



Basicité des Amines et de Nicotines : Liaison Hydrogène et Protonation.

Jerome Graton

► To cite this version:

Jerome Graton. Basicité des Amines et de Nicotines : Liaison Hydrogène et Protonation.. Autre. Université de Nantes, 2001. Français. NNT : . tel-00090950

HAL Id: tel-00090950

<https://theses.hal.science/tel-00090950>

Submitted on 4 Sep 2006

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2001

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Basicité des Amines et de Nicotines :
Liaison Hydrogène et Protonation.

THÈSE DE DOCTORAT

ÉCOLE DOCTORALE DE CHIMIE - BIOLOGIE

DISCIPLINE : CHIMIE

Présentée et soutenue publiquement par

Jérôme GRATON

le 27 Avril 2001, devant le jury ci-dessous

Président : M. LEBRETON Jacques, *Professeur*, Université de Nantes

Rapporteurs : M. GAL Jean-François, *Professeur*, Université de Nice
M. PLATTS James A., *Lecturer*, Université de Cardiff

Examineurs : M. BERTHELOT Michel, *Professeur*, Université de Nantes
M. LAURENCE Christian, *Professeur*, Université de Nantes

Directeurs de thèse : M. Michel BERTHELOT et M. Christian LAURENCE

SOMMAIRE

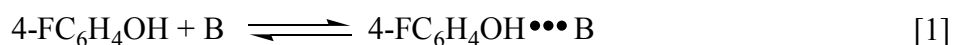
INTRODUCTION	1
PARTIE I Basicité de Liaison Hydrogène d'Amines Primaires, Secondaires et Tertiaires.	9
Chapitre I - Résultats.	11
1 - Stœchiométrie.	11
2 - Donneur de liaison H.	12
3 - Accepteurs de liaison H (bases).	12
4 - Température.	13
5 - Solvant.	13
6 - Constantes d'équilibre.	14
7 - Enthalpies.	15
8 - Entropies.	16
9 - Déplacement de fréquence $\Delta\nu(\text{OH})$.	16
10 - Résultats.	18
11 - Précision des grandeurs thermodynamiques.	18
12 - Amines avec plusieurs sites accepteurs de liaison H (polyfonctionnelles).	26
13 - Comparaison avec les données de la littérature.	30
Chapitre II - Choix de l'échelle de basicité de liaison H des amines.	35
1 - Échelle spectroscopique $\Delta\nu(\text{OH})$ de basicité de liaison H : relations avec ΔG et ΔH .	35
2 - Échelles thermodynamiques de basicité de liaison H : relation entre ΔG et ΔH .	41
3 - Conclusions.	50
Chapitre III - Relations structure - basicité de liaison H.	57
1 - Structure des amines.	59
2 - Relations avec les paramètres empiriques de substituant.	67
3 - Relations avec des descripteurs théoriques.	73
Chapitre IV - Relation basicité de liaison H - lipophilie.	95
Chapitre V - Différences entre échelle pK_{HB} de basicité de liaison H et échelles pK_{a} et GB de basicité protonique.	109

PARTIE 2	Liaison H et Protonation de la Nicotine et de la Nornicotine.	123
	Chapitre I - Activité biologique et structure.	125
	1 - Activité biologique.	125
	2 - Structure.	131
	Chapitre II - Liaisons H de la nicotine et de la nornicotine.	141
	1 - Mise en évidence expérimentale de deux sites accepteurs de liaison H.	142
	2 - Méthode des constantes de Hammett.	147
	3 - Méthode des potentiels électrostatiques.	151
	4 - Complexes avec l'eau.	153
	5 - Comparaison et interprétation des résultats.	155
	6 - Conséquences sur la lipophilie et la reconnaissance moléculaire de la nicotine.	159
	7 - Perspectives	162
	Chapitre III - Protonation de la nicotine et de la nornicotine.	167
	1 - Résultats.	168
	2 - Comparaison des séries NH et NMe.	170
	3 - Série des pyrrolidines et de la nornicotine.	171
	4 - Série des pyrrolidines méthylées et de la nicotine.	174
	CONCLUSION	181
	ANNEXES	185
	Annexe I - Conditions expérimentales. Détermination des constantes d'équilibres et des enthalpies de complexation de liaison H par spectrométrie infrarouge.	187
	Annexe II - Précision des grandeurs thermodynamiques K , pK , ΔG , ΔH et ΔS .	197
	Annexe III - Valeurs pK_a et GB des bases azotées.	201
	Annexe IV - Modélisation moléculaire.	209
	Annexe V - Purification et séchage des solvants, acides et bases.	213

INTRODUCTION

La basicité de liaison hydrogène (liaison H), c'est-à-dire la basicité de molécules organiques vis-à-vis d'une classe particulière d'acides de Lewis, les donneurs de liaison H, est importante à mesurer pour deux raisons. Premièrement la liaison H joue un rôle primordial dans de nombreux phénomènes et propriétés physiques^(1,2), chimiques^(1,2) et biologiques⁽³⁾. Deuxièmement, alors que la basicité protonique de Brønsted est quantitativement bien définie par les échelles pK_a en phase aqueuse⁽⁴⁾ et GB ou PA en phase gazeuse^(5,6), la mesure de la basicité de Lewis reste à effectuer. Certains auteurs⁽⁷⁻⁹⁾ s'accordent à reconnaître qu'une description quantitative et générale de la basicité de Lewis doit reposer sur au moins deux paramètres, l'un de type électrostatique et l'autre de type covalent. Dans la mesure où la liaison H est une interaction principalement électrostatique⁽¹⁰⁾, la construction d'une échelle de basicité de liaison H contribue donc à mesurer la partie électrostatique des interactions entre acides et bases de Lewis.

Les premiers travaux (1969) sur la construction d'une échelle de basicité de liaison H remontent à Taft *et al.*⁽¹¹⁻¹³⁾. En choisissant comme donneur de liaison H le 4-fluorophénol (pFP) et comme conditions de solvant et de température CCl_4 et $25^\circ C$, ils ont défini une échelle pK_{HB} à partir des constantes de formation de liaison H entre le pFP et des bases de Lewis B (équations [1]-[3]). Cette échelle est cependant restreinte à une centaine de valeurs, à condition d'ajouter 62 valeurs secondaires aux 55



$$K = [\text{complexe}] / [\text{B}] [\text{pFP}] \quad [2]$$

$$pK_{HB} = \log_{10} K = -\Delta G^\circ / 2,3 RT \quad [3]$$

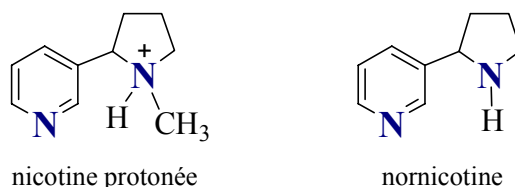
valeurs primaires^(11, 13). De même l'échelle similaire, mais relative au 4-nitrophénol, $\log K_\beta$ d'Abraham *et al.*⁽¹⁴⁾ se limite à 92 bases. Ces échelles ne peuvent donc espérer jouer un rôle équivalent à celui de l'échelle pK_a qui porte sur environ 7000 valeurs⁽⁴⁾.

C'est pourquoi, depuis 1988⁽¹⁵⁾, le laboratoire de Spectrochimie contribue à la construction de l'échelle pK_{HB} . La récente mise au point de Laurence et Berthelot⁽¹⁶⁾ sur cette échelle recense ainsi environ 1000 valeurs pK_{HB} pour des amidines, amidates, alcools, bases carbonylées, nitrées, sulfonylées et thiocarbonylées, nitriles, bases π , éthers et pyridines, ce qui donne au chimiste une base de données inégalée sur la liaison H. La thèse d'Ouvrard⁽¹⁷⁾ porte de plus sur les dérivés alkylés des éléments des groupes 15, 16 et 17. Notre travail a, entre autres, pour objectif la construction de l'échelle pK_{HB} des amines primaire, secondaire et tertiaire.

Dans une première partie, nous étudierons la basicité de liaison H des amines. Nos résultats portent non seulement sur les constantes d'équilibre mais aussi sur les enthalpies et les entropies de leur complexation par le 4-fluorophénol, et les déplacements de fréquence infrarouge $\Delta\nu(OH)$ par complexation. Après avoir présenté ces données dans un premier chapitre, nous chercherons à établir dans un second laquelle des échelles pK_{HB} (c'est-à-dire ΔG), ΔH ou $\Delta\nu(OH)$ constitue la mesure la plus appropriée du pouvoir accepteur de liaison H des amines. Le troisième chapitre sera consacré aux relations structure - basicité de liaison H aussi bien à l'aide des paramètres empiriques de substituants, électroniques et stériques, que de descripteurs théoriques de la liaison H, électrostatiques, énergétiques et géométriques. Un quatrième chapitre illustre une application de l'échelle pK_{HB} des amines, et d'autres bases azotées, à la prévision de leur lipophilie. Le dernier chapitre confirme que l'échelle pK_{HB} de liaison H des amines et de beaucoup d'autres bases azotées sp et sp^2 est considérablement différente des échelles pK_a et GB de basicité de Brönsted, ce qui constitue un plaidoyer

pour l'utilisation de l'échelle pK_{HB} , et non des échelles pK_a et GB , pour comprendre les interactions par liaison hydrogène des molécules organiques et bio-organiques.

Dans ce contexte, nous avons étudié dans la deuxième partie, l'aptitude de la nicotine et de la nornicotine à former des liaisons H, et à se protoner en phase gazeuse.



En effet la nicotine possède une riche activité biologique⁽¹⁸⁾ et il semblait jusqu'à présent admis que son pharmacophore⁽¹⁹⁾ était constitué d'un azote amino protoné et d'un azote pyridinique accepteur de liaison H. Le Questel⁽²⁰⁾, en collaboration avec Gal et Maria pour la protonation⁽²¹⁾, avait déjà abordé ces problèmes et conclu que le site de protonation de ces molécules en phase gazeuse était probablement l'azote amino. Zeegers-Huyskens avait affirmé⁽²²⁾ que les donneurs de liaison H se fixaient au contraire exclusivement sur l'azote pyridinique de la nicotine. Dans ce travail nous aboutissons à des conclusions nouvelles grâce à des molécules modèles synthétisées par Lebreton, de nouvelles mesures de protonation en phase gazeuse par Gal et Maria, de nouvelles mesures sur les équilibres de formation de liaison H par spectrométrie IRTF et des calculs théoriques.

Bibliographie

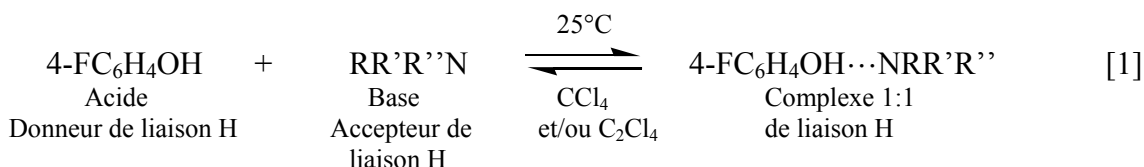
- (1) G. C. Pimentel, A. L. Mc Clellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco, (1960).
- (2) S. N. Vinogradov, R. H. Linnell, *Hydrogen Bonding*, M. Dekker, New York, (1974).
- (3) G. A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer – Verlag, Berlin, (1991).
- (4) D. D. Perrin, *Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution*, Butterworths, Londres, (1965), et supplément, (1971).
- (5) E. P. Hunter, S. G. Lias, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **27**, 413 (1998).
- (6) NIST WebBook, <http://webbook.nist.gov>.
- (7) R. S. Mulliken, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 811 (1952).
- (8) R. S. Drago, B. B. Wayland, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3571 (1965).
- (9) P. C. Maria, J. F. Gal, J. de Franceschi, E. Fargin, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 483 (1987).
- (10) D. Hadzi, *Theoretical Treatments of Hydrogen Bonding*, Wiley and Son, New-York, (1997).
- (11) D. Gurka, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 4794 (1969).
- (12) R. W. Taft, D. Gurka, L. Joris, P. von R. Schleyer, J. W. Rakshys, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 4801 (1969).
- (13) L. Joris, J. Mitsky, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 3438 (1972).
- (14) M. H. Abraham, P. P. Duce, D. V. Prior, D. G. Barratt, J. J. Morris, P. J. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 1355 (1989).
- (15) E. D. Raczynska, C. Laurence, P. Nicolet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 1491 (1988).
- (16) C. Laurence, M. Berthelot, *Perspectives in Drug Discovery and Design*, **18**, 39 (2000).
- (17) C. Ouvrard, *Thèse de Doctorat de l'Université de Nantes*, (2001).
- (18) M. W. Holladay, M. J. Dart, J. K. Lynch, *J. Med. Chem.*, **40**, 4169 (1997).
- (19) R. P. Sheridan, R. Nilakantan, J. S. Dixon, R. Venkataraghavan, *J. Med. Chem.*, **29**, 899 (1986).
- (20) J. Y. Le Questel, *Thèse de Doctorat de l'Université de Nantes* (1991).
- (21) M. Berthelot, M. Decouzon, J. F. Gal, C. Laurence, J. Y. Le Questel, P. C. Maria, J. Tortajada, *J. Org. Chem.*, **56**, 4490 (1991).
- (22) J. de Taeye, Th. Zeegers-Huyskens, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **96**, 1 (1987).

PARTIE 1

**Basicité de Liaison Hydrogène
d'Amines Primaires, Secondaires et
Tertiaires.**

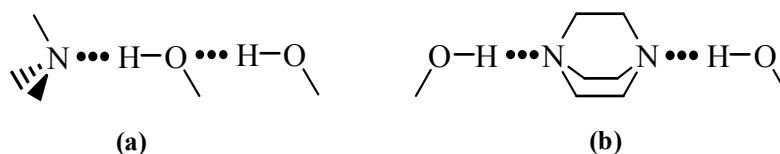
Chapitre I - Résultats.

Nous avons mesuré les paramètres thermodynamiques (constante d'équilibre K , énergie de Gibbs ΔG , enthalpie ΔH et entropie ΔS) de l'équilibre de complexation (équation [1]) de stœchiométrie 1:1 par liaison hydrogène du pFP avec une centaine d'amines, à 25°C en solution dans CCl_4 et/ou C_2Cl_4 .



1 - Stœchiométrie.

Les conditions de concentration sont choisies pour favoriser la formation de complexes 1:1 et éviter au maximum la formation de complexes de stœchiométrie $n : 1$, par exemple les complexes $2 : 1$ (a) ou (b). En général, la concentration de



pFP est de l'ordre de $4 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ et la concentration de base est ajustée pour permettre la complexation de 20 à 80% de phénol tout en gardant, si possible, un rapport [amine] / [pFP] très supérieur à l'unité.

2 - Donneur de liaison H.

Pour des raisons historiques⁽¹⁾ et techniques, nous avons sélectionné comme donneur de liaison H de référence le 4-fluorophénol. Ce dernier ne protone pas les amines dans les solvants utilisés, il donne des constantes d'équilibre de complexation encore mesurables avec les bases très faibles (1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisilazane : $K = 0,36 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$) et les bases plus fortes (quinuclidine : $K = 515 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$), et enfin possède une bande d'élongation $\nu(\text{OH})$ dans son spectre IR permettant de doser avec précision la quantité de phénol non complexé à l'équilibre. De ce fait nous avons choisi la spectrométrie IRTF pour étudier l'équilibre [1].

3 - Accepteurs de liaison H (bases).

Nous avons étudié un échantillonnage nombreux d'amines : l'ammoniac, 23 amines primaires, 35 amines secondaires et 40 amines tertiaires. Cet échantillonnage est suffisamment diversifié pour mesurer les différents effets électroniques et stériques qui influencent la basicité. Dans nos tableaux de résultats, nous avons ainsi regroupé les amines en différentes classes :

- les alkylamines, ne comportant que des carbones sp^3 dans leur squelette carboné
- les diamines
- les amines cycliques à 3, 4, 5, 6 ou 7 atomes (mono-, bi-, ou tricycliques)
- les amines substituées par des groupes électroattracteurs tels que PhCH_2 (benzyle), PhCH_2CH_2 (phénétyle), $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (allyle), $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ (propargyle), ClCH_2CH_2 , $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2$, $\text{N}\equiv\text{CCH}_2$, $\text{N}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2$, ou CF_3CH_2 .

4 - Température.

Les mesures de constantes d'équilibre pour l'échelle pK_{HB} sont faites à 25°C. Les variations de température utilisées pour obtenir l'enthalpie de complexation sont comprises dans un domaine de 60°C avec CCl_4 (de - 5 à 55°C) et de 75°C avec C_2Cl_4 (de - 5 à 70°C) qui possède une température d'ébullition supérieure.

5 - Solvant.

Le solvant de référence de l'échelle pK_{HB} est le tétrachlorure de carbone⁽¹⁾. Ce solvant est relativement "inerte" tout en ayant un assez bon pouvoir dissolvant (la seule amine que nous n'ayons pu dissoudre suffisamment dans CCl_4 fut l'aminoacétonitrile, $H_2NCH_2C\equiv N$). De plus, il est transparent au rayonnement IR dans la zone 4000-2000 cm^{-1} ce qui permet l'usage de cellules épaisses (de 1 à 4 cm) et donc de solutions diluées.

Cependant certaines amines semblent réagir (et/ou se complexer)^(2, 3) avec CCl_4 , par exemple la méthylamine, la pyrrolidine ou la N-méthylbenzylamine. Une évolution de telles solutions est notamment visible lors de la détermination de l'enthalpie de complexation par variation de température. Nous avons utilisé dans ce cas le tétrachloroéthylène car les amines y paraissent généralement plus stables. Pour déterminer si les résultats obtenus dans C_2Cl_4 pouvaient être mélangés avec ceux mesurés dans CCl_4 , nous avons déterminé la constante de l'équilibre [1] à la fois dans CCl_4 et C_2Cl_4 pour 12 amines primaires, 8 amines secondaires et 9 amines tertiaires. À cet échantillonnage, nous avons rajouté 3 pyridines pour combler certaines zones vides de valeurs. L'équation de corrélation [2] montre que l'écart-type de l'estimation (0,05)

$$\log K(\text{C}_2\text{Cl}_4) = 0,999 (\pm 0,013) \log K(\text{CCl}_4) + 0,05 (\pm 0,03) \quad [2]$$

$$n = 32, \quad r = 0,998, \quad s = 0,05, \quad F = 6083$$

est voisin de la reproductibilité expérimentale sur $\log K$ (de l'ordre de $\pm 0,04$). Ainsi les valeurs déterminées dans C_2Cl_4 , bien que systématiquement légèrement supérieures, peuvent-elles être mélangées à celles mesurées dans CCl_4 . Notons que, concernant l'enthalpie de complexation, cette équivalence n'est plus vérifiée pour les propargylamines ainsi que pour les polyamines, pipérazine, diazabicyclooctane et hexaméthylènetétramine.

Il faut se garder d'étendre cette conclusion à d'autres solvants, comme l'ont montré Taft *et al.*⁽⁴⁾ en comparant les constantes de complexation du pFP dans les solvants : cyclohexane, CCl_4 , chlorobenzène, *o*-dichlorobenzène, CH_2Cl_2 et 1,2-dichloroéthane. Cependant des résultats non publiés du laboratoire⁽⁵⁾ montrent que des relations linéaires d'enthalpie libre existent entre $\log K(\text{CCl}_4)^*$, $\log K(c\text{-C}_6\text{H}_{12})^*$ et $\log K(\text{CH}_2\text{Cl}_2)^*$ pour les amines (équations [3] et [4]).

$$\log K(c\text{-C}_6\text{H}_{12}) = 1,094 (\pm 0,037) \log K(\text{CCl}_4) + 0,01 (\pm 0,07) \quad [3]$$

$$n = 7, \quad r = 0,997, \quad s = 0,06, \quad F = 898$$

$$\log K(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 1,010 (\pm 0,036) \log K(\text{CCl}_4) - 0,29 (\pm 0,07) \quad [4]$$

$$n = 14, \quad r = 0,993, \quad s = 0,07, \quad F = 803$$

6 - Constantes d'équilibre.

Nous noterons K_c la constante de l'équilibre [1] relative aux concentrations exprimées en mol dm^{-3} . Si C_c , C_a , C_b sont respectivement les concentrations à l'équilibre du complexe, du 4-fluorophénol et de l'amine et si C_a^0 et C_b^0 sont les

* $\log K(\text{solvant})$ signifie : logarithme de la constante de complexation des amines par le pFP dans ce solvant.

concentrations initiales correspondantes, nous calculons K_c par l'équation [5]. La valeur pK_{HB} de l'échelle de basicité de liaison H se calcule historiquement⁽⁶⁾ selon

$$K_c = \frac{C_c}{C_a C_b} = \frac{(C_a^0 - C_a)}{C_a (C_b^0 - C_a^0 + C_a)} \quad [5]$$

l'équation [6] et nous étendrons cette définition aux valeurs mesurées dans C_2Cl_4 pour

$$pK_{HB} = \log_{10} K_c (CCl_4, 25^\circ C) \quad [6]$$

ne pas multiplier les notations. Pour les amines de ce travail l'échelle pK_{HB} s'étend sur 3,2 unités, de la quinuclidine ($pK_{HB} = 2,71$) à la 1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisilazane ($pK_{HB} = -0,45$).

Les constantes K_c relatives aux concentrations peuvent être transformées en constantes relatives aux fractions molaires, K_x , par l'équation [7] dans laquelle $\bar{n}_s$, le

$$K_x = K_c \cdot \bar{n}_s \quad [7]$$

nombre de moles de solvant par litre, égale 10,3 pour CCl_4 et 9,74 pour C_2Cl_4 . L'énergie de Gibbs relative aux concentrations en mol dm^{-3} , ΔG_c° , est alors reliée à l'énergie relative aux fractions molaires, ΔG_x° , par l'équation [8] :

$$\Delta G_x^\circ = -RT \ln K_x = \Delta G_c^\circ - RT \ln \bar{n}_s \quad [8]$$

À 298 K, le terme $RT \ln \bar{n}_s$ vaut 5781 J si le solvant est CCl_4 .

7 - Enthalpies.

Dans ce travail, les enthalpies de complexation de liaison H des amines par le pFP ont été obtenues à partir de la variation de la constante d'équilibre avec la température, c'est-à-dire à partir de la relation de van't Hoff.

Pour les comparer aux enthalpies calorimétriques, nous avons calculé les enthalpies relatives aux fractions molaires, ΔH_x° (équation [9]), qui sont reliées aux

$$\Delta H_x^\circ = RT^2 [d(\ln K_x) / dT] \quad [9]$$

enthalpies ΔH_c° relatives aux concentrations par l'équation [10] où α est le coefficient de

$$\Delta H_x^\circ = \Delta H_c^\circ - \alpha RT^2 \quad [10]$$

dilatation thermique du solvant ($\alpha RT^2 = 908 \text{ J}$ à 298 K pour CCl_4).

8 - Entropies.

Les entropies de complexation relatives aux fractions molaires sont données par l'équation [11]. Puisque de nombreuses valeurs d'entropies de complexation de

$$\Delta S_x^\circ = (\Delta H_x^\circ - \Delta G_x^\circ) / T \quad [11]$$

liaison H sont relatives aux concentrations molaires dans la littérature, il est utile de rappeler l'équation de transformation [12] de changement d'état standard, valable dans CCl_4 .

$$\Delta S_x^\circ = \Delta S_c^\circ + 16,4 \quad (\text{J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}) \quad [12]$$

9 - Déplacement de fréquence $\Delta \nu(\text{OH})$.

