaison se fait le plus souvent entre un groupement « basique » de type  $C=O$  et un groupement « acide » de type  $OH$  ou  $NH$ , placés en *ortho*. C'est une sorte de neutralisation interne qui tend à diminuer la basicité du carbonyle et donc à augmenter la lipophilie.

La variation de  $\log P$  est considérée comme constante et égale à 0,63.

**Exemple :** Acide hydroxy-2 benzoïque (salicylique)

$$\begin{aligned}\log P &= \log P(C_6H_6) + \pi(COOH) + \pi(OH) \\ &\quad + \rho(OH) \cdot \sigma(COOH) + 0,63 \\ &= 2,13 + (-0,32) + (-0,67) + 1,06 \times 0,32 + 0,63 \\ &= 2,11 \\ \log P \text{ exp.} &= \mathbf{2,24}\end{aligned}$$

#### 4.2.6 Conclusion : formule de Hansch-Leo

$$\log P = \log P(C_6H_6) + \Sigma\pi + c\Sigma\rho\sigma - 0,29F_o + 0,63F_{HB}$$

$F_{HB} = 1$  s'il y a une liaison hydrogène intramoléculaire, 0 sinon ( $F_o = 0$  si  $F_{HB} = 1$ ). La constante  $c$  n'intervient que lorsque plusieurs inducteurs agissent sur le même répondeur.

## 4.3 Méthode de Rekker

### 4.3.1 Principe

La méthode de Rekker permet de calculer le coefficient de partage octanol/eau. Elle consiste à décomposer la molécule en fragments à chacun desquels on attribue une lipophilie  $f$  appelée *constante fragmentale hydrophobe*.

**Exemple :** Acétone  $(CH_3)_2C = O$

$$\log P = 2f(CH_3) + f(CO) = 2 \times 0,724 + (-1,633) = -0,19$$

$$\log P \text{ exp.} = -\mathbf{0,24}$$

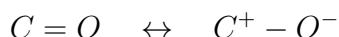
Le tableau de la page suivante donne les valeurs des constantes hydrophobes pour les principaux fragments. La constante est notée  $f_{al}$  lorsque le fragment est lié à une chaîne aliphatique, et  $f_{ar}$  lorsqu'il est lié à **un** cycle aromatique (pour les fragments divalents, le cycle aromatique est supposé à gauche).

On peut encore décomposer un fragment en ses atomes constitutifs, à condition qu'il n'y ait pas de résonance interne.

On peut ainsi décomposer  $CH_3$  :

$$f(C) + 3f(H) = 0,110 + 3 \times 0,204 = 0,722 \approx f(CH_3)$$

En revanche on ne peut pas décomposer  $C = O$  à cause de la résonance interne :



$$f(C) + f(O) = 0,110 - 1,545 = -1,435 > f(CO)$$

La polarisation du groupement  $C = O$  tend à augmenter son hydrophilie.



Fragment	$f_{al}$	$f_{ar}$
H	0,204	
C	0,110	
CH	0,315	
CH <sub>2</sub>	0,519	
CH <sub>3</sub>	0,724	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		1,902
N	-2,074	-0,979
O	-1,545	-0,450
S	-0,558	0,099
F	-0,213	0,444
Cl	0,057	0,933
Br	0,258	1,134
I	0,570	1,446
NO <sub>2</sub>	-0,915	-0,039
OH	-1,448	-0,353
SH	-0,046	0,611
NH <sub>2</sub>	-1,340	-0,902
CO	-1,633	-0,976
CH=O	-0,990	-0,333
CO-O	-1,200	-0,543
O-CO		-0,981
COOH	-0,942	-0,066
CONH <sub>2</sub>	-2,011	-1,135
OCONH <sub>2</sub>	-1,405	-0,967
OCH <sub>3</sub>	-0,821	0,274

### 4.3.2 Traitement des interactions

Tous les termes correctifs sont considérés comme des multiples entiers d'une constante  $C_M$  appelée « constante magique ».