Le déplacement de la fréquence d'élongation $\nu(\text{OH})$ en passant du phénol libre au phénol complexé ne peut pas être facilement mesuré avec le pFP car la bande $\nu(\text{OH})$ du complexe est perturbée par (i) les bandes $\nu(\text{CH})$ du pFP et de l'amine qui ne peuvent être soustraites car elles se déplacent également légèrement par complexation et (ii) des bandes de combinaison ($\nu_{\text{OH}} \pm \nu_o$) et ($\nu_{\text{OH}} \pm \nu_\beta$) avec les basses fréquences

d'élongation ν_{σ} et de déformation ν_{β} de la liaison H⁽⁷⁾. La figure 1A illustre la difficulté de pointer le maximum de la bande $\nu(\text{OH})$ du complexe pFP / quinuclidine. Nous avons alors remplacé le pFP par un donneur de liaison H moins fort : le méthanol. La bande $\nu(\text{OH})$ des complexes de ce dernier avec les amines se situe alors avant les bandes $\nu(\text{CH})$ du méthanol et des amines, et sa forme quasi gaussio-lorentzienne permet de pointer son maximum (figure 1B). On définit alors $\Delta\nu(\text{OH})$ par la différence [13].

$$\Delta\nu(\text{OH}) = \nu(\text{OH, MeOH libre}) - \nu(\text{OH, MeOH}\cdots\text{NRR'R''}) \quad [13]$$

La présence et le déplacement des bandes $\nu(\text{NH})$ des amines secondaires et primaires rend cependant les valeurs $\Delta\nu(\text{OH})$ quelquefois imprécises. Nous estimons la précision à $\pm 10 \text{ cm}^{-1}$ pour les amines primaires et ± 5 à 10 cm^{-1} pour les amines secondaires, alors qu'elle est de ± 2 à 5 cm^{-1} pour les amines tertiaires.

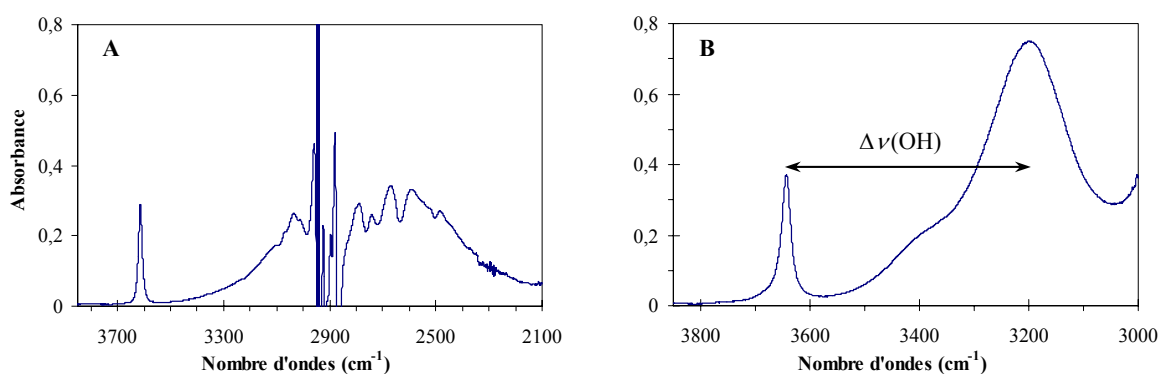


Fig. 1 - Spectres IR dans la région $\nu(\text{OH})$ d'une solution $4 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ de 4-fluorophénol et $7,4 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ de quinuclidine dans CCl_4 (cellule 1 cm) (A) et d'une solution de méthanol et de quinuclidine (B).

10 - Résultats.

Les tableaux I à III contiennent l'ensemble des résultats expérimentaux concernant notre échantillonnage de 99 amines, dans les deux solvants CCl_4 et C_2Cl_4 .

Le tableau I rassemble les valeurs de constantes d'équilibre moyennes K_{moy} , obtenues par une variation de concentration des solutions et / ou une variation en température de la cellule de mesure ; les valeurs $\text{p}K_{\text{HB}}$ et d'énergie de Gibbs ΔG_{HB} correspondantes, et enfin les données spectroscopiques $\Delta \nu(\text{MeOH})$.

Dans le tableau II ont été répertoriés les paramètres thermodynamiques ΔG_x° , ΔH_x° et ΔS_x° obtenus par variation de température de la solution.

Les composés polyfonctionnels, c'est-à-dire les polyamines ou les monoamines possédant un deuxième site basique, nécessitent une correction de ces paramètres. Ces corrections sont expliquées au paragraphe 12, et les valeurs thermodynamiques corrigées, ΔG_x° , ΔH_x° et ΔS_x° , sont rassemblées dans le tableau III.

11 - Précision des grandeurs thermodynamiques.

Il sera nécessaire dans la discussion, d'avoir à l'esprit la précision de nos mesures.

Pour la constante d'équilibre, il est possible de faire un calcul d'incertitude car les sources d'erreurs sont bien identifiées et parfaitement quantifiables. Le calcul d'erreur est détaillé dans l'annexe II. On estime ainsi une erreur relative de 8% sur la constante d'équilibre de la pipéridine, donc une incertitude de $\pm 0,04$ sur le terme $\text{p}K_{\text{HB}}$. On peut déduire de l'équation [8] que l'incertitude sur l'enthalpie libre de complexation est de l'ordre de $\pm 0,25 \text{ kJ mol}^{-1}$.

Tableau I - Valeurs expérimentales des constantes d'équilibre ($\text{dm}^3 \text{mol}^{-1}$) de complexation de liaison H entre les amines et le 4-fluorophénol. Énergies de Gibbs (kJ mol^{-1}) et valeurs $\text{p}K_{\text{HB}}$ correspondantes. Déplacements de fréquence (cm^{-1}) de la bande $\nu(\text{OH})$ du méthanol par complexation avec les amines

N°	Base	Formule	K_{moy}^a	$-\Delta G_{\text{HB}}^b$	$\text{p}K_{\text{HB}}^c$	$\Delta \nu(\text{OH})^d$
1	Ammoniac	NH_3	54,63	15,70	1,74	276
AMINES I Alkylamines						
2	Adamantanamine	1-Adam NH_2	200,92	18,86	2,30	361
3	c- Hexylamine	c- Hex NH_2	194,63	18,78	2,29	359
4	n- Octylamine	n- Oct NH_2	185,41	18,59	2,27	
5	n- Hexadécylamine	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{NH}_2$	182,11	18,54	2,26	
6	t- Butylamine	t- Bu NH_2	170,44	18,44	2,23	359
7	i- Propylamine	i- Pr NH_2	158,91	18,28	2,20	354
8	n- Propylamine	n- Pr NH_2	158,94	18,27	2,20	347
9	Méthylamine	Me NH_2	159,1	18,21	2,20	356
10	n- Butylamine	n- Bu NH_2	153,18	18,19	2,19	354
11	Ethylamine	Et NH_2	146,97	18,01	2,17	
12	c- Propylamine	c- Pr NH_2	53,05	15,54	1,72	310
Diamines						
13	1,3-Diaminopropane	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	412,95 (206,48)	20,57 (18,85)	2,62 (2,31)	358
14	Ethylènediamine	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	353,90 (176,95)	20,26 (18,54)	2,55 (2,25)	359
15	1,4-Diaminobutane	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	324,98 (162,49)	19,98 (18,26)	2,51 (2,21)	352
16	1,6-Diaminohexane	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$	322,60 (161,30)	19,96 (18,24)	2,51 (2,21)	356
Amines substituées						
17	2-Méthoxyéthylamine	MeO $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	195,85 (183,55)	18,72 (18,56)	2,29 (2,26)	350
18	3-Méthoxypropylamine	MeO $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	181,59 (167,28)	18,54 (18,33)	2,26 (2,22)	348
19	Phénétylamine	Ph $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	144,56	17,97	2,16	332
20	Allylamine	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{NH}_2$	85,48	16,75	1,93	327
21	Benzylamine	Ph CH_2NH_2	69,50	16,22	1,84	324
22	Propargylamine	HCC CH_2NH_2	36,18	14,58	1,56	284
23	Aminopropionitrile	NC $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	26,18 (21,18)	13,73 (13,21)	1,42 (1,33)	277
24	Trifluoroéthylamine	CF $_3\text{CH}_2\text{NH}_2$	5,15	9,78	0,71	244
AMINES II Alkylamines						
25	N-Méthyléthylamine	EtNHMe	178,01	18,63	2,25	394

N°	Base	Formule	K_{moy}^a	$-\Delta G_{\text{HB}}^b$	pK_{HB}^c	$\Delta \nu(\text{OH})^d$
26	Diéthylamine	Et_2NH	176,45	18,60	2,25	398
27	N-Méthylcyclohexylamine	<i>c</i> -HexNHMe	173,76	18,57	2,24	402
28	N-Méthylbutylamine	<i>n</i> -BuNHMe	172,51	18,55	2,24	395
29	Diméthylamine	Me_2NH	182,89	18,55	2,26	388
30	N-Méthyltertiobutylamine	<i>t</i> -BuNHMe	160,51	18,37	2,21	406
31	N-Méthylisopropylamine	<i>i</i> -PrNHMe	159,15	18,35	2,20	395
32	Dibutylamine	<i>n</i> -Bu ₂ NH	128,21	17,81	2,11	401
33	Diisopropylamine	<i>i</i> -Pr ₂ NH	100,07	17,20	2,00	396
34	1,1,1,3,3,3-Hexaméthylidisilazane	$(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$	0,36	3,14	-0,45	175
Diamine						
35	N,N'-Diméthyléthylènediamine	$\text{MeHN}(\text{CH}_2)_2\text{NHMe}$	394,07 (197,04)	20,60 (18,88)	2,60 (2,29)	407
Amines cycliques						
36	Azétidine	e	389,97	20,57	2,59	402
37	Pyrrolidine	e	387,60	20,47	2,59	406
38	Pipérazine	e	260,59 (130,30)	19,53 (17,81)	2,42 (2,11)	386
39	Pipéridine	e	239,24	19,33	2,38	404
40	2-Méthylaziridine	e	191,66	18,81	2,28	327
41	Hexaméthylèneimine	e	173,32	18,56	2,24	400
42	Tétrahydroisoquinoline	e	109,27	17,38	2,04	376
43	2-Phénylpyrrolidine	e	84,63	16,78	1,93	381
44	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine	e	76,18	16,52	1,88	422
45	Morpholine	e	72,50 (59,94)	16,40 (15,90)	1,86 (1,78)	360
46	Thiomorpholine	e	48,32 (46,16)	15,36 (15,27)	1,69 (1,67)	364
47	2-(3-Fluorophényl)pyrrolidine	e	44,64	15,20	1,65	361
48	2-(3-Trifluorométhylphényl)pyrrolidine	e	24,26	13,69	1,38	348
49	Thiazolidine	e	14,67 (12,60)	12,44 (12,01)	1,17 (1,10)	282
Amines substituées						
50	Bis-(2-méthoxyéthylamine)	$(\text{MeOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$	225,01 (205,41)	19,21 (19,10)	2,35 (2,31)	396
51	N-Méthylphénylamine	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$	137,17	17,98	2,14	394
52	N-Méthylallylamine	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{NHMe}$	99,87	17,19	2,00	374
53	N-Méthylbenzylamine	PhCH_2NHMe	66,67	16,14	1,82	359
54	Diallylamine	$(\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2)_2\text{NH}$	50,65	15,51	1,70	356

N°	Base	Formule	K_{moy}^a	$-\Delta G_{\text{HB}}^b$	pK_{HB}^c	$\Delta \nu(\text{OH})^d$
55	N-Méthylpropargylamine	HCCCH ₂ NHMe	43,76	15,12	1,64	336
56	N-Méthylaminopropionitrile	NCCH ₂ CH ₂ NHMe	31,69 (23,13)	14,35 (13,61)	1,50 (1,37)	337
57	Dibenzylamine	(PhCH ₂) ₂ NH	21,96	13,44	1,34	344
58	Dichloroéthylamine	(ClCH ₂ CH ₂) ₂ NH	15,56	12,59	1,19	330
59	N-Méthylaminoacétonitrile	NCCH ₂ NHMe	10,73 (4,55)	11,66 (9,57)	1,03 (0,66)	270
AMINES III						
Alkylamines						
60	N,N-Diméthyléthylamine	EtNMe ₂	147,37	18,16	2,17	418
61	N,N-Diméthylcyclohexylamine	c-HexNMe ₂	140,91	18,05	2,15	433
62	Triméthylamine	Me ₃ N	136,17	17,94	2,13	409
63	N,N-Diméthylisopropylamine	i-PrNMe ₂	127,79	17,80	2,11	425
64	Triéthylamine	Et ₃ N	94,57	17,03	1,98	429
65	Trioctylamine	n-Oct ₃ N	36,85	14,72	1,57	
66	Tributylamine	n-Bu ₃ N	35,21	14,61	1,55	430
67	Tripropylamine	n-Pr ₃ N	29,52	14,17	1,47	427
68	N,N-Diisopropyléthylamine (base de Hünig)	i-Pr ₂ NEt	11,28	11,79	1,05	414
Diamines						
69	N,N,N',N'-Tétraméthylhexane-1,6-diamine	Me ₂ N(CH ₂) ₆ NMe ₂	224,75 (112,38)	19,20 (17,48)	2,35 (2,05)	415
70	N,N,N',N'-Tétraméthyléthylènediamine	Me ₂ N(CH ₂) ₂ NMe ₂	210,75 (105,38)	19,01 (17,29)	2,32 (2,02)	402
Amines cycliques						
71	Quinuclidine	e	515,08	21,23	2,71	444
72	Diazabicyclooctane	e	429,40 (214,70)	20,75 (19,03)	2,63 (2,33)	417
73	4-Phénylquinuclidine	e	287,00	19,81	2,46	433
74	Tropane	e	244,29	19,41	2,39	446
75	N-Méthylpyrrolidine	e	155,92	18,26	2,19	423
76	N,N'-Diméthylpipérazine	e	150,03 (75,02)	18,20 (16,48)	2,18 (1,88)	402
77	N-Méthylpipéridine	e	128,76	17,82	2,11	421
78	1,3,5-Triméthylhexahydrotriazine	e	114,75 (38,25)	17,54 (14,82)	2,06 (1,58)	356
79	N-Butylpyrrolidine	e	110,71	17,45	2,04	426
80	3-Chloroquinuclidine	e	92,73	17,01	1,97	394
81	Hexaméthylènetétramine	e	84,97 (21,24)	16,75 (13,25)	1,93 (1,33)	335
82	N-Méthyltétrahydroisoquinoline	e	62,73	16,04	1,80	383
83	3-Chlorométhyl-N-méthylpipéridine	e	54,52	15,69	1,74	401

N°	Base	Formule	K_{moy}^a	$-\Delta G_{\text{HB}}^b$	$\text{p}K_{\text{HB}}^c$	$\Delta \nu(\text{OH})^d$
84	4-Chloro-N-méthylpipéridine	e	50,43	15,50	1,70	400
85	N-Méthylmorpholine	e	45,77 (35,20)	15,26 (14,64)	1,66 (1,55)	380
86	1-(2-Chloroéthyl)pyrrolidine	e	27,90	14,03	1,45	386
87	N-Méthyl-2-phénylpyrrolidine	e	23,85	13,64	1,38	386
88	1,2,2,6,6-Pentaméthylpipéridine	e	16,82	12,78	1,23	419
89	N-Méthyl-2-(3-fluorophényl)pyrrolidine	e	12,21	11,98	1,09	372
90	N-Méthyl-2-(3-trifluorométhylphényl)pyrrolidine	e	8,35	11,04	0,92	368
Amines substituées						
91	N,N-Diméthylallylamine	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{NMe}_2$	83,88	16,76	1,92	399
92	N,N-Diméthylpropargylamine	$\text{HCCCH}_2\text{NMe}_2$	39,77	14,89	1,60	367
93	N,N-Diméthylbenzylamine	$\text{PhCH}_2\text{NMe}_2$	39,20	14,88	1,59	387
94	N,N-Diméthylaminopropylchlorure	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	34,77	14,58	1,54	397
95	N,N-Diméthylaminopropionitrile	$\text{NCCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	22,59 (14,35)	13,51 (12,37)	1,35 (1,15)	362
96	Triallylamine	$(\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2)_3\text{N}$	21,91	13,43	1,34	375
97	N,N-Diméthylaminoacétonitrile	$\text{NCCH}_2\text{NMe}_2$	10,40 (4,64)	11,59 (9,58)	1,02 (0,67)	282
98	Tripropargylamine	$(\text{HCCCH}_2)_3\text{N}$	7,50 (6,42)	10,74 (10,39)	0,87 (0,81)	
99	Tribenzylamine ^f	$(\text{PhCH}_2)_3\text{N}$	1,11 (0,37)	6,04 (3,32)	0,05 (-0,43)	33

^a Moyenne d'environ 4 à 10 déterminations. Valeurs corrigées entre parenthèses. ^b $\Delta G_{\text{HB}} = -RT \ln K_{\text{moy}} = 5,708 \text{ p}K_{\text{HB}} + 5,781 \text{ (CCl}_4\text{)}$, valeur relative aux fractions molaires.

Valeurs corrigées entre parenthèses. ^c $\text{p}K_{\text{HB}} = \log_{10} K_{\text{moy}}$. Valeurs corrigées entre parenthèses. ^d $\Delta \nu(\text{OH}) = 3644 - \nu(\text{OH, complexe})$. ^e site amino inactif, base à 3 sites π .

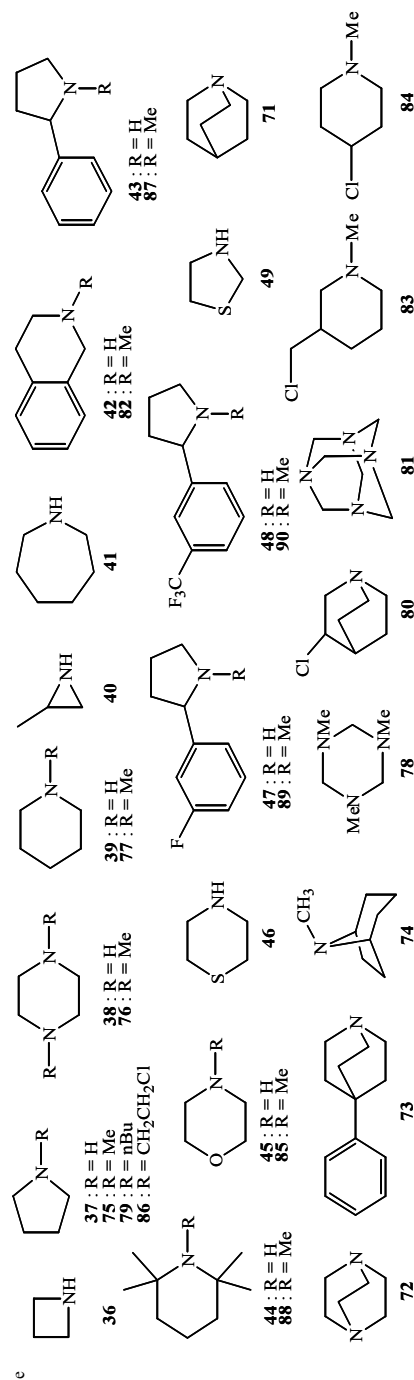


Tableau II - Paramètres thermodynamiques de complexation de liaison H du 4-fluorophénol avec les amines ΔG°_x (kJ mol⁻¹), ΔH°_x (kJ mol⁻¹) et ΔS°_x (J K⁻¹ mol⁻¹) dans les solvants CCl₄ et C₂Cl₄.

N°	Base	$-\Delta G^\circ_x$ ^(a)	$-\Delta H^\circ_x$ ^(a)	$-\Delta S^\circ_x$ ^(a)	$-\Delta G^\circ_x$ ^(b)	$-\Delta H^\circ_x$ ^(b)	$-\Delta S^\circ_x$ ^(b)
1	Ammoniac	15,65	31,49	53,1			
AMINES I Alkylamines							
3	<i>c</i> -Hexylamine	19,03	34,26	51,1			
6	<i>t</i> -Butylamine	18,49	34,20	52,7			
9	Méthylamine				18,20	35,13	56,8
10	<i>n</i> -Butylamine	18,14	33,70	52,2			
12	<i>c</i> -Propylamine	15,50	31,88	54,9			
Amines substituées							
21	Benzylamine	16,23	32,35	54,1			
22	Propargylamine	14,53	28,18	45,8	14,77	30,63	53,1
24	Trifluoroéthylamine	9,92	26,88	56,9	10,00	26,10	53,9
AMINES II Alkylamines							
25	N-Méthyléthylamine	18,67	34,69	53,7			
26	Diéthylamine	18,53	35,74	57,7			
27	N-Méthylcyclohexylamine	18,60	35,21	55,7			
28	N-Méthylbutylamine	18,62	35,38	56,2			
29	Diméthylamine				18,37	35,13	56,2
30	N-Méthyltertiobutylamine	18,36	35,09	56,1			
31	N-Méthylisopropylamine	18,43	35,01	55,6			
32	Dibutylamine	17,87	35,56	59,3			
33	Diisopropylamine	17,21	35,97	62,9			
Diamine							
35	N,N'-Diméthyléthylènediamine	20,71	35,63	50,0			
Amines cycliques							
36	Azétidine	20,48	35,67	51,0			
37	Pyrrolidine				20,26	36,09	53,1
38	Pipérazine	19,54	33,32	46,2	20,10	35,03	50,1
39	Pipéridine	19,38	34,80	51,7	19,40	35,85	55,0
41	Hexaméthylèneimine	18,69	35,08	55,0			
42	Tétrahydroisoquinoline				17,54	33,11	52,2
43	2-Phénylpyrrolidine	16,82	33,27	55,2			

N°	Base	$-\Delta G^\circ_x$ (a)	$-\Delta H^\circ_x$ (a)	$-\Delta S^\circ_x$ (a)	$-\Delta G^\circ_x$ (b)	$-\Delta H^\circ_x$ (b)	$-\Delta S^\circ_x$ (b)
44	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine	16,26	37,23	70,3			
46	Thiomorpholine	15,21	30,41	51,0	15,46	30,30	49,8
47	2-[3-Fluorophényl]pyrrolidine	15,26	31,09	53,1			
48	2-[3-Trifluorométhylphényl]pyrrolidine	13,72	30,47	56,2			
49	Thiazolidine	12,62	24,76	40,7			
Amines substituées							
51	N-Méthylphénétylamine	17,82	34,92	57,4			
52	N-Méthylallylamine	17,41	34,07	55,9			
53	N-Méthylbenzylamine				16,12	33,54	58,4
54	Diallylamine	15,42	32,80	58,3			
55	N-Méthylpropargylamine	15,21	31,01	53,0	15,21	29,93	49,0
58	Dichloroéthylamine	12,65	30,23	59,0			
AMINES III Alkylamines							
60	N,N-Diméthyléthylamine	18,19	34,47	54,6			
61	N,N-Diméthylcyclohexylamine	18,03	34,75	56,1			
62	Triméthylamine	17,84	33,48	52,4			
63	N,N-Diméthylisopropylamine	18,00	34,67	55,9			
64	Triéthylamine	16,57	39,35	76,4	17,00	39,02	73,9
66	Tributylamine	14,41	38,40	80,5			
68	N,N-Diisopropyléthylamine	11,81	33,89	74,0			
Diamines							
69	N,N,N',N'-Tétraméthylhexane-1,6-diamine	19,29	35,15	53,2			
70	N,N,N',N'-Tétraméthyléthylènediamine				19,15	35,49	54,8
Amines cycliques							
71	Quinuclidine	21,05	37,68	55,8			
72	Diazabicyclooctane	20,63	32,99	41,5	21,53	38,06	55,4
74	Tropane	19,18	35,66	55,3	21,21	35,12	46,6
75	N-Méthylpyrrolidine				18,46	34,79	54,8
76	N,N'-Diméthylpipérazine	18,24	32,93	49,3			
77	N-Méthylpipéridine	17,81	34,04	54,4			
79	N-Butylpyrrolidine	17,43	34,53	57,3			
80	3-Chloroquinuclidine	16,94	34,11	57,6			
81	Hexaméthylènetétramine	16,69	26,15	31,7	16,94	28,03	37,2
82	N-Méthyltétrahydroisoquinoline	16,01	30,83	49,7			

N°	Base	$-\Delta G^\circ_x$ (a)	$-\Delta H^\circ_x$ (a)	$-\Delta S^\circ_x$ (a)	$-\Delta G^\circ_x$ (b)	$-\Delta H^\circ_x$ (b)	$-\Delta S^\circ_x$ (b)
83	3-Chlorométhyl-N-méthylpipéridine	15,82	32,87	57,2			
84	4-Chloro-N-méthylpipéridine	15,47	32,18	56,1			
85	N-Méthylmorpholine	15,30	28,58	44,5			
87	N-Méthyl-2-phénylpyrrolidine	13,70	32,78	64,0			
88	1,2,2,6,6-Pentaméthylpipéridine	12,91	34,03	70,8			
89	N-Méthyl-2-[3-fluorophényl]pyrrolidine	12,01	31,01	63,8			
90	N-Méthyl-2-[3-trifluorométhylphényl]pyrrolidine	11,18	29,26	60,6			
	Amines substituées						
91	N,N-Diméthylallylamine	16,81	32,84	53,8			
92	N,N-Diméthylpropargylamine	14,75	29,27	48,7	14,97	30,29	51,4
93	N,N-Diméthylbenzylamine	14,83	33,13	61,4			
94	N,N-Diméthylaminopropylchloride	14,61	32,45	59,8			
96	Triallylamine	13,19	32,58	65,0			
98	Tripropargylamine	10,72	23,23	42,0	10,42	22,17	39,4
	(a) Solvant : CCl ₄ , (b) Solvant : C ₂ Cl ₄						

Tableau III - Paramètres thermodynamiques de complexation de liaison H corrigés pour les composés polyfonctionnels.

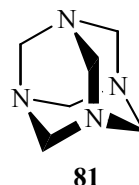
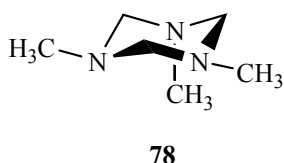
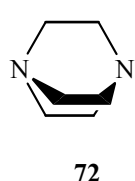
N°	Base	$-\Delta G^\circ_x$ (a)	$-\Delta H^\circ_x$ (a)	$-\Delta S^\circ_x$ (a)	$-\Delta G^\circ_x$ (b)	$-\Delta H^\circ_x$ (b)	$-\Delta S^\circ_x$ (b)
	Amines II - Diamine						
35	N,N'-Diméthyléthylènediamine (2N)	18,99	35,63	55,8			
	Amines cycliques						
38	Pipérazine (2N)						
46	Thiomorpholine (S+N)	17,82	33,32	52,0	18,38	35,03	55,9
49	Thiazolidine (S+N)	15,08	31,19	54,0	15,35	30,96	52,4
	Amines II - Diamines						
69	N,N,N',N'-Tétraméthylhexane-1,6-diamine (2N)	12,06	26,51	48,5			
70	N,N,N',N'-Tétraméthyléthylènediamine (2N)	17,57	35,15	59,0	17,43	35,49	60,6
	Amines cycliques						
72	Diazabicyclooctane (2N)						
76	N,N'-Diméthylpipérazine (2N)	18,91	32,99	47,3	19,49	35,12	52,4
81	Hexaméthylènetétramine (4N)	16,52	32,93	55,1			
85	N-Méthylmorpholine (N+O)	13,25	26,15	43,2	13,50	28,03	48,7
	Amines substituées						
98	Tripropargylamine (N+3π)	14,69	30,42	52,8	10,01	25,28	51,2

L'incertitude sur l'enthalpie ne peut plus être calculée quand les valeurs sont obtenues par la méthode de la solution unique (annexe I). Nous avons donc estimé cette erreur à partir de l'écart-type moyen pondéré de l'ensemble de nos valeurs ΔH (annexe II). Nous obtenons alors une incertitude moyenne de $0,88 \text{ kJ mol}^{-1}$ sur les valeurs d'enthalpie.

L'erreur sur l'entropie cumule les erreurs sur l'enthalpie libre et l'enthalpie. On calcule alors une erreur moyenne de $3 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$.

12 - Amines avec plusieurs sites accepteurs de liaison H (polyfonctionnelles).

Certaines amines possèdent un deuxième, voire un troisième ou un quatrième azote amino et, si nous voulons corréler pK_{HB} ou ΔG à des paramètres moléculaires caractéristiques d'un seul site (par exemple le potentiel électrostatique), il faut tenir compte du terme statistique contenu dans la constante mesurée. Si les azotes sont équivalents, une valeur pK_{HB} corrigée peut être calculée en soustrayant $\log 2$ (par exemple pour le diazabicyclooctane **72**), $\log 3$ (1,3,5-triméthylhexahydro-1,3,5-triazine **78**) ou $\log 4$ (hexaméthylènetétramine **81**). Pour les molécules plus flexibles, les



différentes conformations et l'existence de liaisons H intramoléculaires détruisent la stricte équivalence des azotes. Nous avons cependant préféré effectuer la correction statistique car cette valeur représente en quelque sorte la moyenne des basicités des deux azotes.

D'autres amines possèdent un azote nitrile (*e.g.* $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ **23**), un atome d'oxygène ($\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ **17**), ou de soufre (thiazolidine **49**), ou un ou plusieurs

sites π ($(\text{HC}\equiv\text{CCH}_2)_3\text{N}$ **98**) qui peuvent constituer un site secondaire accepteur de liaison H. Si nous observons une seconde bande de complexe dans le spectre IR, nous concluons qu'il se forme deux complexes 1 : 1 et nous corrigeons la constante mesurée de la contribution de ce second complexe. Par exemple, le spectre IR du complexe méthanol / N,N-diméthylaminopropionitrile (fig. 2) montre deux bandes larges décalées de la bande fine $\nu(\text{OH})$ libre de 80 et 362 cm^{-1} . Nous les attribuons respectivement aux vibrations $\nu(\text{OH}\cdots\text{N}\equiv\text{C})$ et $\nu(\text{OH}\cdots\text{N}_{\text{amino}})$ par comparaison avec les complexes du méthanol avec des nitriles⁽⁸⁾ et des amines⁽⁹⁾. Nous supposons donc qu'il se forme deux complexes 1 : 1 (équations [14] et [15]) de constantes $K(\text{C}\equiv\text{N})$ et $K(\text{N})$ (équations [16] et [17]). La constante mesurée à partir de la bande $\nu(\text{OH})$ libre du pFP (22,6 $\text{dm}^3 \text{mol}^{-1}$)



$$K(\text{C}\equiv\text{N}) = [\text{OH}\cdots\text{N}\equiv\text{C}] / [\text{pFP}] [\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}] \quad [16]$$

$$K(\text{N}) = [\text{OH}\cdots\text{N}] / [\text{pFP}] [\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}] \quad [17]$$

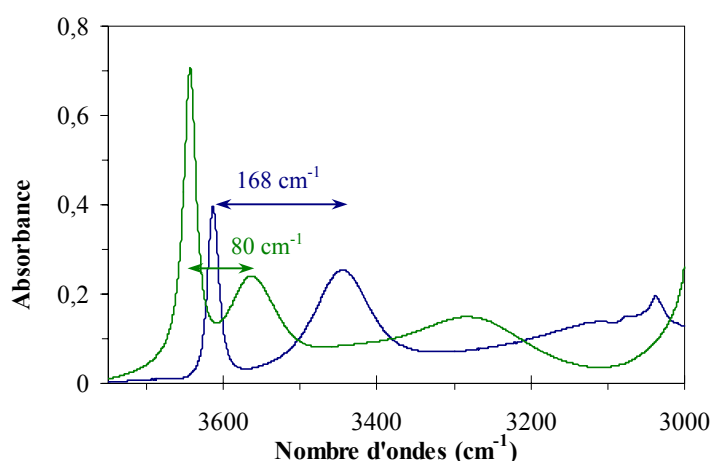


Fig. 2 - Spectres IR dans la région $\nu(\text{OH})$ d'une solution $4 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ de 4-fluorophénol et $7,1 \cdot 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ de N,N-diméthylaminopropionitrile (—) dans CCl_4 (cellule 1 cm) et une solution de méthanol et $\text{Me}_2\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ dans CCl_4 (—).

correspond à la diminution d'absorbance du phénol par formation simultanée des deux complexes (équation [18]).

$$K(\text{mes.}) = ([\text{OH}\cdots\text{N}\equiv\text{C}] + [\text{OH}\cdots\text{N}]) / [\text{pFP}] [\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}] \quad [18]$$

$$\text{Donc} \quad K(\text{mes.}) = K(\text{C}\equiv\text{N}) + K(\text{N}) = 22,6 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \quad [19]$$

La constante $K(\text{C}\equiv\text{N})$ peut être estimée à partir de la relation établie⁽⁸⁾ entre l'échelle $\text{p}K_{\text{HB}}$ des nitriles et les déplacements $\Delta\nu_1(\text{OH})$ du pFP (équation [20]) ou

$$\text{p}K_{\text{HB}} = \log K(\text{C}\equiv\text{N}) = 1,02 (\Delta\nu_1 / 100) - 0,79 \quad [20]$$

$\Delta\nu_2(\text{OH})$ du méthanol (équation [21]). Les valeurs $\Delta\nu_1(\text{OH}) = 168$ et $\Delta\nu_2(\text{OH}) = 80 \text{ cm}^{-1}$

$$\text{p}K_{\text{HB}} = \log K(\text{C}\equiv\text{N}) = 1,67 (\Delta\nu_2 / 100) - 0,42 \quad [21]$$

conduisent à deux valeurs $K(\text{C}\equiv\text{N})$ concordantes de 8,2 et 8,4 $\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ dont la moyenne permet de calculer $K(\text{N})$: $K(\text{N}) = 22,6 - 8,3 = 14,3 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$.

Le tableau IV rassemble les composés possédant des sites secondaires de complexation par le pFP. Les valeurs des constantes individuelles du site amino et du second site sont répertoriées, permettant le calcul de $\log K(\text{N})$, noté par la suite $\text{p}K_{\text{HB}(\text{corr})}$ du composé corrigé du site secondaire.

De même l'enthalpie mesurée à partir de la variation de la constante d'équilibre globale dépend des constantes et des enthalpies de formation de chaque complexe 1:1 (équation [22] sur l'exemple d'un aminonitrile). Il est beaucoup plus difficile d'extraire une valeur $\Delta H_c^0(\text{N})$ fiable de cette équation du fait des incertitudes sur chacun de ses

$$\Delta H_c^0(\text{mes.}) = \frac{K(\text{C}\equiv\text{N}) \Delta H_c^0(\text{C}\equiv\text{N}) + K(\text{N}) \Delta H_c^0(\text{N})}{K(\text{C}\equiv\text{N}) + K(\text{N})} \quad [22]$$

termes. C'est pourquoi nous n'avons pas cherché dans ce travail à déterminer systématiquement les enthalpies et les entropies de complexation du pFP avec les amines possédant un deuxième site significativement accepteur de liaison H. Cette détermination n'a été tentée ponctuellement que pour les bases suivantes : thiomorpholine **46**, thiazolidine **49**, N-méthylmorpholine **85** et tripropargylamine **98**.

Tableau IV - Constantes totales et individuelles ($\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}$) de liaison H pour les bases polyfonctionnelles. Valeurs $\log K(\text{N})$ relatives à un azote amino.

N°	Base	$K(\text{mes.})^a$	$K(\text{X})^b$	$K(\text{N})^c$	$\log K(\text{N})$
13	1,3-Diaminopropane	412,95		206,48 ^d	2,31
14	Éthylènediamine	353,90		176,95 ^d	2,25
15	1,4-Diaminobutane	324,98		162,49 ^d	2,21
16	1,6-Diaminohexane	322,60		161,30 ^d	2,21
17	2-Méthoxyéthylamine	195,85	12,30	183,55	2,26
18	3-Méthoxypropylamine	181,59	14,31	167,28	2,22
23	Aminopropionitrile	26,18	5,00	21,18	1,33
35	N,N'-Diméthyléthylènediamine	394,07		197,04 ^d	2,29
38	Pipérazine	260,59		130,30 ^d	2,11
45	Morpholine	72,50	12,56	59,94	1,78
46	Thiomorpholine	48,32	2,16	46,16	1,66
49	Thiazolidine	14,67	2,07	12,60	1,10
50	Bis-(2-méthoxyéthylamine)	225,01	9,80	205,41 ^e	2,31
56	N-Méthylaminopropionitrile	31,69	8,56	23,13	1,37
59	N-Méthylaminoacétonitrile	10,73	6,18	4,55	0,66
69	N,N,N',N'-Tétraméthylhexane-1,6-diamine	224,75		112,38 ^d	2,05
70	N,N,N',N'-Tétraméthyléthylènediamine	210,75		105,38 ^d	2,02
72	Diazabicyclooctane	429,40		214,70 ^d	2,34
76	N,N'-Diméthylpipérazine	150,03		75,02 ^d	1,88
78	1,3,5-Triméthylhexahydrotriazine	114,75		38,25 ^f	1,58
81	Hexaméthylènetétramine	84,97		21,24 ^g	1,33
85	N-Méthylmorpholine	45,77	10,57	35,20	1,55
95	N,N-Diméthylaminopropionitrile	22,59	8,24	14,35	1,15
97	N,N-Diméthylaminoacétonitrile	10,40	5,76	4,64	0,67
98	Tripropargylamine	7,50	0,36	6,42 ^h	0,81

^a Constante totale mesurée expérimentalement. ^b Constante individuelle calculée à partir du (des) déplacement(s) de fréquence de la bande $\nu(\text{OH})$ du méthanol et/ou du pFP dans CCl_4 . ^c Constante individuelle sur le site amino. ^d Correction statistique $\log 2$. ^e Déduction de la constante de deux sites oxygénés. ^f Correction statistique $\log 3$. ^g Correction statistique $\log 4$. ^h Déduction de la constante de trois sites π acétyléniques.

13 - Comparaison avec les données de la littérature.

Nous n'avons trouvé dans la littérature que des travaux partiels ou imprécis sur les constantes de formation de liaison H entre les amines et des donneurs de liaison H. Par

exemple la première étude systématique de Gramstad⁽¹⁰⁾ (conditions : phénol, CCl₄, IR, 20 et 50°C) ne porte que sur 5 amines en 1962. En 1967, Zeegers-Huyskens⁽¹¹⁾ (phénol, CCl₄, IR, 27°C) a étudié 32 amines mais 27 sont des alkylamines. L'échantillonnage le plus diversifié se trouve dans le travail de Taft en 1969⁽¹⁾ et 1972⁽⁴⁾ (pFP, CCl₄, RMN ¹⁹F, 25°C) mais se limite à 16 amines. Nos valeurs sont en général en bon accord avec celles de Taft, quoique systématiquement légèrement supérieures d'environ 0,05 unité de pK_{HB}. Nous trouvons cependant des différences significatives pour la tribenzylamine, moins basique de 0,32 unité, pour la tripropargylamine, plus basique de 0,17 unité et pour la trifluoroéthylamine, plus basique de 0,12 unité. Nous pensons que la méthode RMN est moins précise que notre méthode IR dans la mesure où elle nécessite la détermination simultanée de deux inconnues (*K* et fréquence ¹⁹F du complexe). Takayama *et al.*⁽¹²⁾ ont étudié la basicité de liaison H de 41 amines (chloroforme, *c*-C₆H₁₂, RMN ¹H, 35°C) mais à nouveau, mis à part la benzylamine, toutes sont des alkylamines et des amines cycliques. Enfin l'échelle log *K*_β d'Abraham *et al.*⁽¹³⁾ (4-nitrophénol, CCl₃CH₃, UV, 25°C) ne contient que 5 amines primaires. Les figures 3A-C illustrent quelques corrélations de notre échelle pK_{HB} avec certaines données de la littérature.

Les données enthalpiques et entropiques sont encore plus restreintes pour la formation de liaison H avec les amines^(10, 14-21). Elles semblent surtout très imprécises dans la mesure où la variation de la constante d'équilibre est effectuée dans un domaine trop étroit de température (30°C pour Gramstad⁽¹⁰⁾, 40°C pour Horak⁽¹⁵⁾, 10°C pour Libus⁽¹⁷⁾ et 15°C pour Orban⁽²¹⁾). Quelques données calorimétriques^(14, 18, 19) pourraient

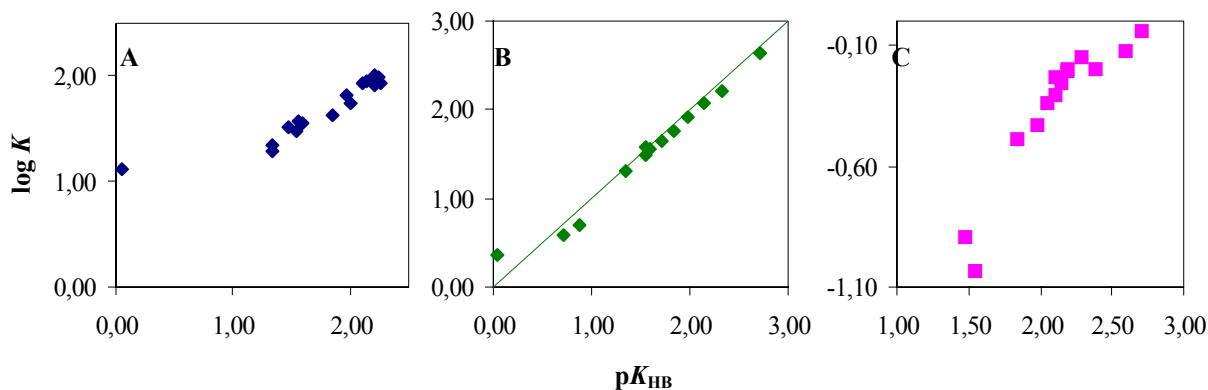


Fig. 3 - Corrélations entre notre échelle pK_{HB} et le logarithme des constantes de complexation des amines avec (A) le phénol⁽¹¹⁾ ($n = 18$, $r = 0,925$), (B) le 4-fluorophénol^(1,4) ($n = 13$, $r = 0,988$) et (C) le chloroforme⁽¹²⁾ ($n = 14$, $r = 0,924$).

être plus fiables, mais elles se rapportent à des donneurs de liaison H (alcools^(14, 19), phénol⁽¹⁸⁾, p-crésol⁽¹⁸⁾, p-fluorophénol⁽²²⁾, phénols ortho-substitués⁽¹⁸⁾) et des solvants (*c*-C₆H₁₂⁽¹⁸⁾, CCl₄⁽¹⁴⁾, C₂Cl₄) trop divers ainsi qu'à un nombre trop limité d'amines pour espérer en obtenir une quelconque échelle enthalpique.

Nous considérons donc que ce travail constitue quasiment, et étonnamment, la première étude thermodynamique sur la basicité de liaison H des amines. Les données enthalpiques et entropiques obtenues sont nombreuses et se rapportent à des variations de structure très diversifiées. Elles nous semblent de plus fiables dans la mesure où la méthode de la solution unique (annexe I), l'intervalle de température (60°C dans CCl₄), et la technique IRTF que nous avons utilisés doivent garantir des résultats certainement reproductibles (nous l'avons vérifié dans de nombreux cas en changeant d'opérateur et d'instruments) et très probablement précis.

Bibliographie

- (1) D. Gurka, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 4794, (1969).
- (2) S. C. Blackstock, J. P. Lorand, J. Kochi, *J. Org. Chem.*, **52**, 1451, (1987).
- (3) D. P. Stevenson, G. M. Coppinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **20**, 149, (1962).
- (4) L. Joris, J. Mitsky, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 3438, (1972).
- (5) M. Berthelot, C. Laurence, travaux en cours.
- (6) R. W. Taft, D. Gurka, L. Joris, P. von R. Schleyer, J. W. Rakshys, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 4801, (1969).
- (7) C. Sandorfy, *Topics in Current Chemistry*, **120**, 41, (1984).
- (8) M. Berthelot, M. Helbert, C. Laurence, J. Y. Le Questel, *J. Phys. Org. Chem.*, **6**, 302, (1993).
- (9) M. Berthelot, G. Grabowski, C. Laurence, *Spectrochim. Acta.*, **41A**, 657, (1985).
- (10) T. Gramstad, *Acta Chem. Scand.*, **16**, 807 (1962).
- (11) D. Clotman, Th. Zeegers-Huyskens, *Spectrochim. Acta*, **23A**, 1627 (1967).
- (12) C. Takayama, T. Fujita, M. Nakajima, *J. Org. Chem.*, **44**, 2871, (1979).
- (13) M. H. Abraham, P. P. Duce, D. V. Prior, D. G. Barratt, J. J. Morris, P. J. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1355, (1989).
- (14) L. Lamberts, Th. Zeegers-Huyskens, *J. Chim. Phys.*, **60**, 28, (1963)
- (15) M. Horak, V. Sara, J. Moravec, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **37**, 1990, (1972)
- (16) S. B. Shah, A. S. N. Murthy, *Ind. J. Chem.*, **14A**, 100, (1976)
- (17) W. Libus, M. Mecik, W. Sulck, *J. Sol. Chem.*, **6**, 865, (1977).
- (18) G. Kogowski, R. M. Scott, F. Filisks, *J. Phys. Chem.*, **84**, 2262, (1980).
- (19) J. N. Spencer, W. S. Wolbach, J. W. Hovick, L. Ansel, K. J. Modaren, *J. Sol. Chem.*, **14**, 805, (1985).
- (20) P. C. Diwedi, A. K. Banga, N. Sharma, *Spectrochim. Acta*, **42A**, 623, (1986).
- (21) M. Orban, A. Kiss, L. Bareza, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 1815, (1987).
- (22) (a) E. M. Arnett, L. Joris, E. J. Mitchell, T. S. S. R. Murty, T. M. Gorie, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 2365 (1970). (b) E. M. Arnett, E. J. Mitchell, T. S. S. R. Murty, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 3875 (1974).

Chapitre II - Choix de l'échelle de basicité de liaison H des amines.

Nous disposons de trois propriétés pour mesurer la basicité de liaison H des amines : l'énergie de Gibbs ΔG et l'enthalpie ΔH de leurs complexations avec le 4-fluorophénol, ainsi que le déplacement de la fréquence $\nu(\text{OH})$ du méthanol par complexation. Les deux premières sont des échelles thermodynamiques et la troisième une échelle spectroscopique.

1 - Échelle spectroscopique $\Delta\nu(\text{OH})$ de basicité de liaison H : relations avec ΔG et ΔH .