La formule générale est donc :

$$\log P = \Sigma f + k \cdot C_M$$

avec  $k$  entier et  $C_M = 0,219$  (L'entier  $k$  dépend du type d'interaction)

### 4.3.3 Hydrocarbures aliphatiques non conjugués

- Alcanes :  $+2C_M$  pour la molécule entière  
(sauf méthane et cyclopropane :  $+1C_M$ )
- = Alcènes : pas de correction
- ≡ Alcyne :  $-1C_M$  par triple liaison

La diminution de lipophilie est due à la plus grande polarisabilité des électrons  $\pi$  par rapport aux électrons  $\sigma$

#### Exemples

1. Cyclohexane

$$\begin{aligned}\log P &= 6f(CH_2) + 2C_M \\ &= 6 \times 0,519 + 2 \times 0,219 \\ &= 3,55 \\ \log P \text{ exp.} &= \mathbf{3,44}\end{aligned}$$

2. Pentadiène-1,4  $CH_2 = CH - CH_2 - CH = CH_2$

$$\begin{aligned}\log P &= 3f(CH_2) + 2f(CH) \\ &= 3 \times 0,519 + 2 \times 0,315 \\ &= 2,19 \\ \log P \text{ exp.} &= \mathbf{2,47}\end{aligned}$$

3. Butyne-1  $CH_3 - CH_2 - C \equiv CH$

$$\begin{aligned}\log P &= f(CH_3) + f(CH_2) + f(C) + f(CH) - C_M \\ &= 0,724 + 0,519 + 0,110 + 0,315 - 0,219 \\ &= 1,45 \\ \log P \text{ exp.} &= \mathbf{1,46}\end{aligned}$$

### 4.3.4 Cycles aromatiques

- Si l'on calcule à partir de  $f(C)$  et  $f(H)$ , il faut ajouter  $1 C_M$  par cycle.
- Si l'on utilise les constantes  $f_{ar}$ , on n'ajoute pas de  $C_M$

**Exemple :** Benzène

$$\log P = 6f(C) + 6f(H) + C_M = 6 \times 0,110 + 6 \times 0,204 + 0,219 = 2,10$$

$$\log P = f_{ar}(C_6H_5) + f(H) = 1,902 + 0,204 = 2,11$$

- Lorsque plusieurs cycles sont accolés, on ajoute  $1 C_M$  par paire de sommets communs, ainsi que pour chaque liaison simple unissant deux cycles.

## Exemples

### 1. Naphtalène

$$\begin{aligned}\log P &= 10f(C) + 8f(H) + 2C_M(\text{cycles}) + C_M(\text{sommets communs}) \\ &= 10 \times 0,110 + 8 \times 0,204 + 3 \times 0,219 \\ &= 3,389 \\ \log P \text{ exp.} &= \mathbf{3,30}\end{aligned}$$

### 2. Biphényle $C_6H_5 - C_6H_5$

$$\begin{aligned}\log P &= 2f_{ar}(C_6H_5) + C_M \\ &= 2 \times 1,902 + 0,219 \\ &= 4,02 \\ \log P \text{ exp.} &= \mathbf{4,01}\end{aligned}$$

## 4.3.5 Fragment « basique » lié à un cycle aromatique

On désigne par :

- $f_{ar}$  la constante hydrophobe du fragment lié au cycle aromatique
- $f_{al}$  la constante hydrophobe du fragment lié à une chaîne aliphatique

On constate que :

- $f_{ar} > f_{al}$  (la conjugaison diminue la basicité, donc augmente la lipophilie)
- $f_{ar} - f_{al} = k \cdot C_M$  (mais  $k$  varie selon le fragment)

Il est donc conseillé d'utiliser directement les constantes  $f_{ar}$

**Exemple :** Phénol

$$\begin{aligned}\log P &= f_{ar}(C_6H_5) + f_{ar}(OH) \\ &= 1,902 + (-0,353) \\ &= 1,55 \\ \log P \text{ exp.} &= \mathbf{1,47}\end{aligned}$$

Lorsque le fragment « basique » est lié à deux cycles, on ajoute 1  $C_M$  supplémentaire :

**Exemple :** Benzophénone  $C_6H_5 - CO - C_6H_5$

$$\begin{aligned}\log P &= 2f_{ar}(C_6H_5) + f_{ar}(CO) + C_M \\ &= 2 \times 1,902 - 0,976 + 0,219 \\ &= 3,05 \\ \log P \text{ exp.} &= \mathbf{3,18}\end{aligned}$$

### 4.3.6 Liaisons conjuguées

On ajoute 1  $C_M$  par *paire* de liaisons (doubles ou triples) conjuguées.