L'usage de $\Delta\nu(\text{OH})$ pour mesurer la force de la liaison H repose sur l'observation d'une relation entre déplacement $\Delta\nu(\text{OH})$ et énergie d'auto-association des alcools par Badger et Bauer en 1937⁽¹⁾ ou énergie de liaison H intramoléculaire par Badger en 1940⁽²⁾. Au cours des années ces observations ont été promues au rang de règle physico-chimique, appelée relation de Badger-Bauer, en dépit de nombreuses controverses⁽³⁾ sur son domaine de validité. Il semble aujourd'hui admis^(3a, e, f, i, l, o, s, t, u, v) qu'il n'existe pas de relation générale entre enthalpie de complexation de liaison H et déplacement de fréquence $\nu(\text{OH})$ correspondant. Cependant, $\Delta\nu$ et ΔH peuvent être reliés pour des complexes proches, par exemple HNCS-éthers^(3j) ou phénol - pyridines^(3h). Des relations par famille de bases ont également été observées par Gramstad⁽⁴⁾ entre l'énergie de Gibbs et le déplacement $\Delta\nu(\text{OH})$ des complexes du phénol. Ces observations ont été étendues par Berthelot - Laurence *et al.* aux complexes du 4-fluorophénol avec de nombreuses autres familles de bases⁽⁵⁻¹⁸⁾. Dans ce contexte, une famille est définie comme un ensemble de bases possédant le même atome accepteur de liaison H dans,

approximativement, le même état d'hybridation et le même encombrement stérique. Les différentes familles tracent dans le plan $\Delta G, \Delta \nu$ des droites grossièrement parallèles disposées de telle sorte que pour la même valeur ΔG , $\Delta \nu(\text{OH})$ augmente avec le caractère p des paires libres de l'atome accepteur. ΔG semble beaucoup plus sensible aux effets stériques que $\Delta \nu(\text{OH})$ car les bases encombrées (*e. g.* la 2-*tert*-butylpyridine) se placent toujours en dessous de la droite de corrélation (*e. g.* des pyridines substituées en positions 3 et 4).⁽¹⁷⁾

Les figures 1-4 illustrent les corrélations entre ΔG_{HB} et $\Delta \nu(\text{OH})$ pour la famille des amines. En réalité, pour toutes les amines réunies, aucune corrélation utile n'est observée ($r = 0,570$, $n = 93$), même après les corrections statistique et de second site ($r = 0,610$). Cependant, on observe (fig.1) une disposition des points de l'ammoniac, et des amines primaires, secondaires et tertiaires de gauche à droite dans le plan $\Delta G, \Delta \nu$ qui indique la nécessité de séparer ces quatre sous-familles. Dans ce cas, ΔG et $\Delta \nu$ sont significativement reliés pour les amines primaires ($n = 20$, $r = 0,957$). Cette corrélation s'améliore après correction statistique des diamines **13 - 16** et par correction de second site (**17, 18 et 23**) (équ. [1], fig. 2).

$$\begin{aligned}
 -\Delta G_{\text{HB}} &= 7,0 (\pm 0,3) [\Delta \nu(\text{OH}) / 100] - 6 (\pm 1) & [1] \\
 n &= 20, \quad r = 0,980, \quad s = 0,48, \quad F = 433
 \end{aligned}$$

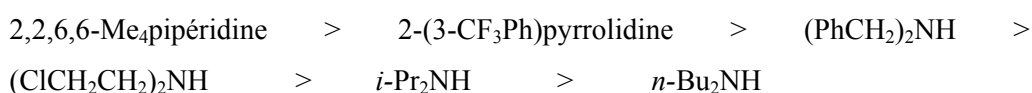
De même, les amines secondaires fournissent une corrélation statistiquement significative ($n = 35$, $r = 0,908$) qui s'améliore ($r = 0,922$) après correction statistique (**35, 38**) et de second site (**45, 46, 49, 50, 56 et 59**). Cependant, la position de la 2-méthylaziridine **40**, à cycle très tendu, à gauche, et celle de la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine **44**, manifestement encombrée, à droite du grand axe de l'ellipse englobant le nuage de points, invite à séparer les amines secondaires cycliques tendues et les amines stériquement encombrées des amines "normales". Nous appelons ici amines secondaires

“normales”, les amines cycliques non tendues à six atomes et les amines RNHMe dont le substituant Me est le moins volumineux des alkyles. Ces amines “normales” obéissent à l'équation [2]. Par rapport à la droite de référence d'équation [2], les amines cycliques dévient d'autant plus à gauche (fig. 3) qu'elles sont plus tendues. Ces

$$-\Delta G_{HB} = 6,9 (\pm 0,4) [\Delta \nu(\text{OH}) / 100] - 9 (\pm 1) \quad [2]$$

$$n = 18, \quad r = 0,980, \quad s = 0,50, \quad F = 383$$

déviations traduisent le changement d'hybridation de l'azote dont le caractère s de la paire libre augmente en allant des cycles à 6 vers le cycle à 3 atomes. Elles ont également été observées dans le diagramme $\Delta G, \Delta \nu$ des éthers cycliques⁽¹⁸⁾. Les déviations de la plupart des amines RNHR' en dessous de la droite de référence semblent suivre grossièrement l'ordre du paramètre stérique upsilon $\upsilon^{(19)}$ des substituants R et R'. Nous les attribuons donc aux effets stériques. Selon ce critère, les amines secondaires les plus stériquement encombrées vis-à-vis du pFP sont alors dans l'ordre décroissant :



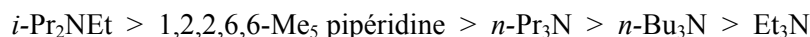
Par contre les amines tertiaires ne donnent pas de corrélation utile ($r = 0,553$, $n = 37$) même après correction statistique (**69**, **70**, **72**, **76**, **78**, **81**) et de second site (**85**, **95**, **97**) ($r = 0,732$). Il convient probablement à nouveau d'attribuer ce phénomène aux effets stériques car avec trois substituants sur l'atome basique, les amines tertiaires sont nécessairement les amines les plus encombrées stériquement. Nous avons alors défini une droite des amines tertiaires les moins encombrées à partir des amines bicycliques (quinuclidine, 4-phénylquinuclidine, diazabicyclooctane, 3-chloroquinuclidine et hexaméthylènetétramine) puisque la cyclisation tire vers l'arrière les trois chaînes alkyles ce qui dégage au maximum la paire libre de l'azote. Il est satisfaisant de

remarquer (fig. 4) que deux amines monocycliques, **78** et **82**, se placent sur cette droite ainsi que la triméthylamine **62** dont l'azote est substitué par les trois groupes alkyles les moins volumineux. Il est également important de vérifier (fig. 4) que cette droite d'équation [3] constitue une frontière au dessous de laquelle se placent les autres amines

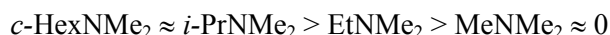
$$-\Delta G_{\text{HB}} = 7,0 (\pm 0,4) [\Delta \nu(\text{OH}) / 100] - 10 (\pm 2) \quad [3]$$

$$n = 8, \quad r = 0,992, \quad s = 0,35, \quad F = 398$$

tertiaires qui sont ainsi désignées comme plus stériquement encombrées que les amines bicycliques. À partir de ces déviations à la droite frontière, on peut classer les amines tertiaires par ordre d'encombrement stérique. Les amines tertiaires les plus stériques sont ainsi dans l'ordre :



Mis à part l'inversion entre $n\text{-Pr}_3\text{N}$ et $n\text{-Bu}_3\text{N}$, cet ordre correspond à celui des paramètres stériques υ des substituants⁽¹⁹⁾. Une autre séquence de déviations :



conforte l'interprétation principalement stérique de ces dernières.

L'étude de la relation de Badger-Bauer, ΔH vs. $\Delta \nu$, est instructive dans la famille des amines. En effet, cette relation est de médiocre qualité ($n = 65$, $r = 0,733$). Il n'apparaît donc plus possible de soutenir qu'une relation générale existe pour l'ensemble des bases oxygénées et azotées comme le firent Drago *et al.*^(3c), alors même que pour une classe restreinte de bases azotées, les amines, la relation est déjà médiocre. L'écart-type de l'estimation de $1,6 \text{ kJ mol}^{-1}$ montre qu'il est vain de vouloir prédire une enthalpie de complexation de liaison H à partir de la mesure du déplacement $\Delta \nu(\text{OH})$ avec une précision comparable à celle de l'expérience ($0,88 \text{ kJ mol}^{-1}$). À nouveau, il

convient de séparer NH_3 , RNH_2 , $\text{RR}'\text{NH}$ et $\text{RR}'\text{R}''\text{N}$. Alors seulement les corrélations [4] et [5] (fig. 5) deviennent utilisables pour la prédiction des enthalpies. L'équation [6]

$$-\Delta H^\circ_{\text{x}}(4\text{-FPhOH}\cdots\text{NH}_2\text{R}) = 6,2 (\pm 0,5) [\Delta \nu(\text{OH}) / 100] + 12 (\pm 2) \quad [4]$$

$n = 8$, $r = 0,979$, $s = 0,6 \text{ kJ mol}^{-1}$, $F = 140$

$$-\Delta H^\circ_{\text{x}}(4\text{-FPhOH}\cdots\text{NHRR}') = 7,7 (\pm 0,6) [\Delta \nu(\text{OH}) / 100] + 4 (\pm 2) \quad [5]$$

$n = 26$, $r = 0,944$, $s = 0,7 \text{ kJ mol}^{-1}$, $F = 195$

$$-\Delta H^\circ_{\text{x}}(4\text{-FPhOH}\cdots\text{NRR}'\text{R}'') = 8,3 (\pm 1) [\Delta \nu(\text{OH}) / 100] - 0 (\pm 4) \quad [6]$$

$n = 30$, $r = 0,854$, $s = 1,3 \text{ kJ mol}^{-1}$, $F = 76$

pour les amines tertiaires reste cependant de qualité médiocre. En particulier, on observe des écarts très supérieurs à l'écart-type de l'estimation pour la triéthylamine **64** ($3,6 \text{ kJ mol}^{-1}$) et la tributylamine **66** ($2,6 \text{ kJ mol}^{-1}$). Nous ne pensons pas que ces déviations viennent des effets stériques car les deux amines tertiaires les plus encombrées, *i*-Pr₂NEt **68** et 1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine **88**, obéissent à l'équation [6]. De même deux amines secondaires parmi les plus stériques, *i*-Pr₂NH **33** et 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine **44** obéissent à l'équation [5].

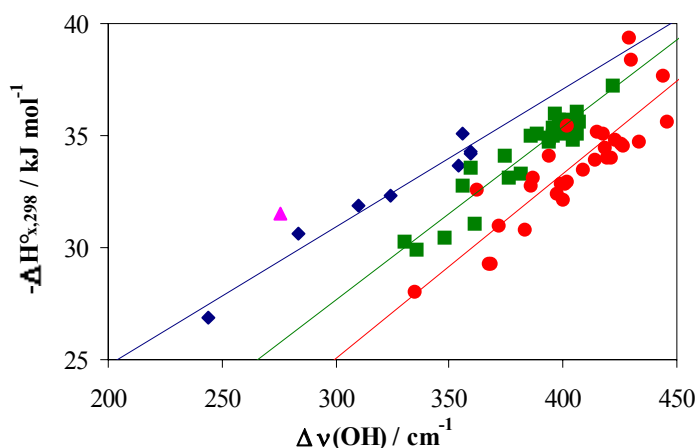


Fig. 5 - Même pour une famille aussi homogène que celle des amines, la relation de Badger - Bauer n'est obéie qu'à l'intérieur de sous-familles : NH_3 ($\blacktriangle$), RNH_2 ($\blacklozenge$), $\text{RR}'\text{NH}$ ($\blacksquare$), $\text{RR}'\text{R}''\text{N}$ ($\bullet$).

2 - Échelles thermodynamiques de basicité de liaison H : relation entre ΔG et ΔH .

Le choix entre les paramètres ΔG et ΔH pour mesurer l'énergie d'une réaction constitue un problème général de la réactivité chimique. D'un point de vue pratique, le paramètre ΔG semble le choix le plus judicieux pour les raisons suivantes. D'abord la mesure d'une énergie de Gibbs à travers celle d'une constante d'équilibre, est trois à quatre fois plus précise que celle d'une enthalpie (*vide supra*). Ensuite pour comparer la basicité de liaison H à la basicité de Brønsted mesurée par les échelles pK_a et GB , il vaut mieux choisir ΔG . Enfin beaucoup de paramètres de la réactivité chimique sont basés sur des énergies de Gibbs : les constantes électroniques σ de Hammett⁽²⁰⁾ et stériques E_s de Taft⁽²¹⁾, le coefficient de lipophilie $\log P$ de Hansch⁽²²⁾, ou le pouvoir ionisant des solvants Y de Winstein-Grunwald⁽²³⁾. Il en est de même pour l'activité biologique souvent corrélée à partir d'un logarithme de concentration (LD_{50} , I_{50} ou ED_{50}). Cependant Drago⁽²⁴⁾, Gutman⁽²⁵⁾ et Gal-Maria⁽²⁶⁾ choisissent ΔH pour mesurer les interactions entre acides et bases de Lewis.

D'un point de vue théorique⁽²⁷⁾, il convient de choisir la grandeur la plus proche de la variation d'énergie électronique ΔE_{el} au cours de la complexation, qui mesure la force de la liaison H. L'enthalpie de complexation à la température T est reliée à ΔE_{el} , à la variation d'énergie du point zéro $\Delta ZPVE$ (Zero Point Vibrational Energy) et à la variation de la capacité calorifique ΔC_p par l'équation [7]. L'énergie de Gibbs de

$$\Delta H = \Delta E_{el} + \Delta ZPVE + \int_0^T \Delta C_p dT \quad [7]$$

complexation contient un terme entropique ΔS supplémentaire (équ. [8]). Si on

$$\Delta S = \int_0^T (\Delta C_p / T) dT \quad [8]$$

s'intéresse uniquement à la variation de basicité dans la famille des amines, il suffit d'étudier les variations $\delta\Delta G$, $\delta\Delta H$, $\delta\Delta S$ et $\delta\Delta C_p$ dans lesquelles δ est l'opérateur effet de substituant sur l'azote amino avec, par exemple, NH_3 comme référence. Dans ce cas, $\delta\Delta\text{ZPVE}$ est souvent très inférieur à $\delta\Delta E_{\text{el}}$ et on peut écrire $\delta\Delta G$ et $\delta\Delta H$ sous la forme suivante :

$$\delta\Delta H = \delta\Delta E_{\text{el}} + \int_0^T \delta\Delta C_p \, dT \quad [9]$$

$$\delta\Delta G = \delta\Delta E_{\text{el}} + \int_0^T \delta\Delta C_p \, dT - T \int_0^T (\delta\Delta C_p / T) \, dT \quad [10]$$

Ces équations montrent que $\delta\Delta C_p$ détermine laquelle des grandeurs $\delta\Delta H$ et $\delta\Delta G$ se rapproche le plus de $\delta\Delta E_{\text{el}}$. Examinons alors quelques expressions pour $\delta\Delta C_p$.

1°) $\delta\Delta C_p \approx 0$. Alors $\delta\Delta S \approx 0$ et $\delta\Delta H \approx \delta\Delta G \approx \delta\Delta E_{\text{el}}$. Ce cas d'une série de réactions isoentropiques constitue la situation idéale pour l'expérimentateur (inutile de mesurer la variation de la constante d'équilibre avec T puisque $\delta\Delta H$ et $\delta\Delta G$ sont équivalents) et le théoricien ($\delta\Delta G$ est très voisin de $\delta\Delta E_{\text{el}}$).

2°) $\delta\Delta C_p \approx a$, valeur finie mais indépendante de T . On montre alors⁽²⁷⁾ que $\delta\Delta H$ et $\delta\Delta G$ obéissent aux équations [11] et [12]. Pour $T = 300 \text{ K}$, le coefficient de $\delta\Delta S$ est cinq

$$\delta\Delta H = \delta\Delta E_{\text{el}} + (T / \ln T) \delta\Delta S \quad [11]$$

$$\delta\Delta G = \delta\Delta E_{\text{el}} + [(T / \ln T) - T] \delta\Delta S \quad [12]$$

fois plus grand dans $\delta\Delta G$ que dans $\delta\Delta H$. C'est donc $\delta\Delta H$ qui constitue la meilleure approximation de $\delta\Delta E_{\text{el}}$.

3°) $\delta\Delta C_p \approx aT^n$, avec $n \gg 1$, c'est à dire que $\delta\Delta C_p$ varie beaucoup avec T . Dans ce cas :

$$\delta\Delta H = \delta\Delta E_{\text{el}} + \left[\frac{n}{n+1} \right] T \delta\Delta S \quad [13]$$

$$\delta\Delta G = \delta\Delta E_{el} + \left[\frac{n}{n+1} - 1 \right] T \delta\Delta S \quad [14]$$

Si n est très supérieur à 1, $n / (n+1)$ tend vers 1 et, cette fois, $\delta\Delta G$ traduit mieux $\delta\Delta E_{el}$ que $\delta\Delta H$.

Une approche différente a été proposée par Leffler⁽²⁸⁾ qui a étudié l'existence de relations extrathermodynamiques entre ΔG , ΔH et ΔS . Ainsi, s'il existe une relation linéaire [15] entre l'enthalpie et l'entropie, ΔH et ΔG donneront des échelles de force

$$\delta\Delta H = \beta \delta\Delta S \quad [15]$$

basique des amines équivalentes puisque $\delta\Delta H$ et $\delta\Delta G$ sont alors linéairement reliés par l'équation [16]. La relation [16] est appelée relation d'isoéquilibre, et le coefficient β

$$\delta\Delta G = [1 - (T / \beta)] \delta\Delta H \quad [16]$$

température d'isoéquilibre car lorsque $T = \beta$, alors $\delta\Delta G = 0$ et toutes les réactions de la famille auront la même constante d'équilibre. Il existe deux cas particuliers de l'équation [16], les cas $\beta = 0$ pour les réactions isoenthalpiques et $\beta \rightarrow \infty$ pour les réactions isoentropiques.

Dans ce travail, nous allons chercher si la relation [15] existe pour l'équilibre de complexation des amines par le pFP. L'apparence simple de l'équation [15] cache cependant de redoutables problèmes statistiques. Il n'est, en effet, pas correct de l'étudier dans le système de coordonnées $\Delta H, \Delta S$ si ces grandeurs ont été calculées au moyen de l'équation de van't Hoff intégrée [17] car les estimations fournies par la

$$\ln K = \frac{\Delta S}{R} - \frac{\Delta H}{R} \frac{1}{T} \quad [17]$$

régression linéaire de $\ln K$ en $1/T$ pour la pente et l'ordonnée à l'origine ($-\Delta H$ et ΔS au facteur $1/R$ près) sont mutuellement corrélées avec un coefficient de corrélation d'autant plus voisin de -1 que la gamme de variation des valeurs de $1/T$ est étroite de part et d'autre de la moyenne harmonique des températures⁽²⁹⁾. La solution du problème a été trouvée en particulier par Exner⁽³⁰⁾ qui a montré qu'il fallait étudier la relation [15] dans d'autres systèmes de coordonnées (que $\Delta H, \Delta S$), l'équivalence algébrique d'autres formes de [15] n'impliquant pas leur équivalence statistique. Exner recommande, et nous avons choisi ici, le système de coordonnées *a priori* indépendantes $\ln K$ et $1/T$. L'équation [15] est alors mathématiquement équivalente à l'équation [18] d'un faisceau

$$\ln K_{ij} = y^{\circ} + b_i(T_{ij}^{-1} - \beta^{-1}) \quad [18]$$

de droites de van't Hoff (i et j se rapportant respectivement à l'amine et à la température) se coupant en un point de coordonnées β^{-1} et y° s'il existe une relation d'isoéquilibre. Pour résoudre statistiquement l'équation [18] nous utiliserons le programme écrit par Exner - Berthelot *et al.*⁽³¹⁾. Ce programme analyse sur une même feuille de calcul EXCEL97[®] l'ensemble des données (K_{ij}, T_{ij}) nécessaires au calcul des coefficients de régression des ℓ droites de van't Hoff de chacune des i amines (i varie de 1 à ℓ). Nous avons utilisé l'outil appelé SOLVEUR, un programme de résolution des systèmes d'équations non linéaires, pour tenter de savoir avec quel niveau de confiance on pouvait admettre que toutes ces droites avaient une intersection commune. Le calcul est alors programmé en quatre étapes successives :

- la première étape effectue simplement le calcul des coefficients de régression des ℓ droites de van't Hoff : les droites sont libres et les pentes et les ordonnées à l'origine sont, au facteur R près, respectivement égales à $-\Delta H$ et à ΔS . La précision des ajustements de chaque droite est mesurée par la somme des carrés des déviations des

points expérimentaux à la droite ($\sum d_{ij}^2$) et la précision globale de l'ensemble des ajustements peut être estimée en faisant la somme des carrés des déviations pour les ℓ droites ($\sum d_{ij}^2$). Le degré de liberté du système global est $f_{00} = N - 2\ell$, si N est le nombre total des températures étudiées pour toutes les amines, c'est-à-dire le nombre total de points du système. L'écart-type de l'estimation est alors donné par l'équation [19] :

$$s_{00} = \sqrt{\left(\sum d_{ij}^2 / f_{00} \right)} \quad [19]$$

- Dans la deuxième étape, on contraint l'ensemble des ℓ droites à passer par un même point d'abscisse arbitraire $1/T$ et on calcule comme précédemment la somme des carrés des déviations des points expérimentaux pour l'ensemble des droites ($\sum d'_{ij}^2$), puis l'écart-type s_0 (eq. [20]).

$$s_0 = \sqrt{\left(\sum d'_{ij}^2 / f_0 \right)} \quad [20]$$

Alors que la somme $\sum d'_{ij}^2$ des carrés des déviations aux droites contraintes est toujours supérieure à la somme $\sum d_{ij}^2$ des carrés des déviations aux droites de van't Hoff, ce n'est pas le cas de l'écart-type s_0 qui peut être inférieur, égal ou supérieur à s_{00} . En effet, le degré de liberté est plus grand lorsque les ℓ droites passent par un point fixe dont l'abscisse est imposée ($f_0 = N - \ell - 1$) ou estimée par le calcul ($f_0 = N - \ell - 2$) que lorsque les droites sont libres ($f_{00} = N - 2\ell$).

- Dans une troisième étape, on recherche l'abscisse $1/T$ (finie ou infinie) pour laquelle s_0 est minimum. Cette abscisse est la valeur β^{-1} de l'équation [18].

Si $s_0 < s_{00}$, la relation d'isoéquilibre est prouvée expérimentalement et aucun test n'est nécessaire. En revanche, lorsque s_0 est supérieur à s_{00} , ce qui est le cas le plus général, il faut étudier si cette augmentation est significative en comparant les variances

de l'ensemble des points dans les deux cas des droites contraintes et non contraintes au moyen du test F (éq. [21]) et des tables de Fisher au niveau de confiance 95%.

$$F = \frac{\left(\sum d'_{ij}{}^2 - \sum d_{ij}^2 \right)}{\sum d_{ij}^2} * \frac{f_{00}}{f_0 - f_{00}} \quad [21]$$

Les deux cas particuliers des relations isoentropiques et isoenthalpiques évoqués ci-dessus peuvent également être testés de la même façon en recherchant si l'augmentation de variance est significative lorsque l'abscisse imposée pour le point d'intersection commun est soit nulle ($\beta^{-1} = 0$; la relation est isoentropique), soit infinie ($\beta^{-1} \rightarrow \infty$; la relation est isoenthalpique).

Les enthalpies et les entropies calculées par la loi de van't Hoff pour 75 jeux de valeurs $\log K, 1/T$ sont rassemblées dans le tableau I par ordre croissant d'entropie. Les bases hétéropolyfonctionnelles (*e.g.* la N-méthylmorpholine), dont les paramètres thermodynamiques sont composites ne sont pas traitées dans cette analyse.

Si on admet que l'erreur expérimentale sur l'entropie est de l'ordre de $\pm 3 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ (*vide supra*), un examen de ce tableau suffit à démontrer qu'il n'existe pas de relation complètement générale entre l'enthalpie et l'entropie. On constate en effet que pour une valeur d'enthalpie sensiblement identique, la quinuclidine et la triéthylamine (respectivement 37,7 et 39,4 kJ mol^{-1} dans CCl_4) ont des entropies qui diffèrent de 20,6 $\text{J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ dans CCl_4 . Cette différence d'entropie est du même ordre de grandeur dans le tétrachoroéthylène et dans le cyclohexane (tableau II); elle ne peut donc pas être attribuée à une interaction de l'amine avec le solvant.

Tableau I a - Composés de trop faibles entropies pour entrer dans la relation d'isentrope.

N° Base	$-\Delta S^\circ_x$	$-\Delta H^\circ_x$
81 Hexaméthylène-tétramine	43,2	26,15
22 Propargylamine	45,8	28,18
72 Diazabicyclooctane	47,3	32,99
81' Hexaméthylène-tétramine	48,7	28,03
92 N,N-Diméthylpropargylamine	48,7	29,27
55' N-Méthylpropargylamine	49,0	29,93
82 N-Méthyl-tétrahydroisoquinoline	49,7	30,83

Tableau I c - Composés de trop fortes entropies pour entrer dans la relation d'isentrope.

N° Base	$-\Delta S^\circ_x$	$-\Delta H^\circ_x$
69 N,N,N',N'-Tétraméthylhexane-1,6-diamine	54,1	32,35
32 Dibutylamine	54,4	34,04
94 N,N-Diméthylaminopropylchloride	54,6	34,47
70' N,N,N',N'-Tétraméthyléthylène-diamine	54,8	34,79
90 N-Méthyl-2-[3-trifluorométhylphényl]pyrrolidine	54,9	31,88
93 N,N-Diméthylbenzylamine	55,0	35,85
33 Diisopropylamine	55,0	35,08
89 N-Méthyl-2-[3-fluorophényl]pyrrolidine	55,1	32,93
87 N-Méthyl-2-phénylpyrrolidine	55,2	33,27
96 Triallylamine	55,3	35,66
44 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine	55,4	38,06
88 1,2,2,6,6-Pentaméthylpipéridine	55,6	35,01
64' Triéthylamine	55,7	35,21
68 N,N-Diisopropyléthylamine	55,8	35,63
64 Triéthylamine	55,8	37,68
66 Tributylamine	55,9	35,03

Tableau I b - 52 composés vérifiant la relation d'isentrope.

N° Base	$-\Delta S^\circ_x$	$-\Delta H^\circ_x$
36 Azétidine	51,0	35,67
3 <i>c</i> -Hexylamine	51,1	34,26
92' N,N-Diméthylpropargylamine	51,4	30,29
39 Pipéridine	51,7	34,80
38 Pipérazine	52,0	33,32
10 <i>n</i> -Butylamine	52,2	33,70
42' Tétrahydroisoquinoline	52,2	33,11
62 Triméthylamine	52,4	33,48
72' Diazabicyclooctane	52,4	35,12
6 <i>t</i> -Butylamine	52,7	34,20
55 N-Méthylpropargylamine	53,0	31,01
1 Ammoniac	53,1	31,49
22' Propargylamine	53,1	30,63
37' Pyrrolidine	53,1	36,09
47 2-[3-Fluorophényl]pyrrolidine	53,1	31,09
25 N-Méthyléthylamine	53,7	34,69
91 N,N-Diméthylallylamine	53,8	32,84
24' Trifluoroéthylamine	53,9	26,10

Tableau I d - Composés hétéropolyfonctionnels nécessitant une correction non statistique des paramètres thermodynamiques, non traités dans l'analyse d'isoequilibre

N° Base	$-\Delta S^\circ_x$	$-\Delta H^\circ_x$
46 Thiomorpholine	51,0	30,41
46' Thiomorpholine	49,8	30,30
49 Thiazolidine	40,7	24,76
85 N-Méthylmorpholine	44,5	28,58
98 Tripropargylamine	42,0	23,23
98' Tripropargylamine	39,4	22,17

Les numéros affectés d'un signe ' correspondent aux bases dont les valeurs thermodynamiques sont relatives à une mesure dans C₂Cl₄.

Tableau II. Influence du solvant sur les paramètres thermodynamiques de l'association du pFP avec la quinuclidine et la triéthylamine.

	Quinuclidine			Triéthylamine		
	$-\Delta G_x^\circ$ ^a	$-\Delta H_x^\circ$ ^a	$-\Delta S_x^\circ$ ^b	$-\Delta G_x^\circ$ ^a	$-\Delta H_x^\circ$ ^a	$-\Delta S_x^\circ$ ^b
CCl ₄	21,0	37,7	55,8	16,6	39,4	76,4
C ₂ Cl ₄	21,5	38,1	55,4	17,0	39,0	73,9
c-C ₆ H ₁₂	22,7	39,9	57,7	17,7	40,2	75,7

^a kJ mol⁻¹. ^b J mol⁻¹ K⁻¹.

L'analyse des 634 couples de valeurs ($\ln K, 1/T$) correspondant aux 75 amines monofonctionnelles et homopolyfonctionnelles du tableau I confirme l'absence de toute relation d'isoéquilibre et d'isoentropie (tableau III, lignes 1 et 4) puisque la valeur de la fonction discriminante F est près de dix fois supérieure à la valeur critique F_C donnée par les tables de Fisher pour un niveau de confiance de 95%.

Cependant, on observe que la méthylation de chacun des hydrogènes de l'ammoniac ne se traduit par aucune augmentation de l'entropie :

**Tableau III.** Analyse des relations d'isoéquilibre pour divers échantillons d'amines

Échantillon	Nombre de bases	Nombre de points	van't Hoff		Relation d'isoéquilibre				
			s_{00} ^a	f_{00} ^b	s_0 ^c	f_0 ^b	F ^d	F _C ^e	Résultat
1 Toutes les amines	75	634	0,0162	484	0,0268	557	14,37	1,366	Rejetée
2 51,1 < ΔS < 56,1	38	308	0,0138	232	0,0141	268	1,356	1,582	Acceptée
3 Isoentropique	52	432	0,0177	328	0,0181	378	1,343	1,466	Acceptée

Échantillon	Nombre de bases	Nombre de points	van't Hoff		Réaction isoentropique				
			s_{00} ^a	f_{00} ^b	s_0 ^c	f_0 ^b	F ^d	F _C ^e	Résultat
4 Toutes les amines	75	634	0,0162	484	0,0278	558	15,64	1,363	Rejetée
5 51,1 < ΔS < 56,1	38	308	0,0138	232	0,0141	269	1,350	1,572	Acceptée
6 Isoentropique	52	432	0,0177	328	0,0182	379	1,413	1,461	Acceptée

^a Équation [19]. ^b Nombre de degrés de liberté. ^c Équation [20]. ^d Équation [21]. ^e Valeur critique du test de Fisher donné par les tables au niveau de confiance 95%.

Par ailleurs, plus de la moitié de notre échantillonnage de bases (38 amines primaires secondaires ou tertiaires dans CCl_4 ou dans C_2Cl_4) a une valeur d'entropie comprise dans le domaine d'incertitude de $\pm 3 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ encadrant l'entropie de l'ammoniac. Les lignes 2 et 5 du tableau III montrent qu'effectivement la relation d'isoentropie est validée pour ces 38 composés dont le ΔS est compris entre -51,1 et -56,1 $\text{J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$. Nous avons alors élargi notre ensemble de composés pas à pas en progressant vers les plus fortes entropies comme vers les plus faibles entropies jusqu'à ce que le programme n'accepte plus le caractère isoentropique des données. Le plus grand ensemble de bases possible répondant à une relation d'isoentropie (tableau III, lignes 3 et 6) contenant 52 composés est présenté dans le sous - tableau Ib et les composés rejetés par les tests statistiques sont rassemblés dans les sous - tableaux Ia et Ic. Ces 52 amines ont une entropie moyenne de - 54,9 $\text{J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ et la tolérance supportée par les statistiques est de $\pm 4 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ en bon accord avec la valeur estimée pour l'incertitude des mesures expérimentales. On note que l'ammoniac et 9 amines primaires (90 %) sont inclus dans cet ensemble de bases qui comprend 25 amines secondaires (90 %) et 17 amines tertiaires (49 %). Cette baisse du pourcentage qui s'accroît quand on augmente le nombre de substituants de l'azote est la conséquence de l'encombrement croissant de la paire libre. Lorsque ces substituants deviennent volumineux on observe en effet une augmentation très nette de l'entropie de complexation par liaison hydrogène (sous - tableau Ic) et les composés dont l'azote est très encombré tels que la N,N-diisopropyléthylamine **68** ou la 1,2,2,6,6-pentaméthyl-pipéridine **88** ne rentrent plus dans la relation d'isoentropie. Enfin, un petit nombre de composés sont également exclus de la relation à cause de leurs trop faibles entropies (sous - tableau Ia). Dans ce cas, nous n'avons pas pu identifier clairement les raisons de ces déviations. Cependant, on note que pour 5 de ces 7 composés, les entropies

mesurées dans C_2Cl_4 , sont significativement différentes, ce qui replace 4 d'entre eux dans le tableau principal. Il n'est donc pas impossible que les problèmes expérimentaux de réaction avec le solvant que nous avons rencontrés avec quelques amines soient la cause de ces valeurs anormales d'entropie.

Nous retiendrons donc que la complexation du pFP avec les amines est une réaction isoentropique avec une valeur moyenne d'entropie de $-55 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$. La cause principale de l'augmentation d'entropie dans cette famille des amines est l'effet stérique des substituants. Cet effet ne se fait sentir qu'à partir d'un niveau élevé de substitution de l'azote puisque la quasi-totalité des amines primaires et la majorité des amines secondaires, à l'exception de la dibutylamine **32**, de la diisopropylamine **33** et de la tétraméthylpipéridine **44**, donnent une réaction de complexation isoentropique.

3 - Conclusions.

Chacune des échelles $\Delta\nu$, ΔG et ΔH apporte des renseignements spécifiques sur la basicité de liaison H des amines.

La comparaison des échelles $\Delta\nu$ et ΔG permet de mettre en évidence les effets statistiques, de second site, de variation d'hybridation de l'azote et, principalement, les effets stériques sur l'énergie de Gibbs de complexation de liaison H des amines. Cependant, $\Delta\nu$ ne permet de calculer avec une certaine précision ΔH que pour les amines primaires et secondaires, et à condition de séparer ces deux sous-familles.

L'échelle ΔH semble peu sensible aux effets stériques et pourrait constituer le paramètre expérimental de choix à comparer avec les calculs théoriques de variation d'énergie électronique au cours de la complexation des amines par liaison H.

L'échelle ΔG mesure l'ensemble des effets structuraux sur la basicité des amines, aussi bien électroniques que stériques. L'existence d'un caractère isoentropique pour la

complexation par liaison H des amines “non stériques” pourrait permettre de déterminer la contribution stérique à l'entropie, s'il était possible de définir sans arbitraire la famille des amines non stériques vis-à-vis du 4-fluorophénol.

Bibliographie

- (1) R. M. Badger, S. H. Bauer, *J. Chem. Phys.*, **5**, 839, (1937).
- (2) R. M. Badger, *J. Chem. Phys.*, **8**, 288, (1940).
- (3) (a) E. D. Becker, *Spectrochim. Acta*, **17**, 436, (1961). (b) R. West, D. L. Powell, L. S. Whatley, M. K. T. Lee, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3221 (1962). (c) M. D. Jøesten, R. S. Drago, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3817, (1962). (d) T. Gramstad, *Spectrochim. Acta*, **19**, 497, (1963). (e) D. L. Powell, R. West, *Spectrochim. Acta*, **20**, 983, (1964). (f) D. A. K. Jones, J. G. Watkinson, *J. Chem. Soc.*, 2366 (1964). (g) D. Neerick, L. Lamberts, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **75**, 473, (1966). (h) D. Neerick, L. Lamberts, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **75**, 484, (1966). (i) S. Singh, A. S. N. Murthy, C. N. R. Rao, *Trans. Far. Soc.*, **62**, 1056, (1966). (j) T. M. Barakat, M. J. Nelson, S. M. Nelson, A. D. E. Pullin, *Trans. Far. Soc.*, **62**, 2674, (1966). (k) T. D. Epley, R. S. Drago, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5770, (1967). (l) T. Gramstad, J. Sandström, *Spectrochim. Acta*, **25A**, 31, (1969). (m) K. F. Purcell, J. A. Stikeleather, S. D. Brunk, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 4019, (1969). (n) R. S. Drago, T. D. Epley, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 2883, (1969). (o) E. M. Arnett, L. Joris, E. Mitchell, T. S. S. R. Murty, T. M. Gorie, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 2365, (1970). (p) G. C. Vogel, R. S. Drago *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 5347, (1970). (q) R. S. Drago, N. O'Bryan, G. C. Vogel, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 3924, (1970). (r) A. D. Sherry, K. F. Purcell, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 1853, (1972). (s) E. M. Arnett, E. J. Mitchell, T. S. S. R. Murty, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 3875, (1974). (t) J. Rossarie, J. P. Gallas, C. Binet, R. Romanet, *J. Chem. Phys.*, **75**, 63, (1978). (u) P. Goralski, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, **89**, 2433, (1993). (v) M. H. Abraham, D. V. Prior, R. A. Schulz, J. J. Morris, P. J. Taylor, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, **94**, 879, (1998).
- (4) T. Gramstad, *Spectrochim. Acta*, **19**, 497, (1963).
- (5) E. D. Raczynska, C. Laurence, P. Nicolet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1491 (1988).
- (6) C. Laurence, M. Berthelot, M. Helbert, K. Sraïdi, *J. Phys. Chem.*, **93**, 3799 (1989).
- (7) E. D. Raczynska, C. Laurence, M. Berthelot, *Can. J. Chem.*, **70**, 2203 (1992).
- (8) J. Y. Le Questel, C. Laurence, A. Lachkar, M. Helbert, M. Berthelot, , *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 2091 (1992).
- (9) M. Berthelot, M. Helbert, C. Laurence, J. Y. Le Questel, *J. Phys. Org. Chem.*, **6** 302 (1993).
- (10) C. Laurence, M. Berthelot, M. Luçon, D. G. Morris, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 491 (1994).

-
- (11) F. Besseau, C. Laurence, M. Berthelot, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 485 (1994).
- (12) C. Laurence, M. Berthelot, J. Y. Le Questel, M. J. El Ghomari, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 2075 (1995).
- (13) A. Chardin, C. Laurence, M. Berthelot, D. G. Morris, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **133**, 389 (1996).
- (14) F. Besseau, C. Laurence, M. Berthelot, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **133**, 381 (1996).
- (15) A. Chardin, C. Laurence, M. Berthelot, D. G. Morris, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1047 (1996).
- (16) F. Besseau, M. Luçon, C. Laurence, M. Berthelot, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 101 (1998).
- (17) M. Berthelot, C. Laurence, M. Safar, F. Besseau, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 283 (1998).
- (18) M. Berthelot, F. Besseau, C. Laurence, *Eur. J. Org. Chem.*, 925 (1998).
- (19) M. Charton, *Topics in Current Chemistry*, **114**, 57, (1983).
- (20) L. P. Hammett, *Physical Organic Chemistry*, 2^e édition, McGraw Hill, New-York, (1970).
- (21) R. W. Taft, *Steric Effects in Organic Chemistry*, Ch. 13, ed. M. S. Newman, Wiley, New-York, (1956).
- (22) C. Hansch, *Acc. Chem. Research*, **2**, 232, (1969).
- (23) E. Grunwald, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 846, (1948).
- (24) R. S. Drago, *Coord. Chem. Rev.*, **33**, 251 (1980).
- (25) V. Gutman, *Electrochimica Acta*, **21**, 661 (1976).
- (26) P. C. Maria, J. F. Gal, *J. Phys. Chem.*, **89**, 1296 (1985).
- (27) Cette partie de la discussion, comprise entre les équations [7] et [14] est adaptée de : W. B. Jensen, *The Lewis Acid-Base Concepts*, Wiley, New-York, (1980).
- (28) J. E. Lefler, E. Grunwald, *Rates and Equilibria of Organic Reactions*, Wiley, New-York, (1963).
- (29) R. R. Krug, W. C. Hunter, R. A. Grieger, *J. Phys. Chem.*, **80**, 2325, (1976).
- (30) O. Exner, *Prog. Phys. Org. Chem*, **10**, 411, (1973).
- (31) C. Ouvrard, M. Berthelot, T. Lamer, O. Exner, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, soumis.

Chapitre III - Relations structure - basicité de liaison H.

Les effets structuraux sur la basicité de Brønsted des amines, en phases aqueuse et gazeuse, ont fait l'objet de nombreux travaux⁽¹⁻⁶⁾ et sont désormais bien établies. Les effets de polarisabilité (en phase gazeuse principalement)⁽⁷⁾, inductif⁽⁷⁾, de résonance⁽⁷⁾ et d'inhibition stérique de résonance^(8, 9) ainsi que la liaison H intramoléculaire⁽¹⁰⁾ et la réhybridation de l'azote par tension de cycle⁽¹¹⁾ sont à l'origine des principales variations de basicité. La basicité vis-à-vis d'acides de Lewis comme BMe₃ a également permis de mettre en évidence le mécanisme stérique de tension frontale⁽¹²⁾.

Les effets structuraux sur la basicité de liaison H des amines semblent n'avoir fait l'objet que de deux études sur les constantes de formation K . La première, sur les complexes du phénol⁽¹³⁾, relie K aux constantes polaires⁽¹⁴⁾ σ^* et stérique⁽¹⁴⁾ E_s , et la deuxième, sur les complexes du chloroforme⁽¹⁵⁾, relie K non-additivement à un paramètre stérique E_s^c corrigé⁽¹⁶⁾. Ces travaux portent quasi-exclusivement sur des alkylamines.

Notre échantillonnage d'amines (*vide supra*) permet d'étudier d'autres effets structuraux. Nous n'avons cependant pas étudié l'effet de résonance car les amines aromatiques ont fait l'objet du travail de Marquis⁽¹⁷⁾.

Avant d'établir des relations structure - basicité de liaison H, nous avons d'abord étudié la structure des amines *in vacuo*, en optimisant leur géométrie par des calculs *ab initio* HF/6-31G**. Cette étape paraît indispensable du fait de la grande flexibilité conformationnelle des amines aliphatiques. Les résultats théoriques obtenus seront confrontés aux déterminations expérimentales, principalement celles effectuées par spectroscopie de rotation⁽¹⁸⁾.

Nous avons ensuite recherché des relations entre basicité de liaison H et paramètres empiriques et théoriques de substituant de nature électronique (σ_α et σ_F)⁽⁷⁾ ou stérique (E_s ⁽¹⁴⁾ ou v ⁽¹⁹⁾). Les questions qui se posent sont, par exemple, de déterminer (i) pour les substituants alkyles la part des effets électroniques, qui augmentent la basicité, et des effets stériques, qui la diminuent, et (ii) pour les substituants à fort effet inductif la sensibilité à et l'additivité de leurs effets, ainsi que la transférabilité aux systèmes flexibles des paramètres σ_F déterminés à partir de systèmes rigides⁽²⁰⁾.

Quoiqu'utiles ces relations demeurent de validité limitée et d'interprétation non dépourvue d'ambiguïté. Nous nous tournerons donc vers des descripteurs théoriques de la basicité, comme le potentiel électrostatique minimum autour de l'azote. Plus ambitieusement nous avons essayé de calculer *ab initio* la basicité de liaison H des amines. En remplaçant le 4-fluorophénol par l'eau comme donneur de liaison H, pour des raisons évidentes de coût de calcul, nous avons obtenu au niveau B3LYP / 6-311+G** des résultats préliminaires sur l'énergie et la géométrie de ces complexes eau - amines en bon accord avec l'expérience. Les résultats expérimentaux utilisés seront : l'enthalpie des complexes du 4-fluorophénol déterminée dans ce travail, quelques géométries micro-ondes de complexes eau - amines, et les nombreuses données radiales et angulaires sur les complexes de liaison H des amines à l'état solide, extraites de la CSD (Cambridge Structural Database)⁽²¹⁾, qui seront traitées statistiquement pour lisser les distorsions de la liaison H dues à l'état solide.

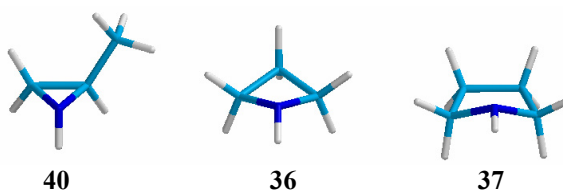
1 - Structure des amines.

L'étude structurale théorique des amines a été réalisée au niveau *ab initio* HF / 6-31G** grâce aux programmes Spartan 4.0⁽²²⁾ et Gaussian 94⁽²³⁾ en partant, quand cela était possible, des géométries expérimentales micro-onde ou de diffraction électronique. L'optimisation de quelques autres conformères permet de confirmer (ou d'infirmer) ces résultats. Nous obtenons en général un bon accord avec l'expérience, sans trop prêter attention aux longueurs de liaison ou angles qui dépendent beaucoup, d'une part de la méthode expérimentale⁽²⁴⁾, et d'autre part du niveau de la base théorique utilisée.

L'ensemble des amines de l'échantillonnage expérimental n'a fait l'objet que d'une étude conformationnelle rapide. La taille de cet échantillon, ainsi que la flexibilité structurale des composés étudiés, explique pourquoi nous n'avons pas fait d'analyse conformationnelle complète. Pour les alkylamines notamment, la structure linéaire se révèle être la plus stable après optimisation de quelques autres isomères conformationnels.

1.1 - Composés monocycliques.

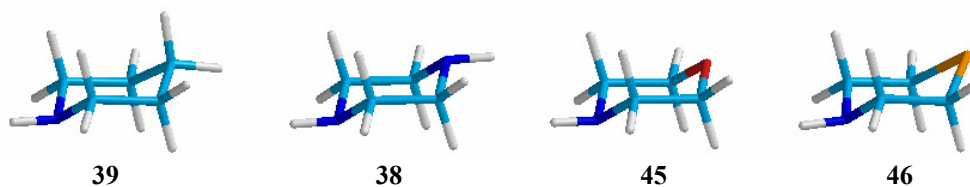
- **2-méthylaziridine 40.** Le groupement méthyle se place en position *cis* vis-à-vis de la paire libre de l'azote (la position *trans* est déstabilisée de 2,6 kJ mol⁻¹).
- **Azétidine 36.** Le cycle adopte une conformation plissée, avec l'hydrogène amino en position équatoriale.



• **Pyrrolidines.** La forme enveloppe avec les 4 carbones coplanaires et l'hydrogène amino en position équatoriale est vérifiée pour la pyrrolidine **37**, ainsi que pour les pyrrolidines substituées par les groupements 2-phényle (**43**), 2-(3-fluoro)phényle (**47**) et 2-(3-trifluorométhyl)phényle (**48**). La substitution de l'hydrogène amino par les groupements méthyle (**75**, **87**, **89**, **90**), chloroéthyle (**86**) ou butyle (**79**) donne les mêmes résultats. Les trois substituants aromatiques adoptent une conformation très similaire à celle de la nicotine, avec les cycles perpendiculaires l'un à l'autre (*vide infra*).

Pour la thiazolidine **49**, la présence de l'atome de soufre conduit à une légère distorsion du cycle, tout en gardant une forme globale enveloppe, alors que Caminati *et al.*⁽²⁵⁾ proposent la forme twist comme étant la plus stable. Contrairement aux autres pyrrolidines, cette fois-ci c'est la paire libre de l'azote qui se trouve en position équatoriale.

• **Cycles à 6 atomes.** L'ensemble des pipéridines **39**, **77**, **83**, **84**, pipérazines **38**, **76**, morpholines **45**, **85** et thiomorpholine **46** présentent la conformation chaise avec le substituant du groupe amino en position équatoriale. Expérimentalement, les études micro-onde et de diffraction électronique sur les composés **38**⁽²⁶⁾, **39**⁽²⁷⁻²⁹⁾, **45**⁽³⁰⁾, **46**⁽³¹⁾, **76**⁽³²⁾ et **85**⁽³³⁾ montrent également leur préférence pour la forme chaise et la position équatoriale du substituant de l'azote.

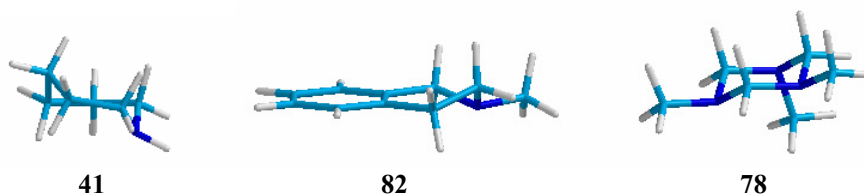


La 3-chlorométhyl-1-méthylpipéridine **83**, comme la 4-chloro-1-méthylpipéridine **84**, possède deux diastéréoisomères dont les deux groupements sont en position équatoriale pour le plus stable.

• **Hexaméthylènimine 41.** Comme le cycloheptane⁽³⁴⁾, cette structure adopte une conformation “twist-chair”.

• **Tétrahydroisoquinolines 45, 82.** Ces “pipéridines” possèdent deux carbones sp^2 contraignant trois liaisons C-C à être coplanaires. Comme pour le cyclohexène⁽³⁵⁾, les deux structures, méthylée ou non, adoptent une forme “demi - chaise”. Notons la différence entre l’amine secondaire, dont l’hydrogène est en position axiale, et l’amine tertiaire, dont le méthyle est en position équatoriale.

• **1,3,5-triméthylhexahydro-1,3,5-triazine 78.** La forme chaise est toujours privilégiée. Deux groupements méthyles sont en position équatoriale et le troisième en axial. Cette conformation, la plus stable de 6 kJ mol^{-1} , est confirmée par l’étude RMN de Bushweller *et al.*⁽³⁶⁾.



Dans la série des amines cycliques secondaires, de la 2-méthylaziridine à l’hexaméthylènimine, on mesure un angle CNC augmentant régulièrement de 61° à 114° (tableau I), ce qui confère à l’azote un caractère p croissant.

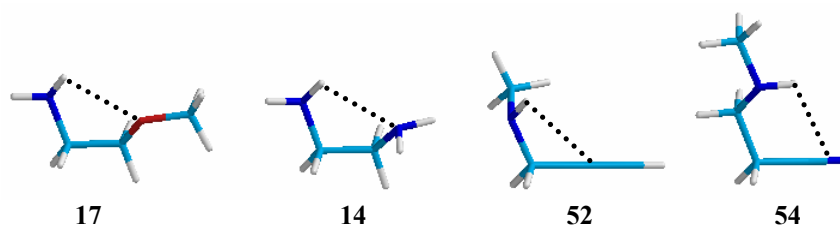
Tableau I - Angles θ_{CNC} (degrés) des amines cycliques

Base	40	36	37	39	41
$\theta_{\text{CNC}} (^\circ)$	61	91	105	113	114

1.2 - Composés pouvant former des liaisons H intramoléculaires N-H...X (X = N, O, Cl, F, C≡N, π).