#### Exemples

1. Butadiène  $H_2C = CH - CH = CH_2$

$$\begin{aligned}\log P &= 2f(CH_2) + 2f(CH) + C_M \\ &= 2 \times 0,519 + 2 \times 0,315 + 0,219 \\ &= 1,89 \\ \log P \text{ exp.} &= \mathbf{1,99}\end{aligned}$$

2. Styrène  $C_6H_5 - CH = CH_2$

$$\begin{aligned}\log P &= f_{ar}(C_6H_5) + f(CH) + f(CH_2) + C_M \\ &= 1,902 + 0,315 + 0,519 + 0,219 \\ &= 2,96 \\ \log P \text{ exp.} &= \mathbf{2,95}\end{aligned}$$

3. Acide cinnamique  $C_6H_5 - CH = CH - COOH$

$$\begin{aligned}\log P &= f_{ar}(C_6H_5) + 2f(CH) + f_{al}(COOH) + 2C_M \\ &= 1,902 + 2 \times 0,315 - 0,942 + 2 \times 0,219 \\ &= 2,03 \\ \log P \text{ exp.} &= \mathbf{2,08}\end{aligned}$$

### 4.3.7 Effets électroniques entre fragments polaires

Ces effets se manifestent dans des composés du type  $X - (CH_2)_n - Y$ , où  $X$  et  $Y$  sont des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs. La correction dépend de la proximité des deux groupements, c'est-à-dire de la valeur de  $n$  :

- pour  $n = 1$ , on ajoute 4  $C_M$
- pour  $n = 2$ , on ajoute 2  $C_M$
- pour  $n > 2$ , pas de correction

#### Exemples

1. Dichlorométhane  $Cl - CH_2 - Cl$

$$\begin{aligned}\log P &= f(CH_2) + 2f_{al}(Cl) + 4C_M \\ &= 0,519 + 2 \times 0,057 + 4 \times 0,219 \\ &= 1,51 \\ \log P \text{ exp.} &= \mathbf{1,25}\end{aligned}$$

2. Ethylene-glycol  $HO - (CH_2)_2 - OH$

$$\begin{aligned} \log P &= 2f(CH_2) + 2f_{al}(OH) + 2C_M \\ &= 2 \times 0,519 - 2 \times 1,448 + 2 \times 0,219 \\ &= -1,42 \\ \log P \text{ exp.} &= \mathbf{-1,36} \end{aligned}$$

#### 4.3.8 Branchement sur un carbone porteur d'un fragment polaire

Lorsqu'un substituant aliphatique  $R$  se trouve placé sur un carbone déjà porteur d'un groupement polaire  $X$ , l'effet inductif augmente la basicité de ce dernier, d'où une diminution de la lipophilie.

La correction est de :

- $-1C_M$  pour une substitution ( $-CH(R)X$ )
- $-2C_M$  pour deux substitutions ( $-C(R)_2X$ )

#### Exemples

1. Butanol-1  $CH_3 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - OH$

$$\begin{aligned} \log P &= f(CH_3) + 3f(CH_2) + f_{al}(OH) \\ &= 0,724 + 3 \times 0,519 - 1,448 \\ &= 0,83 \\ \log P \text{ exp.} &= \mathbf{0,88} \end{aligned}$$

2. Méthyl-1 propanol-1  $CH_3 - CH_2 - CH(CH_3) - OH$

$$\begin{aligned} \log P &= 2f(CH_3) + f(CH_2) + f(CH) + f_{al}(OH) - C_M \\ &= 2 \times 0,724 + 0,519 + 0,315 - 1,448 - 0,219 \\ &= 0,62 \\ \log P \text{ exp.} &= \mathbf{0,61} \end{aligned}$$

3. Méthyl-2 propanol-2  $CH_3 - C(CH_3)_2 - OH$

$$\begin{aligned} \log P &= 3f(CH_3) + f(C) + f_{al}(OH) - 2C_M \\ &= 3 \times 0,724 + 0,110 - 1,448 - 2 \times 0,219 \\ &= 0,40 \\ \log P \text{ exp.} &= \mathbf{0,35} \end{aligned}$$

#### 4.3.9 Liaison hydrogène intramoléculaire

Le terme correctif est égal à  $+3C_M$ , soit 0,657 (en accord avec la valeur de 0,63 dans la méthode de Leo).