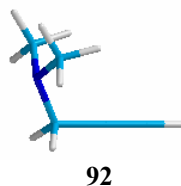
Par effet coopératif⁽³⁷⁾, une liaison intramoléculaire N-H...X renforce la basicité de liaison H de NH. Par exemple, dans les diamines N₁-H...N₂, la basicité de N₁ est renforcée au détriment de N₂ qui ne peut plus donner de liaison H intermoléculaire.

Les amines primaires et secondaires ont la possibilité de former ce type de liaison intramoléculaire avec un atome électronégatif, et plusieurs études expérimentales le confirment pour l'éthylènediamine **14**⁽³⁸⁾, la 2-méthoxyéthylamine **17**⁽³⁹⁾, la phénylamine **19**⁽⁴⁰⁾, l'allylamine **20**⁽⁴¹⁾, la propargylamine **22**⁽⁴²⁾, la N-méthylallylamine **49**⁽⁴³⁾, la N-méthylpropargylamine **52**⁽⁴⁴⁾, le N-méthylaminopropionitrile **54**⁽⁴⁵⁾ et le N-méthylaminoacétonitrile **56**⁽⁴⁶⁾. On obtient par optimisation géométrique des résultats en accord avec l'expérience. La liaison H est sensiblement plus forte (plus courte et plus linéaire) pour une liaison H intramoléculaire avec un azote amino ou un oxygène que pour un site π ou nitrile.

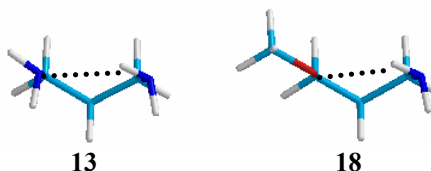


Notons que pour ces derniers composés, la géométrie du conformère le plus stable peut aussi bien être expliquée par une répulsion des zones de forte densité électronique (de l'azote et du site π C≡C ou C≡N) que par une attraction entre l'hydrogène NH et le site π. Par exemple, la N,N-diméthylpropargylamine **92** ne possède pas d'hydrogène susceptible de former une liaison intramoléculaire, mais la paire libre de l'azote se place

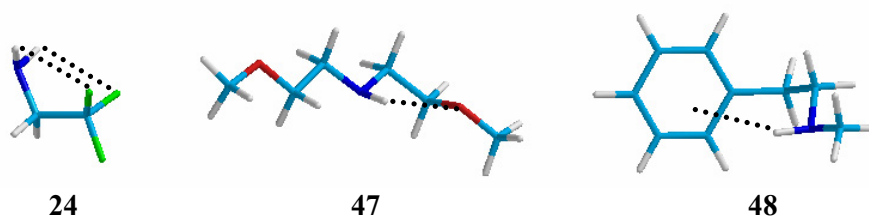
tout de même en *trans* du groupement propargyle afin de réduire la répulsion électronique.



On observe également une liaison H intramoléculaire dans le 1,3-diaminopropane **13**, et dans la 3-méthoxypropylamine **18**, qui forment un “cycle” à 6 atomes de structure



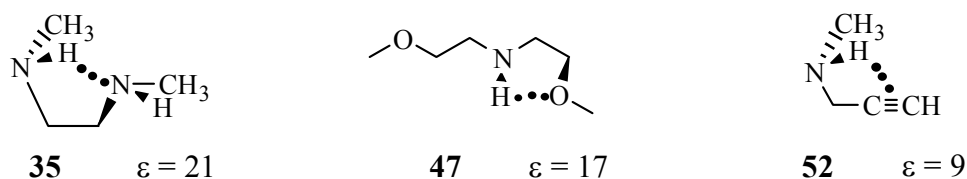
chaise particulièrement stabilisante. L'aminopropionitrile **23** adopte la conformation gauche pour être en interaction avec le groupement nitrile. Dans la 2,2,2-trifluoroéthylamine **24**, les deux hydrogènes amino sont dirigés vers un atome de fluor. La bis-(2-méthoxyéthylamine) **47** possède deux atomes d'oxygène potentiellement accepteur de liaison H, et une liaison H est effectivement formée avec un oxygène. La N-méthylphénylétamine **48** adopte la même conformation que son homologue non méthylé avec l'hydrogène amino à une courte distance du cycle aromatique.



Pour différentes raisons, certains composés n'adoptent pas ce type de conformation. Le 1,4-diaminobutane **15** et 1,6-diaminohexane **16** sont dans la conformation où la chaîne carbonée est plane et “zigzag”, car la cyclisation par liaison H est moins stabilisante que pour les bases **13** et **14**. La N,N'-diméthyléthylènediamine

35 présente deux conformères, avec et sans liaison H, de très faible différence d'énergie (néanmoins en faveur de la seconde forme). Pour la dichloroéthylamine, la présence des deux atomes de chlore offre la possibilité de former une liaison H intramoléculaire, mais cette dernière est trop peu stabilisante pour que la molécule abandonne la structure zigzag.

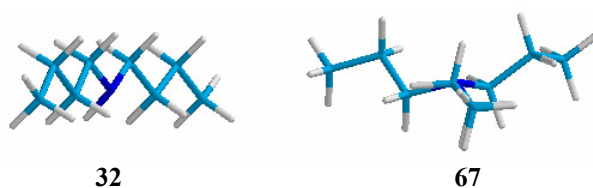
Dans leur étude par spectrométrie infrarouge sur les alkylamino-alkanonitriles, Mori *et al.*⁽⁴⁷⁾ observent une liaison H intramoléculaire pour des acétonitriles et des propionitriles en solution dans CCl₄. Nous avons nous-mêmes remarqué une augmentation significative du coefficient d'absorption molaire ϵ_{NH} (dm³ mol⁻¹ cm⁻¹) de la bande d'élongation N-H pour certains composés formant d'éventuelles liaisons H intramoléculaires. Ainsi, on mesure $\epsilon_{\text{NH}} = 21$, 17 et 9 pour les bases **35**, **47** et **52** au lieu



de $\epsilon_{\text{NH}} \sim 2$ pour les alkylamines secondaires car la présence de la liaison H augmente la polarité de la liaison N-H.

1.3 - Alkylamines.

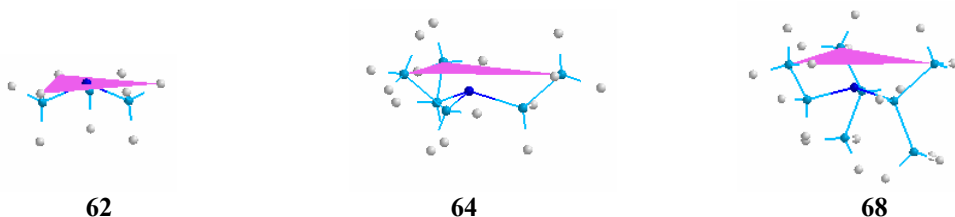
Nous observons, de manière générale, une structure zigzag pour ces composés très flexibles. L'augmentation du nombre et de la taille des substituants de l'azote a



tendance à dissimuler la paire libre vis-à-vis d'un donneur de liaison H. Il est possible d'apprécier son encombrement en sommant les trois angles RNR'. On mesure 323° pour

l'ammoniac et environ 329° pour les amines primaires quelle que soit la ramification du substituant (de la méthylamine **9** à l'adamantanamine **2**). La valeur de cet angle est de 333° pour les amines secondaires peu encombrées (Me_2NH **29**, $n\text{-BuNHMe}$ **28**), mais la ramification du carbone α a pour effet d'augmenter cette valeur, 337° pour $t\text{-BuNHMe}$ **30** ou $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ **33**, jusqu'à une valeur limite de 360° pour $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ **34**. Cette conformation plane est confirmée par les travaux de Fjedelberg⁽⁴⁸⁾ par diffraction électronique en phase gazeuse. Cette somme d'angle augmente également pour les amines tertiaires de 336° pour la triméthylamine **62** jusqu'à 350° pour la base de Hünig **68**, le composé le plus ramifié.

La définition d'un plan reliant les atomes dirigés vers la paire libre en β de l'azote (hydrogène pour les groupements méthyles) permet également d'estimer l'espace occupé par les substituants autour de la paire libre, mais uniquement pour la sous-famille des amines tertiaires. L'azote de la triméthylamine **62** se trouve au-dessus de ce plan ($+0,03\text{\AA}$), alors que l'allongement de chaîne de la triéthylamine **64** à la trioctylamine **65** le repousse sous ce plan ($-0,53$ à $-0,56\text{\AA}$) et que la ramification de deux substituants (base de Hünig **68**) accentue encore le phénomène ($-0,81\text{\AA}$). De la



même manière, les amines bicycliques se présentent avec l'azote juste au-dessus du plan contrairement aux amines monocycliques. Ceci suggère bien une plus grande accessibilité de la paire libre lorsque les trois substituants sont contraints à rester en arrière.

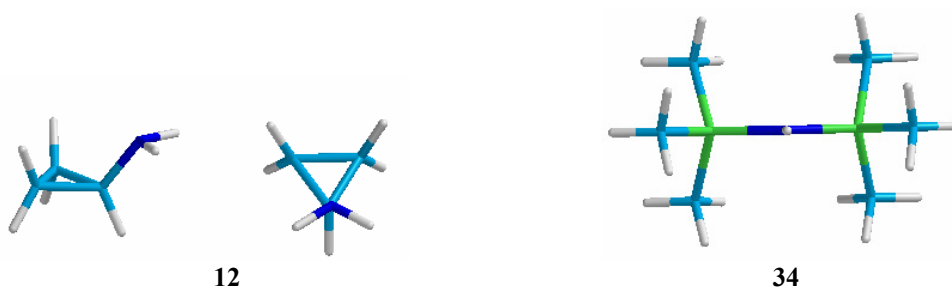
1.4 - Cyclopropylamine **12**.

Ce composé a fait l'objet de plusieurs études structurales en diffraction électronique⁽⁴⁹⁾ et micro-onde^(50, 51). Iijima *et al.*⁽⁴⁹⁾ observent notamment une longueur de liaison C-N significativement plus courte (1,429Å) que pour la méthylamine (1,472Å) et l'isopropylamine (1,469Å). Notre étude théorique confirme ce raccourcissement puisqu'on mesure les longueurs respectives $d_{C-N} = 1,434, 1,452$, et $1,458 \text{ Å}$ pour *c*-PrNH₂, MeNH₂ et *i*-PrNH₂. Cette particularité pourrait s'expliquer par une conjugaison du groupement cyclopropyle avec l'azote.

Le conformère observé expérimentalement est celui que nous trouvons le plus stable par le calcul. Il présente la paire libre de l'azote en *trans* de l'hydrogène méthylène.

1.5 - 1,1,1,3,3,3 - hexaméthylidisilazane **34**.

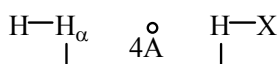
La diffraction électronique fait apparaître⁽⁴⁸⁾ un arrangement planaire autour de l'azote. Les longueurs de liaison N-Si sont courtes (1,738Å) et l'angle Si-N-Si particulièrement ouvert (131,3°). Ceci confère à l'azote une hybridation proche de l'hybridation sp^2 . Nos calculs sont conformes à la structure expérimentale ($d_{Si-N} = 1,743 \text{ Å}$, $\theta_{SiNSi} = 136^\circ$, et trois substituants de l'azote coplanaires).



2 - Relations avec les paramètres empiriques de substituant.

Dans les amines aliphatiques un substituant peut faire varier la basicité de liaison H principalement par effets de polarisabilité, inductif (ou de champ) et stérique.

L'effet inductif peut être décrit empiriquement par une constante de substituant $\sigma_F(X)$ définie à partir de constantes d'ionisation d'acides carboxyliques⁽²⁰⁾, par exemple XCH_2COOH ⁽⁵²⁾, ou théoriquement à partir de la polarisation de la liaison du dihydrogène par une molécule HX. À partir du modèle ci-dessous, Topsom⁽⁵³⁾ a montré



que la variation de la charge de Mulliken de H_α calculée au niveau HF/6-31G** était bien reliée aux constantes expérimentales inductives par l'équation [1] :

$$\sigma_F(X) = -35,5 \Delta q(H_\alpha) \quad [1]$$

L'effet inductif du substituant électroattracteur CH_2CF_3 explique ainsi que le pK_{HB} de $CF_3CH_2NH_2$, 0,71, est très inférieur à celui de l'ammoniac, 1,74.

L'effet de polarisabilité est important principalement pour les substituants alkyles. Il peut être mesuré par une constante σ_α définie par Hehre *et al.*⁽⁵⁴⁾ à partir de la variation du potentiel de polarisation PP du méthane par substitution, calculé à 3Å de l'atome de carbone au niveau HF/3-21G (éq. [2]). Ainsi l'augmentation de pK_{HB} en

$$\sigma_\alpha(X) = PP(CH_3X) - PP(CH_4) \quad [2]$$

passant de l'ammoniac (1,74) à l'adamantanamine (2,30) est due principalement à l'effet de polarisabilité du substituant 1-adamantyle.

Il est beaucoup plus difficile de définir des constantes stériques de substituant comme Gallo l'a montré dans une importante mise au point⁽⁵⁵⁾. Si l'on retient comme définition de l'effet stérique d'un substituant sa capacité à occuper l'espace, il paraît

logique d'utiliser l'échelle upsilon, υ , définie géométriquement par Charton⁽⁵⁶⁾ à partir des rayons de van der Waals des atomes constitutifs. Remarquons que les constantes de polarisabilité et stérique sont reliées car elles dépendent toutes les deux de l'importance du nuage électronique. Pour l'hydrogène et les dix substituants alkyles utilisés dans ce travail, le coefficient de corrélation entre σ_α et υ est 0,951. Les effets de polarisabilité et stérique ne pourront donc être différenciés que par le sens de la variation de basicité. La polarisabilité **augmente** la basicité de liaison H, probablement en augmentant les contributions des effets de dispersion et de polarisation à l'énergie de la liaison H. Au contraire l'effet stérique **diminue** la basicité de liaison H. Ainsi la base de Hünig *i*-Pr₂NEt **68** a une valeur pK_{HB} (1,05) beaucoup plus faible que celle de l'ammoniac (1,74) car les trois substituants Et et *i*-Pr encombrement la paire libre de l'azote (fig. 1). Les paramètres^(56, 57) σ_α , σ_F et υ utilisés dans ce travail sont rassemblés dans le tableau II.

Tableau II - Constantes de polarisabilité⁽⁵⁷⁾ σ_α , inductive⁽⁵⁷⁾ σ_F et stérique⁽⁵⁶⁾ υ des substituants de l'azote des amines étudiées.

Substituant	σ_α	υ	σ_F	Substituant	σ_α	υ	σ_F
H	0	0	0	(CH ₂) ₂ NHMe ^a	-0,56	-	0,03
Me	-0,35	0,52	0	(CH ₂) ₂ NMe ₂ ^a	-0,59	-	0,03
Et	-0,49	0,56	0	CH ₂ CH ₂ Ph	-0,65	0,70	0,03
<i>n</i> -Pr	-0,54	0,68	0	CH ₂ CH=CH ₂	-0,57	0,69	0,03
<i>n</i> -Bu	-0,57	0,68	0	(CH ₂) ₂ NH ₂ ^a	-0,53	-	0,04
<i>n</i> -Oct	-0,59	0,68	0	(CH ₂) ₃ OMe ^a	-0,58	0,69	0,04
<i>n</i> -Hexadécyl ^a	-0,59	0,68	0	CH ₂ Ph	-0,70	0,70	0,05
<i>i</i> -Pr	-0,62	0,76	0	(CH ₂) ₃ Cl ^a	-0,60		0,06
<i>t</i> -Bu	-0,75	1,24	0	(CH ₂) ₂ OMe	-0,52	0,89	0,07
<i>c</i> -Hex	-0,76	0,87	0	CH ₂ C≡CH	-0,61	-	0,12
1-Adam	-0,95	1,33	0	(CH ₂) ₂ Cl	-0,57	0,97	0,12
<i>c</i> -Pr	-0,62	1,06	0	(CH ₂) ₂ C≡N ^a	-0,59	-	0,16
(CH ₂) ₆ NMe ₂ ^a	-0,62	-	0	CH ₂ CF ₃	-0,46	-	0,23
(CH ₂) ₆ NH ₂ ^a	-0,62	-	0	CH ₂ C≡N ^a	-0,55	0,89	0,31
(CH ₂) ₄ NH ₂ ^a	-0,60	-	0,01	SiMe ₃	-0,72	1,40	-0,02
(CH ₂) ₃ NH ₂ ^a	-0,58	-	0,02				

^a Les valeurs σ_α et σ_F sont calculées par les formules : $\sigma_\alpha (XCH_2) = \sigma_\alpha (CH_3) + \sigma_\alpha (X) / 2,3$ et $\sigma_F [X(CH_2)_n] = \sigma_F [X(CH_2)_{n-1}] / 1,95$.

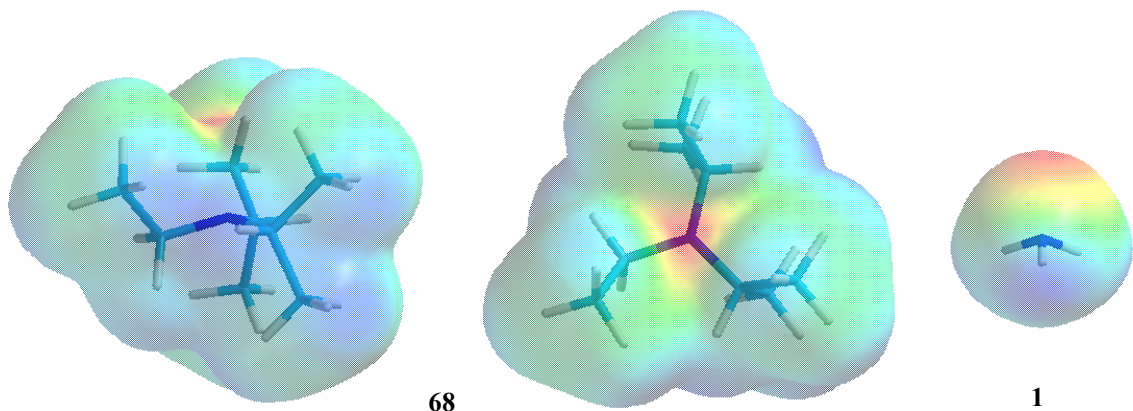


Fig. 1 - Surface d'isodensité électronique 0,001 e/bohr³ de la base de Hünig **68** calculée au niveau HF / 6-31G**, avec un code de couleurs montrant la zone de potentiel électrostatique correspondant à la paire libre de l'azote. Cette zone apparaît très encombrée par les substituants de l'azote, comparativement à l'ammoniac **1** à droite.

Pour les amines primaires les effets stériques sont probablement faibles car leurs valeurs pK_{HB} **augmentent** avec la taille du substituant, aussi bien par allongement de chaîne, de Me (2,20) à *n*-Oct (2,27), que par ramification de Me (2,20) à 1-adamantyle (2,30). C'est donc l'effet de polarisabilité qui explique l'influence des substituants alkyles, comme le montre la corrélation entre pK_{HB} et σ_α de la figure 2. 75% de la variation de pK_{HB} de l'ammoniac **1** à la 1-adamantanamine **2** est expliquée par σ_α .

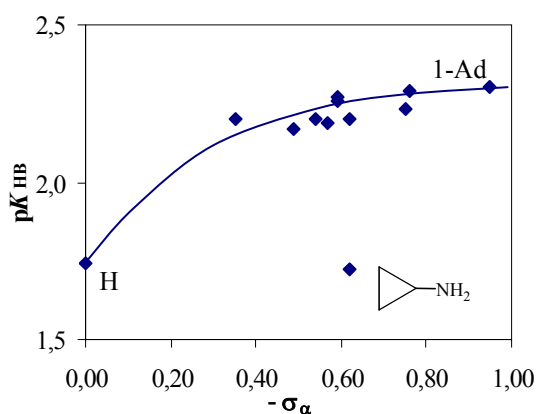
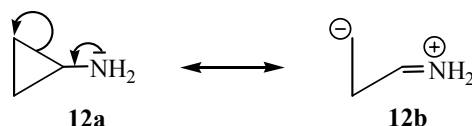


Fig. 2 - Relation entre pK_{HB} et la constante de polarisabilité σ_α pour les alkylamines primaires. La cyclopropylamine **12** n'obéit pas à cette relation.

La cyclopropylamine n'obéit pas à cette corrélation (fig. 2). Avec un pK_{HB} de 1,72 c'est une base plus faible que l'amine non cyclique de même polarisabilité, *i*-PrNH₂ (pK_{HB} = 2,20). Cette diminution de basicité pourrait être interprétée par l'effet de

résonance électroattracteur du substituant cyclopropyle. La plus courte distance C-N de la cyclopropylamine (1,429Å) comparativement à l'isopropylamine (1,469Å)⁽⁵¹⁾ pourrait indiquer une certaine participation de la forme limite **12b** à la structure de la



cyclopropylamine. Cependant des calculs *ab initio* montrent que cette explication est peut-être simpliste⁽⁵⁸⁾.

Les effets inductifs électroattracteurs diminuent également les pK_{HB} des amines primaires XNH_2 . Pour 13 substituants X (CH_3 , $H_2N(CH_2)_2$, $H_2N(CH_2)_3$, $H_2N(CH_2)_4$, $H_2N(CH_2)_6$, $MeO(CH_2)_2$, $MeO(CH_2)_3$, $Ph(CH_2)_2$, $H_2C=CHCH_2$, $PhCH_2$, $HC\equiv CCH_2$, $N\equiv C(CH_2)_2$, CF_3CH_2) la constante σ_F explique 88% de la variance de pK_{HB} . Cependant les 4 amines primaires avec liaison H intramoléculaire ont des valeurs pK_{HB} trop fortes par rapport à celles prédites par σ_F , puisque ce paramètre ne peut prendre en considération l'effet de coopérativité de la liaison H intramoléculaire. Après avoir exclu ces 4 amines, nous voyons que σ_F peut expliquer 97% de la variance de la basicité de liaison H des amines primaires (à effet de polarisabilité quasi-constant) (fig. 3, éq. [3]).

$$pK_{HB} = 2,23 - 6,21 \sigma_F \quad [3]$$

$n = 9, \quad r = 0,986, \quad s = 0,09, \quad F = 252$

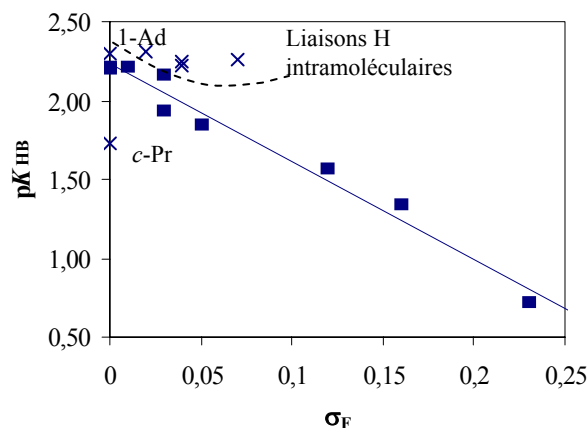


Fig. 3 - Relation entre pK_{HB} et la constante inductive σ_F du substituant X des amines primaires XNH_2 . La cyclopropylamine **12** (effet de résonance ?), la 1-adamantanamine **2** (effet de polarisabilité), l'éthylènediamine **14**, la 1,3-diaminopropane **13**, la 2-méthoxyéthylamine **17** et la 3-méthoxypropylamine **18** (liaison H intramoléculaire) sont exclues de la corrélation.

Dans le même esprit, pour que la somme des constantes σ_F des substituants des amines secondaires $XX'NH$ puisse expliquer 95% de la variance de pK_{HB} (fig. 4, éq. [4]) il faut exclure les amines à liaison H intramoléculaire, mais également la

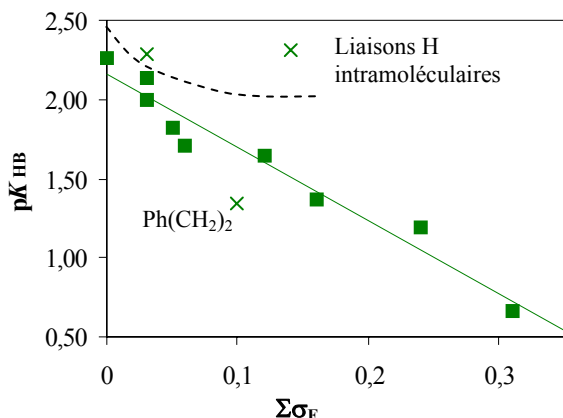


Fig. 4 - Relation entre pK_{HB} et la somme des constantes inductives σ_F des substituants dans les amines secondaires. Pour 12 amines secondaires $r^2 = 0,693$. En éliminant les amines à liaison H intramoléculaire, $MeNHCH_2CH_2NHMe$ **35**, et $(MeOCH_2CH_2)_2NH$ **50**, ainsi que l'amine stérique $(PhCH_2)_2NH$ **57**, r^2 remonte à 0,953.

$$pK_{HB} = 2,16 - 4,63 \Sigma\sigma_F \quad [4]$$

$$n = 9, \quad r = 0,976, \quad s = 0,12, \quad F = 141$$

dibenzylamine, ce que nous attribuons à l'effet stérique des deux groupes benzyle.

La moins bonne corrélation de pK_{HB} avec $\Sigma\sigma_F$ est obtenue pour les amines tertiaires (éq. [5]) puisque l'écart-type de l'estimation monte à 0,19. Avec trois

$$pK_{HB} = 1,95 - 3,80 \Sigma\sigma_F \quad [5]$$

$$n = 11, \quad r = 0,931, \quad s = 0,19, \quad F = 59$$

substituants sur l'azote il devient évidemment plus difficile de respecter les conditions d'obéissance de l'équation [5] que sont l'additivité des effets inductifs, la faiblesse des effets stériques et la constance des effets de polarisabilité.

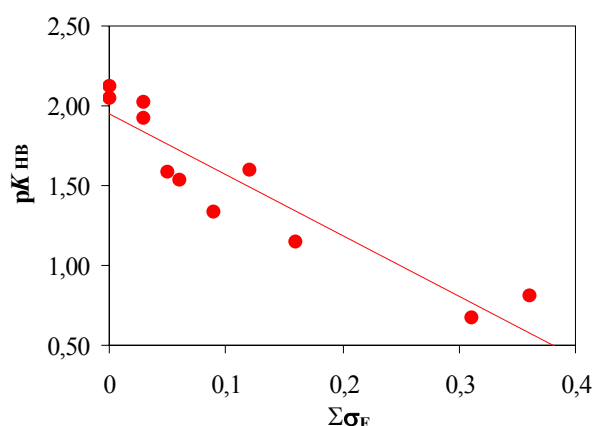


Fig. 5 - Relation entre pK_{HB} et la somme des constantes inductives σ_F des substituants dans les amines tertiaires.

L'importance croissante de l'effet stérique dans les alkylamines en allant des primaires, aux secondaires et aux tertiaires peut être illustrée en portant pK_{HB} en fonction de la constante stérique ν . Pour simplifier nous avons supposé l'additivité des effets stériques. En dépit de cette hypothèse grossière, la figure 5 montre assez bien

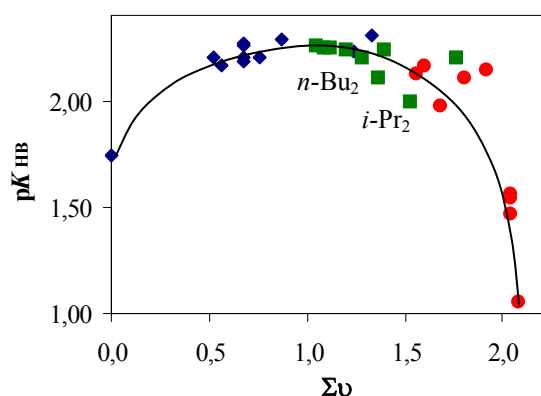


Fig. 6 - pK_{HB} en fonction de la somme des constantes stériques des substituants alkyles des alkylamines. NH_3 et amines primaires ($\blacklozenge$), amines secondaires ($\blacksquare$) et amines tertiaires ($\bullet$).

comment les valeurs pK_{HB} varient avec la taille des substituants alkyles. Pour l'ammoniac et les amines primaires nous avons déjà vu que pK_{HB} **augmentait** avec cette taille, car l'effet de polarisabilité prédomine. Pour les amines secondaires pK_{HB} **reste** grossièrement **constant** (entre 2,20 et 2,26, sauf $n\text{-Bu}_2\text{NH}$ **32** et $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ **33**) car les effets stériques et de polarisabilité se contrebalancent. Pour les amines tertiaires pK_{HB} **diminue** nettement avec la taille des substituants car cette fois les effets stériques l'emportent. L'insensibilité des constantes de formation de liaison H aux effets d'allongement et de ramification de chaîne des substituants alkyles observée en général

par Abraham *et al.*⁽⁵⁹⁾ ne provient donc pas d'une quasi-insensibilité aux effets électroniques et aux effets stériques des alkyles, comme le pensent ces auteurs, mais d'un phénomène de compensation entre ces deux effets antagonistes.

3 - Relations avec des descripteurs théoriques.

3.1 - Énergie de liaison H.

Le calcul de l'enthalpie et de l'entropie de complexation du pFP avec des amines possédant (i) de 1 à 17 atomes de la première période (de NH₃ **1** à l'hexadécylamine **5**), (ii) des atomes de la deuxième période (Si, S, Cl), et (iii) souvent de nombreuses conformations, est actuellement hors de portée de nos moyens de calcul et en dehors des limites de temps imposées par une thèse. Notons cependant l'existence de calculs pour le complexe phénol - oxirane⁽⁶⁰⁾ jusqu'aux niveaux MP2/6-31G** et B-LYP/6-311++G** qui reproduisent bien les résultats expérimentaux.

Pour abaisser le coût de calcul nous avons adopté plusieurs simplifications et / ou approximations. Nous avons d'abord remplacé le pFP par l'eau comme donneur de liaison H. Abraham *et al.*⁽⁵⁹⁾ ont montré qu'il existait une relation linéaire d'enthalpie libre entre les complexes de l'eau et du 4-fluorophénol avec diverses bases, dont les amines.

Nous avons ensuite négligé, ou supposé constante, l'énergie de solvation et donc calculé l'énergie de la liaison H *in vacuo*.

Puis nous avons ignoré les mouvements des noyaux en ne calculant que la variation d'énergie électronique, ΔE_{el} (équ. [6]), qui est égale, en valeur absolue, à

$$\Delta E_{el} = E_{el}(\text{complexe}) - [E_{el}(\text{H}_2\text{O}) + E_{el}(\text{amine})] \quad [6]$$

l'énergie de la liaison H, D_e . Cette énergie électronique est reliée à l'enthalpie à 298K par l'équation [7] dans laquelle l'énergie de vibration du point zéro, $\Delta ZPVE$, et celle

$$\Delta H_{298}^0 = \Delta E_{el} + \Delta ZPVE + \Delta E_{vib, therm} - 4 RT \quad [7]$$

due à la température, $\Delta E_{vib, therm}$, sont souvent relativement constantes dans une série. Puisque nous n'avons pas calculé les fréquences de vibration nous n'avons pu vérifier que les géométries optimisées correspondaient bien à des minima d'énergie. Cependant nos géométries calculées semblent en bon accord avec les géométries expérimentales des amines libres (*vide supra*) et de leurs complexes aussi bien à l'état gazeux qu'à l'état solide (*vide infra*).

Nous avons enfin négligé l'erreur due à la superposition des bases (BSSE). Cette BSSE est petite lorsqu'on utilise des bases de grande taille. Par exemple pour le complexe Me_3N / H_2O ($\Delta E_{el} = -22,1 \text{ kJ mol}^{-1}$) Ouvrard⁽⁶³⁾ a trouvé $2,6 \text{ kJ mol}^{-1}$ au niveau HF/6-311+G**. La BSSE est également relativement constante dans une série de complexes voisins.

Grâce à ces simplifications nous avons pu choisir un niveau de calcul élevé, B3LYP/6-311+G** // B3LYP/6-311+G**, c'est-à-dire un calcul de fonctionnelle de la densité (B3LYP) avec une triple zeta (311), fonction diffuse (+) et fonctions de polarisation (**). Un niveau de calcul équivalent a récemment été sélectionné par Rablen *et al.*⁽⁶²⁾ pour l'étude théorique des complexes de l'eau avec une série de petites molécules organiques. Nous avons également pu étudier un nombre élevé d'amines (12) dans un large éventail de valeurs expérimentales de ΔH_{298}^0 pour les complexes du pFP, de $37,7 \text{ kJ mol}^{-1}$ pour la quinuclidine **71** à $26,9 \text{ kJ mol}^{-1}$ pour la trifluoroéthylamine **24**, soit une variation d'environ 11 kJ mol^{-1} .

Les résultats sont présentés dans le tableau III. La corrélation de ΔE_{el} avec ΔH_{298}^0

Tableau III - Comparaison des énergies (kJ mol^{-1}) de liaison H des complexes de l'eau à l'état gazeux et des enthalpies de complexation (kJ mol^{-1}) à 298 K dans CCl_4 (ou C_2Cl_4) du 4-fluorophénol avec douze amines.

N°	Amine	$-\Delta E_{\text{el}}$	$-\Delta H_{\text{x}}^{\circ}$
24	Trifluoroéthylamine	25,64	26,88
12	<i>c</i> -Propylamine	28,88	31,88
85	N-Méthylmorpholine	29,18	30,42
22	Propargylamine	29,33	30,63
62	Triméthylamine	30,23	33,48
1	Ammoniac	30,58	31,49
29	Diméthylamine	31,32	35,13
9	Méthylamine	31,67	35,13
74	Tropane	31,78	35,66
39	Pipéridine	31,97	34,80
37	Pyrrolidine	32,97	36,09
71	Quinuclidine	33,14	37,68

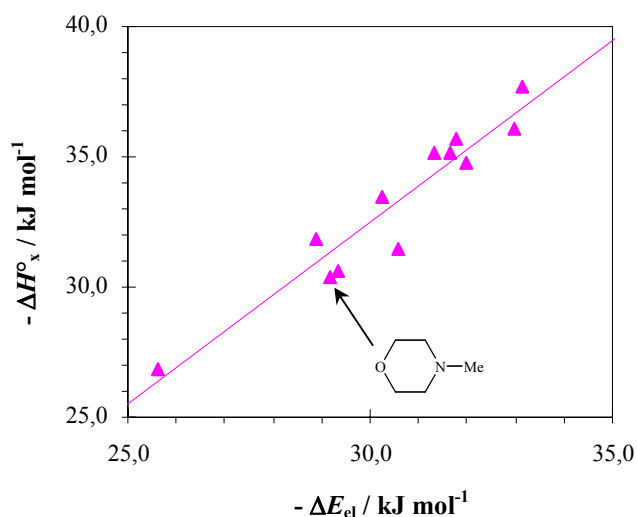


Fig. 7 - Relation linéaire entre l'enthalpie expérimentale de complexation du pFP et l'énergie électronique (B3LYP/6-311+G**) des complexes de l'eau pour douze amines primaires, secondaires et tertiaires, et l'ammoniac.

(fig. 7 ; éq. [8]) montre que l'énergie électronique des complexes de l'eau avec les

$$-\Delta H_{\text{x},298}^{\circ} (\text{pFP} / \text{amines}, \text{CCl}_4) = 1,40 [-\Delta E_{\text{el}} (\text{H}_2\text{O} / \text{amines}, \text{in vacuo})] - 9,47 \quad [8]$$

$$n = 12, \quad r = 0,956, \quad s = 0,94 \text{ kJ mol}^{-1}, \quad F = 106$$

amines à l'état gazeux explique 91 % de la variance de l'enthalpie de complexation du pFP avec les amines dans CCl_4 à 298 K. La qualité de cette corrélation justifie *a*

posteriori les approximations effectuées. La pente de 1,40 s'explique par le plus fort pouvoir donneur de liaison H du pFP par rapport à l'eau. L'ordonnée à l'origine de $-9,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ s'explique par la négligence de la BSSE et du mouvement des noyaux. Elle correspond à un $-\Delta E_{el}$ trop fort d'environ 7 kJ mol^{-1} . Cette valeur est du même ordre de grandeur que la différence $|\Delta E_{el}| - |\Delta H_{298}^{\circ}| = 9,8 \text{ kJ mol}^{-1}$ calculée par Ouvrard⁽⁶¹⁾ au niveau HF/6-311+G** pour le complexe de l'eau avec la triméthylamine.

La N-méthylmorpholine **85** est une base à double site nécessitant la correction des paramètres thermodynamiques expérimentaux (équation [22] chapitre I). Cette correction effectuée à partir des paramètres spectroscopiques (*vide supra*) s'avère être tout à fait raisonnable puisque dans l'équation [8], l'écart-type diminue de $1,23 \text{ kJ mol}^{-1}$ à $0,94 \text{ kJ mol}^{-1}$ après correction de la valeur d'enthalpie de complexation de liaison H.

3.2 - Géométrie de liaison H.

Le tableau IV rassemble les paramètres géométriques suivants pour les 13 complexes eau - amines que nous avons étudiés : la longueur $d_{N\cdots H}$ de la liaison H, la distance $d_{N\cdots O}$, l'allongement Δd_{O-H} de la liaison OH de l'eau, la linéarité θ_{NHO} , et un angle de directionnalité, τ , permettant de situer le vecteur $N\cdots H$ par rapport à la paire libre de l'azote. τ est l'angle du vecteur $N\cdots H$ avec les bissectrices (i) de l'angle HNH pour les amines primaires (moyenne des trois angles pour l'ammoniac), (ii) de l'angle CNC pour les amines secondaires, (iii) de la moyenne des trois angles CNC pour les amines tertiaires et (iv) pour les composés monocycliques, de l'angle CNC, où C sont les atomes de carbone du cycle comme l'illustre la figure 8. La figure 9 représente quelques-unes des structures optimisées.

Tableau IV - Paramètres géométriques théoriques des complexes de liaison H des amines avec l'eau, optimisés au niveau B3LYP/6-311+G**.

N°	Amine	$d_{N...H}^a$	$d_{N...O}^a$	$\Delta d_{O-H}^{a,b}$	θ_{NHO}^c	τ^c
24	Trifluoroéthylamine	1,971	2,909	0,0132	160,4	132,2
12	<i>c</i> -Propylamine	1,944	2,914	0,0173	170,5	122,9
85	N-Méthylmorpholine	1,917	2,891	0,0199	171,2	120,7
22	Propargylamine	1,941	2,897	0,0160	165,1	133,2
45	Morpholine	1,924	2,895	0,0192	169,7	124,6
62	Triméthylamine	1,910	2,886	0,0200	171,9	112,7
1	Ammoniac	1,960	2,930	0,0149	171,9	127,9
29	Diméthylamine	1,911	2,884	0,0195	170,6	122,2
9	Méthylamine	1,926	2,896	0,0178	170,1	129,9
74	Tropane	1,897	2,878	0,0226	179,1	117,3
39	Pipéridine	1,916	2,891	0,0205	171,5	124,7
37	Pyrrolidine	1,905	2,878	0,0205	170,0	120,0
71	Quinuclidine	1,886	2,865	0,0217	172,5	125,2

^a valeurs en Å. ^b Eau libre : $d_{O-H} = 0,9621$ Å en B3LYP/6-311+G**. ^c valeurs en degrés.

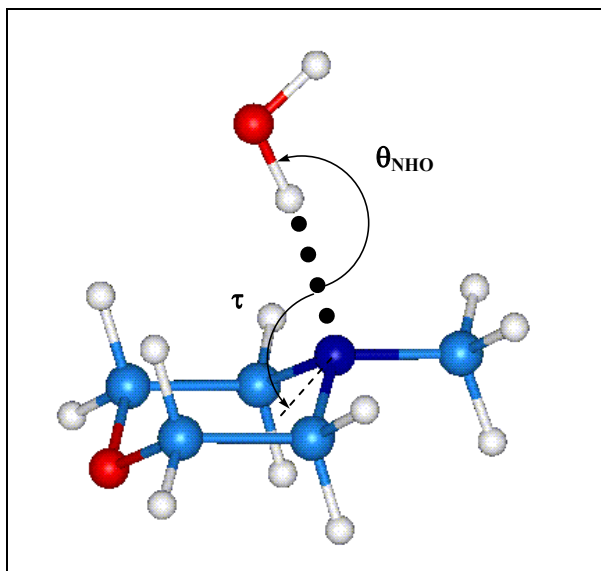


Fig. 8 - Paramètres caractéristiques de la géométrie de liaison H des complexes d'amines avec l'eau. La linéarité est représentée par l'angle θ_{NHO} et la directionnalité par l'angle τ .

Exemple de la N-méthylmorpholine **85**.

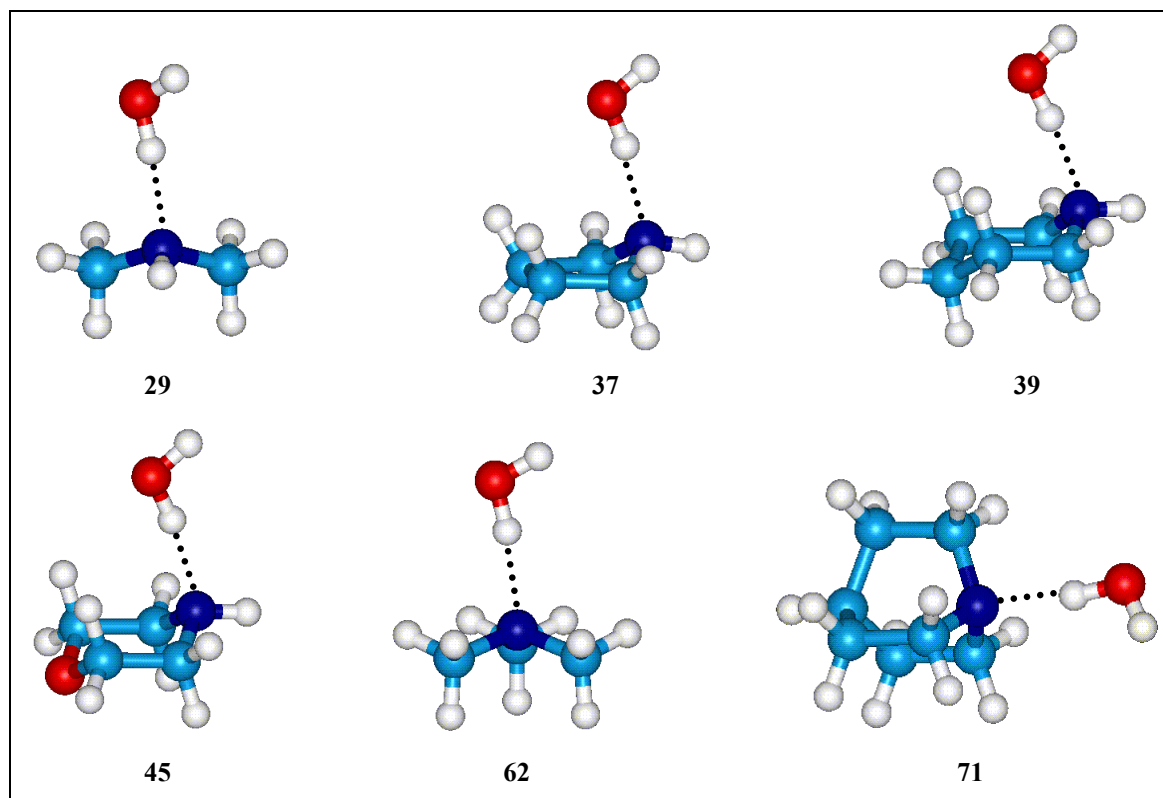


Fig. 9 - Géométries optimisées au niveau B3LYP/6-311+G** de complexes de l'eau avec la diméthylamine 29, la pyrrolidine 37, la pipéridine 39, la morpholine 45, la triméthylamine 62 et la quinuclidine 71.

Avant de rechercher des relations entre la basicité de liaison H et cette géométrie, il paraît nécessaire de comparer ces géométries calculées aux géométries expérimentales disponibles. Sept complexes de l'eau avec NH_3 ⁽⁶³⁾, Me_2NH ⁽⁶⁴⁾, Me_3N ⁽⁶⁵⁾, la pyrrolidine⁽⁶⁶⁾, la pipéridine⁽⁶⁷⁾, la morpholine⁽⁶⁸⁾ et la quinuclidine⁽⁶⁹⁾ ont été étudiés par spectroscopie de rotation en phase gazeuse. D'une manière générale l'accord est bon aussi bien sur $d_{\text{N}\cdots\text{H}}$ (e.g. morpholine : 1,924 Å calc. et 1,95 Å exp.), $d_{\text{N}\cdots\text{O}}$ (e.g. quinuclidine : 2,865 Å calc. et 2,851 Å exp.), la linéarité θ (e.g. pyrrolidine : 170° calc. et 163,5° exp.) que sur la directionnalité τ (e.g. pipéridine 124,7° calc. et 125,4° exp.). De même pour les trois amines secondaires cycliques (37, 39 et 45, figure 9) la théorie conduit, comme l'expérience, à la conformation équatoriale (position de l'hydrogène amino) et E (position de l'hydrogène "libre" de l'eau par rapport au cycle).

Les structures X du trihydrate de triéthylamine et des hémihydrates de l'éthylamine et de la *n*-butylamine sont plus difficiles à comparer aux géométries théoriques correspondantes (Me_3N et MeNH_2) à cause (i) de la difficulté de positionner l'hydrogène par diffraction électronique, (ii) de distorsions de la liaison H dues à l'empilement cristallin et (iii) de stœchiométries supérieures à 1 : 1. Cependant, il n'apparaît pas d'anomalies entre les résultats expérimentaux de l'état solide (tableau V) et ceux théoriques à l'état isolé (tableau IV).

Tableau V - Paramètres géométriques des complexes de l'eau avec des amines à l'état solide.

Complexe	$d_{\text{N}\cdots\text{H}}$ ^{a, b}	$d_{\text{N}\cdots\text{O}}$ ^a	θ_{NHO} ^c	θ ^{c, d}	φ ^{c, d}	Refcode ^e
$\text{Et}_3\text{N}, 3 \text{ H}_2\text{O}$	1,788	2,771	178	1	118	YINDUV
$\text{EtNH}_2, 0,5 \text{ H}_2\text{O}$	1,841	2,823	176	0	128	YECVUX
	1,871	2,849	173	9	131	
<i>n</i> -BuNH ₂ , 0,5 H ₂ O	1,876	2,849	170	4	123	YECWEI
	1,901	2,877	172	8	132	

^a Valeurs en Å. ^b Une structure neutronique (AHXGLP) donne un contact alcool - amine primaire de 1,760 Å. ^c Valeurs en degrés. ^d voir fig. 10. ^e Code de référence dans la base cristallographique de Cambridge⁽²¹⁾.

Pour lisser ces distorsions dues à l'état solide, nous avons recherché dans la base de données cristallographiques de Cambridge (CSD)⁽²¹⁾ l'ensemble des contacts de liaison H de l'eau avec les amines. Le tableau VI rassemble la moyenne des paramètres géométriques obtenus. Dans ce tableau la directionnalité τ est remplacée par des angles θ et φ qui tentent de définir la direction du vecteur $\text{N}\cdots\text{H}$ par rapport à la paire libre située dans un plan défini comme l'illustre la figure 10 : θ est égal à 0° si l'atome d'hydrogène se trouve dans ce plan et φ est égal à 125° s'il est selon l'axe de la paire. L'accord est étonnamment bon avec les résultats théoriques obtenus pour MeNH_2 , Me_2NH et Me_3N .

Tableau VI - Paramètres géométriques moyens des complexes de l'eau avec des amines répertoriées dans la CSD. Résultats théoriques entre parenthèses.