#### 4.3.10 Hydrogène lié à un fragment électronégatif

On ajoute 1  $C_M$

**Exemple :** Acide méthanoïque (= formique)  $H - COOH$

$$\begin{aligned}\log P &= f(H) + f_{al}(COOH) + C_M \\ &= 0,204 - 0,942 + 0,219 \\ &= -0,52 \\ \log P \text{ exp.} &= -\mathbf{0,54}\end{aligned}$$

### 4.4 Lipophilies atomiques

La méthode des lipophilies atomiques a été développée par plusieurs auteurs tels que Broto et Moreau, Ghose et Crippen etc.

Elle consiste à attribuer une constante hydrophobe à chaque atome. Ceci oblige à considérer plusieurs types pour chaque atome (ex. C sp, sp<sup>2</sup>, sp<sup>3</sup>,...), chaque type ayant une constante différente.

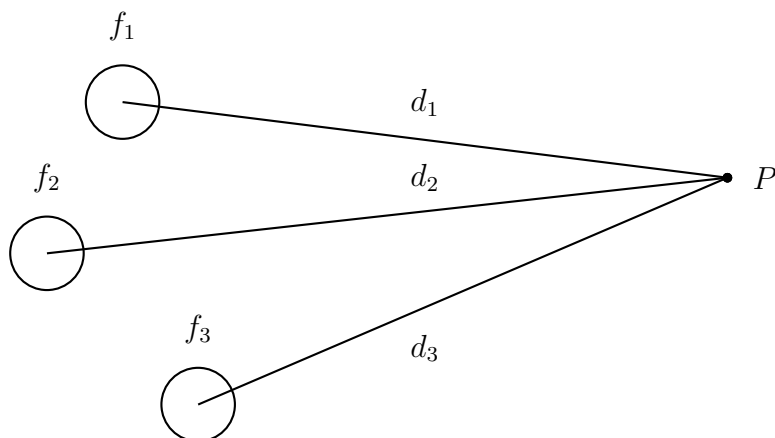
Le log P s'obtient alors par simple addition des constantes, sans terme correctif ( $\log P = \Sigma f$ ). L'estimation est généralement peu précise puisqu'on néglige les interactions à longue portée.

L'intérêt de la méthode réside surtout dans la facilité d'informatisation (programmes CHIME, VEGA...) et dans la possibilité de calculer le potentiel de lipophilie.

### 4.5 Potentiel de lipophilie moléculaire (PLM)

Les lipophilies atomiques permettent de calculer le potentiel de lipophilie. Cette technique, introduite par Audry *et al*, consiste à considérer la lipophilie atomique comme une sorte de « charge » dont l'influence se manifeste en tout point de l'espace, d'où la possibilité de définir un potentiel de lipophilie, sur le modèle du potentiel électrique.

Par exemple, si nous considérons 3 atomes affectés des constantes hydrophobes  $f_1, f_2, f_3$ , nous pouvons calculer le potentiel de lipophilie en tout point P distant de  $d_1, d_2, d_3$  de ces 3 atomes.



Les différentes versions de la méthode se distinguent par la façon dont elles expriment la variation du potentiel avec la distance. Par exemple, dans la méthode de Gaillard *et al*, qui est la méthode de référence utilisée par le logiciel CHIME, le potentiel de lipophilie moléculaire en tout point de l'espace est donné par :

$$PLM = \sum_{i=1}^N f_i \exp\left(-\frac{d_i}{2}\right)$$

où  $N$  désigne le nombre d'atomes dans la molécule,  $f_i$  la constante fragmentale hydrophobe de l'atome  $i$  et  $d_i$  la distance entre cet atome et le point considéré.

Le PLM est habituellement calculé sur une surface définie par le rayon de Van der Waals des atomes.