Amines	N ^a	d _{N...H} ^b	d _{N...O} ^b	θ ^c	φ ^c	θ_{NHO} ^c
Primaires	7	1,891 (1,926) ^d	2,860 (2,896) ^d	6	129	169 (170) ^d
Secondaires	21	1,932 (1,911) ^e	2,884 (2,884) ^e	6	130	165 (170) ^e
Tertiaires	63	1,925 (1,910) ^f	2,871 (2,886) ^f	7	127	164 (172) ^f

^a Nombre d'observations. ^b Valeurs en Å. ^c Valeurs en degrés. ^d Résultats théoriques pour MeNH₂.

^e Résultats théoriques pour Me₂NH. ^f Résultats théoriques pour Me₃N.

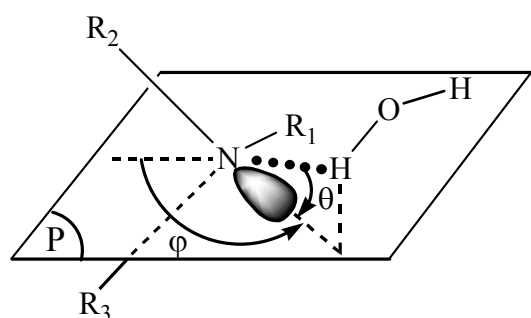


Fig. 10 - Angles pseudo - polaires θ et φ définissant la directionnalité de la liaison H dans la CSD. La paire libre hypothétique de l'azote est dans le plan P défini par NR₁ et la bissectrice de l'angle R₂NR₃.

Après avoir comparé nos résultats théoriques aux données expérimentales en phase gazeuse et à l'état solide, nous allons les confronter à nos données en solution. Pour une même base, on peut relier l'allongement, par complexation, de la liaison O-H d'une molécule d'eau à l'abaissement de fréquence $\Delta\nu(\text{OH})$ lors de la formation du complexe de liaison H de celle-ci avec le méthanol. En effet, selon les formules empiriques de Badger⁽⁷⁰⁾, Clark⁽⁷¹⁾ et Gordy⁽⁷²⁾ l'abaissement de fréquence provoqué par un abaissement de la constante de force de la liaison OH est associé à la longueur de la liaison OH. On obtient une bonne corrélation (éq. [9]) entre ces deux paramètres, ce qui

$$\Delta\nu(\text{OH}) = 21,85 \cdot 10^3 \cdot \Delta d_{\text{O-H}} - 42 \quad [9]$$

$$n = 13, \quad r = 0,972, \quad s = 15 \text{ cm}^{-1}, \quad F = 189$$

est d'autant plus remarquable que 5 amines sur les 13 étudiées sont des amines primaires et NH_3 , pour lesquelles la mesure de $\Delta\nu(\text{OH})$ est imprécise en raison de la présence des bandes d'élongation $\nu_s(\text{NH}_2)$ et $\nu_{as}(\text{NH}_2)$ (et de la bande ν_{HC} intense à 3330 cm^{-1} pour la propargylamine).

La corrélation de l'enthalpie de complexation expérimentale avec la longueur calculée de la liaison H, $d_{\text{N}\dots\text{H}}$, est par contre de qualité moindre ($r = 0,855$).

3.3 - Potentiel électrostatique.

Les descripteurs énergétique et, dans une moindre mesure, géométrique des complexes des amines avec l'eau sont satisfaisants pour prédire l'enthalpie de complexation de liaison H des amines. Cependant leur obtention nécessite une coûteuse optimisation de géométrie des complexes. Dans deux cas (DABCO et HMTA) nous n'avons d'ailleurs pu atteindre un minimum de la courbe d'énergie potentielle. Par ailleurs l'énergie de liaison H est une très petite différence entre deux termes énergétiques importants. Elle nécessite donc, pour être significative, l'utilisation de méthodes *post*-Hartree-Fock et de bases de taille élevée, à nouveau coûteuses en temps de calcul. Un certain nombre d'auteurs se sont donc tournés vers la recherche de propriétés de la base seule pour prédire sa basicité de liaison H. Le potentiel électrostatique semble constituer un bon descripteur, ce qui n'est pas surprenant lorsque la liaison H est principalement de nature électrostatique.

Le potentiel électrostatique moléculaire est égal à l'énergie d'interaction électrostatique entre cette molécule et une charge unité (proton). Il est donc exprimé en unité d'énergie. Il est rigoureusement défini par l'équation [10], dans laquelle Z_A est la

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{r}|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}') d\mathbf{r}'}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} \quad [10]$$

charge des noyaux A, localisés par R_A , et $\rho(r')$ est la densité électronique. Le signe de $V(r)$ est négatif quand l'attraction due aux électrons l'emporte sur la répulsion des noyaux. Cela se produit en particulier autour des paires libres des hétéroatomes basiques. Un donneur de liaison H sera donc attiré vers le point où $V(r)$ a sa valeur la plus négative $V_{\min}$ et / ou vers le minimum $V_{S,\min}$ sur la surface moléculaire. Cette surface est définie, selon Bader⁽⁷³⁾, par le contour d'isodensité électronique 0,001 e / bohr³. À l'intérieur d'une même famille, et donc pour les amines, $V_{S,\min}$ et $V_{\min}$ sont reliés (fig. 11). Nous utiliserons $V_{S,\min}$, la seule quantité calculée directement par les logiciels commerciaux (en kcal mol⁻¹ ; 1 cal = 4,184 J).

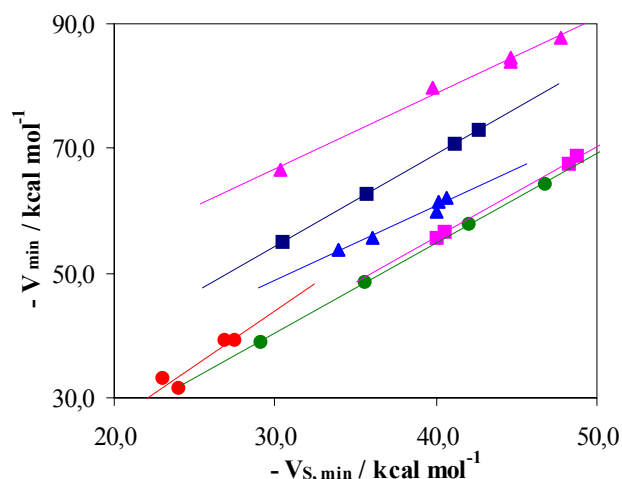


Fig. 11 - Relation par famille entre $V_{\min}$ et $V_{S,\min}$ calculés au niveau HF/6-31G* : Amines et NH_3 ($\blacktriangle$), Pyridines ($\blacksquare$), éthers et alcools ($\triangle$), carbonyles ($\blacksquare$), nitriles ($\bullet$) et thioéthers ($\bullet$). Données extraites de la référence 74.

Les premières relations entre basicité de liaison H et potentiels électrostatiques semblent dues à Politzer *et al.*⁽⁷⁴⁾. Par exemple l'équation [11] relie l'échelle pK_{HB} à la

$$pK_{HB} = -9,030 \cdot 10^{-2} V_{S,\min} - 2,341 \quad [11]$$

valeur $V_{S,\min}$ de 33 bases oxygénées, azotées, soufrées et π , avec un coefficient de corrélation de 0,902. Étonnamment Platts⁽⁷⁵⁾ ne trouve au contraire aucune corrélation entre un paramètre similaire de basicité de liaison H et le potentiel électro-statique de 38 bases π , N, S, et O. Cependant d'excellentes relations par famille ont été établies par

Kenny⁽⁷⁶⁾ pour 23 hétérocycles aromatiques azotées ($r^2 = 0,963$), Le Questel *et al.*⁽⁷⁷⁾ pour 18 nitriles ($r^2 = 0,979$), et Galabov *et al.* pour 21 bases carbonylées⁽⁷⁸⁾ ($r^2 = 0,958$) et 11 nitriles⁽⁷⁹⁾ ($r^2 = 0,992$).

Nous nous proposons de rechercher les relations pouvant exister entre ΔG_{HB} et $V_{S, \min}$ pour notre centaine d'amines. Du fait de ce nombre, nous avons dû limiter notre niveau de calcul à HF/6-31G** // HF/6-31G**. Le tableau VII rassemble les résultats de ce calcul. Pour toutes les amines et NH_3 , l'équation [12] montre que 62 % de la variance de ΔG_{HB} est expliqué par $V_{S, \min}$. À l'évidence cette relation ne présente que

$$-\Delta G_{HB} (\text{toutes amines}) = 0,350 (-V_{S, \min}) + 3,55 \quad [12]$$

$$n = 97, \quad r = 0,788, \quad s = 1,84, \quad F = 156$$

peu d'intérêt. Cependant l'examen de la figure 12 montre que NH_3 , les amines primaires

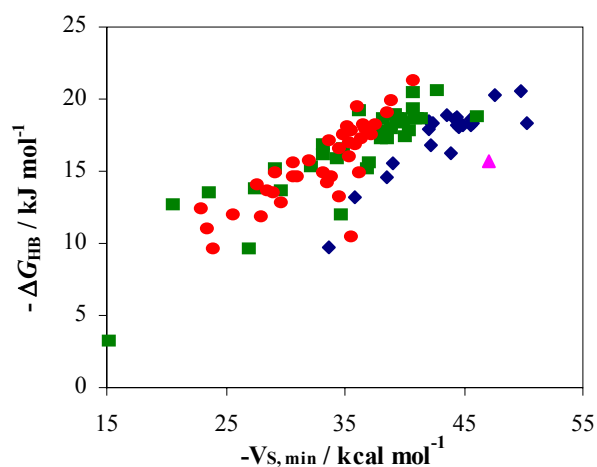


Fig. 12 - Énergie de Gibbs de formation de liaison H entre amines et 4-fluorophénol en fonction du potentiel électrostatique minimum autour de l'azote sur la surface moléculaire. Dans le plan $\Delta G_{HB}, V$, NH_3 (▲) se distingue des amines primaires (◆) et celles-ci se séparent des amines secondaires (■) et tertiaires (●).

et les amines secondaires et tertiaires se disposent différemment dans le plan $\Delta G_{HB}, V$. Nous avons donc recherché des corrélations séparées pour les amines primaires (sans NH_3), secondaires et tertiaires. Les équations correspondantes [13]-[15], illustrées

$$-\Delta G_{HB} (\text{amines I}) = 0,535 (-V_{S, \min}) - 5,77 \quad [13]$$

$$n = 23, \quad r = 0,886, \quad s = 1,12, \quad F = 77$$

Tableau VII - Potentiel électrostatique minimum $V_{S, \min}$ (kcal mol⁻¹) à la surface moléculaire de l'azote amino des amines. Enthalpie libre (kJ mol⁻¹) et enthalpie (kJ mol⁻¹) expérimentales de complexation corrigées d'un éventuel second site.

N°	Base	$-\Delta G_{HB,corr}$	$-\Delta H^{\circ}_{x,corr}$	$-V_{S, \min}$
1	Ammoniac	15,70	31,49	47,03
2	Adamantanamine	18,86		43,55
3	<i>c</i> -Hexylamine	18,78	34,26	44,44
4	<i>n</i> -Octylamine	18,59		45,62
5	<i>n</i> -Hexadécylamine	18,54		45,74
6	<i>t</i> -Butylamine	18,44	34,20	42,00
7	<i>i</i> -Propylamine	18,28		42,42
8	<i>n</i> -Propylamine	18,27		45,75
9	Méthylamine	18,21	35,13 ^a	44,64
10	<i>n</i> -Butylamine	18,19	33,70	45,53
11	Ethylamine	18,01		44,57
12	<i>c</i> -Propylamine	15,54	31,88	39,12
13	1,3-Diaminopropane	20,57		49,75
14	Ethylènediamine	20,26		47,54
15	1,4-Diaminobutane	18,26		44,37
16	1,6-Diaminohexane	18,24		44,91
17	2-Méthoxyéthylamine	18,56		44,21
18	3-Méthoxypropylamine	18,33		50,24
19	Phénétylamine	17,97		42,08
20	Allylamine	16,75		42,15
21	Benzylamine	16,22	32,35	43,83
22	Propargylamine	14,58	30,63 ^a	38,45
23	Aminopropionitrile	13,21		35,83
24	Trifluoroéthylamine	9,78	26,88	33,63
25	N-Méthyléthylamine	18,63	34,69	40,89
26	Diéthylamine	18,60	35,74	39,67
27	N-Méthylcyclohexylamine	18,57	35,21	39,32
28	N-Méthylbutylamine	18,55	35,38	41,31
29	Diméthylamine	18,55	35,13 ^a	40,99
30	N-Méthyltertiobutylamine	18,37	35,09	39,48
31	N-Méthylisopropylamine	18,35	35,01	39,94
32	Dibutylamine	17,81	35,56	40,36
33	Diisopropylamine	17,20	35,97	37,98
34	Hexaméthylidisilazane	3,14		15,15
35	N,N'-Diméthyléthylènediamine	18,88	35,63	42,31
36	Azétidine	20,57	35,67	42,72
37	Pyrrolidine	20,47	36,09 ^a	40,77
38	Pipérazine	17,81	35,03 ^a	38,18
39	Pipéridine	19,33	34,80	40,77
40	2-Méthylaziridine	18,81		46,12
41	Hexaméthylèneimine	18,56	35,08	38,19
42	Tétrahydroisoquinoline	17,38	33,11 ^a	40,07
43	2-Phénylpyrrolidine	16,78	33,27	33,07
44	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine	16,52	37,23	34,81
45	Morpholine	15,90		34,26
46	Thiomorpholine	15,27	31,19	32,11
47	2-(3-Fluorophényl)pyrrolidine	15,20	31,09	29,17
48	2-(3-Trifluorométhylphényl)pyrrolidine	13,69	30,47	27,43

N°	Base	$-\Delta G_{HB,corr}$	$-\Delta H^{\circ}_{x,corr}$	$-V_{S, min}$
49	Thiazolidine	12,01	26,51	34,64
50	Bis-(2-méthoxyéthylamine)	19,10		36,17
51	N-Méthylphénylamine	17,98	34,92	38,88
52	N-Méthylallylamine	17,19	34,07	38,57
53	N-Méthylbenzylamine	16,14	33,54 ^a	33,14
54	Diallylamine	15,51	32,80	36,94
55	N-Méthylpropargylamine	15,12	29,93 ^a	36,82
56	N-Méthylaminopropionitrile	13,61		29,64
57	Dibenzylamine	13,44		23,63
58	Dichloroéthylamine	12,59	30,23	20,63
59	N-Méthylaminoacétonitrile	9,57		26,87
60	N,N-Diméthyléthylamine	18,16	34,47	37,51
61	N,N-Diméthylcyclohexylamine	18,05	34,75	35,19
62	Triméthylamine	17,94	33,48	36,60
63	N,N-Diméthylisopropylamine	17,80	34,67	35,48
64	Triéthylamine	17,03	39,35	33,71
66	Tributylamine	14,61	38,40	33,87
67	Tripropylamine	14,17		33,57
68	N,N-Diisopropyléthylamine	11,79	33,89	27,91
69	N,N,N',N'-Tétraméthylhexane-1,6-diamine	17,48	35,15	37,15
70	N,N,N',N'-Tétraméthyléthylènediamine	17,29	35,49 ^a	36,33
71	Quinuclidine	21,23	37,68	40,72
72	Diazabicyclooctane	19,03	35,12 ^a	38,51
73	4-Phénylquinuclidine	19,81		38,82
74	Tropane	19,41	35,66	36,00
75	N-Méthylpyrrolidine	18,26	34,79 ^a	36,52
76	N,N'-Diméthylpipérazine	16,48	32,93	34,52
77	N-Méthylpipéridine	17,82	34,04	35,27
78	1,3,5-Triméthylhexahydrotriazine	14,82		36,17
79	N-Butylpyrrolidine	17,45	34,53	34,83
80	3-Chloroquinuclidine	17,01	34,11	35,37
81	Hexaméthylènetétramine	13,25	28,03 ^a	34,42
82	N-Méthyltétrahydroisoquinoline	16,04	30,83	35,30
83	3-Chlorométhyl-N-méthylpipéridine	15,69	32,87	32,01
84	4-Chloro-N-méthylpipéridine	15,50	32,18	30,60
85	N-Méthylmorpholine	14,64	30,42	30,61
86	1-(2-Chloroéthyl)pyrrolidine	14,03		27,57
87	N-Méthyl-2-phénylpyrrolidine	13,64	32,78	28,41
88	1,2,2,6,6-Pentaméthylpipéridine	12,78	34,03	29,59
89	N-Méthyl-2-(3-fluorophényl)pyrrolidine	11,98	31,01	25,67
90	N-Méthyl-2-(3-trifluorométhylphényl)pyrrolidine	11,04	29,26	23,33
91	N,N-Diméthylallylamine	16,76	32,84	35,81
92	N,N-Diméthylpropargylamine	14,89	30,29 ^a	33,22
93	N,N-Diméthylbenzylamine	14,88	33,13	29,07
94	N,N-Diméthylaminopropylchloride	14,58	32,45	30,91
95	N,N-Diméthylaminopropionitrile	12,37		22,83
96	Triallylamine	13,43	32,58	29,01
97	N,N-Diméthylaminoacétonitrile	9,58		23,86
98	Tripropargylamine	10,39	25,28 ^a	35,44

^a Valeurs C₂Cl₄ sélectionnées.

$$-\Delta G_{\text{HB}} (\text{amines II}) = 0,450 (-V_{\text{S,min}}) + 0,37 \quad [14]$$

$$n = 35, \quad r = 0,881, \quad s = 1,63, \quad F = 114$$

$$-\Delta G_{\text{HB}} (\text{amines III}) = 0,503 (-V_{\text{S,min}}) - 1,01 \quad [15]$$

$$n = 38, \quad r = 0,816, \quad s = 1,61, \quad F = 72$$

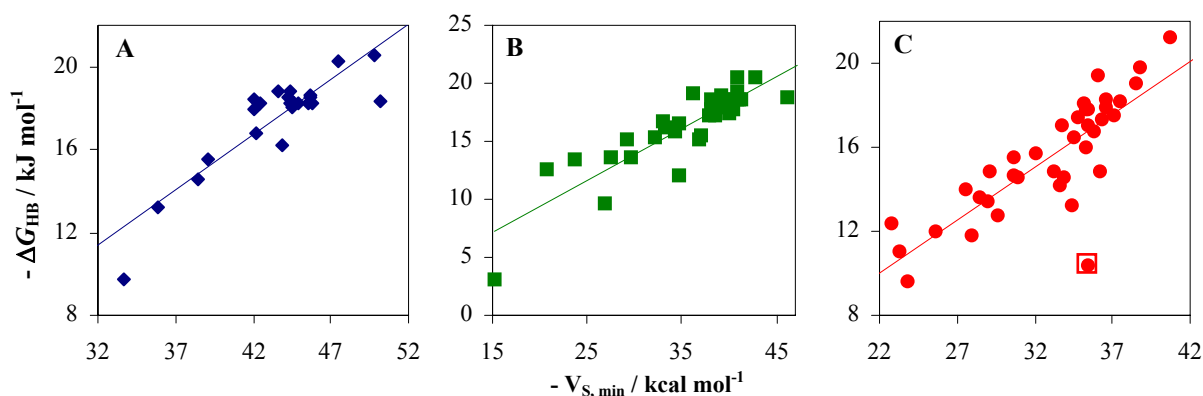
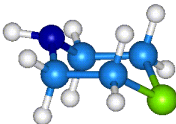
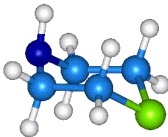
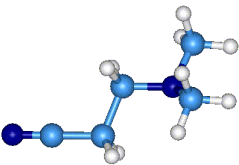
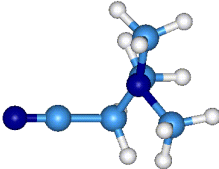


Fig. 13 - Corrélations entre potentiel électrostatique minimum à la surface moléculaire de l'azote et énergie de Gibbs de formation de liaison H entre le pFP et les amines primaires (A), secondaires (B) et tertiaires (C). On note que les amines secondaires et tertiaires stériques ne dévient pas. Pour les amines tertiaires, la tripropargylamine (□) dévie très fortement. En éliminant ce seul point r^2 augmente de 0,681 à 0,799.

figures 13A-13C sont de qualités supérieures à [12] mais les coefficients de corrélation restent inférieurs à ceux trouvés pour d'autres familles de base (*vide supra*). Cette détérioration ne semble pas provenir des effets stériques car les amines secondaires et tertiaires n'ont pas de corrélations significativement inférieures aux amines primaires. De plus, les amines secondaires et tertiaires les plus stériques, par exemple *i*-Pr₂NH et *i*-Pr₂NEt, ne se séparent pas de leurs familles respectives. Enfin les corrélations sont de qualité supérieure avec ΔG_{HB} , qui contient le plus d'effets stériques par le terme entropique, qu'avec ΔH : pour 8 amines primaires $r^2 = 0,856$ au lieu de 0,843, pour 28 amines secondaires $r^2 = 0,679$ au lieu de 0,410 et pour 31 amines tertiaires $r^2 = 0,584$ au lieu de 0,145. Cette observation est d'ailleurs inattendue, sauf si on admet que le potentiel électrostatique minimum sur la surface moléculaire mesure, d'une certaine manière, l'effet stérique des substituants sur la paire libre de l'azote.

Une première explication de ces corrélations avec $V_{S, \min}$ inférieures pour les amines pourrait provenir de la flexibilité conformationnelle de nombreuses amines étudiées, puisque les corrélations sont meilleures quand on se limite aux amines cycliques secondaires et tertiaires (rigides ou quasi - rigides). Effectivement, ΔG_{HB} correspond à une basicité moyenne des différents conformères existant dans CCl_4 alors que le calcul de $V_{S, \min}$ s'effectue à la géométrie du conformère le plus stable à l'état isolé par la méthode HF/6-31G** (sans avoir réellement exploré l'espace conformationnel (*vide supra*)). Nous avons effectivement trouvé des différences significatives entre les potentiels électrostatiques de conformères d'énergies voisines comme le montrent les deux exemples sélectionnés dans le tableau VIII.

Tableau VIII - Variation du potentiel électrostatique $V_{S, \min}$ (kcal mol^{-1}) pour différentes conformations de la thiomorpholine et le N,N-diméthylaminopropionitrile.

Conformères	ΔE^a	$V_{S, \min}$
Thiomorpholine		
	0	-36,28
	2,7	-32,11
N,N-diméthylaminopropionitrile		
	0	-22,83
	2,6	-37,63

^a Différence d'énergie avec le conformère le plus stable en kJ mol^{-1} .

La nature de l'hybridation de l'atome d'azote pourrait fournir une autre explication. En effet dans le plan $\Delta G_{HB}, V$ les bases azotées se séparent en fonction de l'hybridation de la paire libre de l'azote comme l'illustre la figure 14 pour les amines

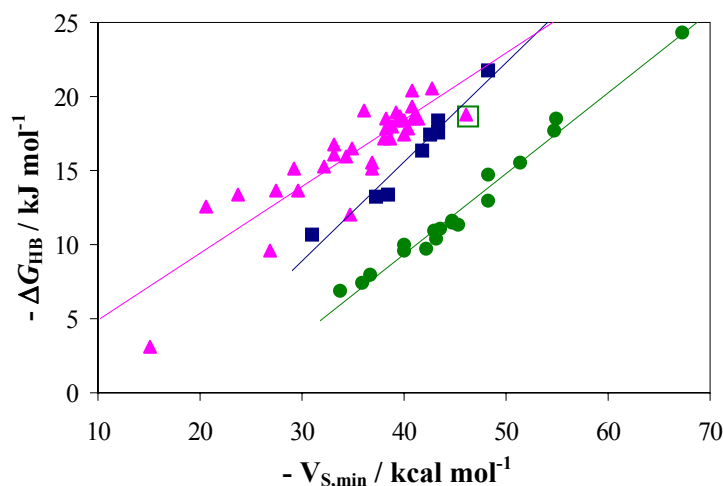


Fig. 14 - Relations par famille entre ΔG_{HB} , l'énergie de Gibbs de formation des complexes du pFP, et $V_{S,min}$. Valeurs $V_{S,min}$ calculées par Le Questel *et al.*⁽⁷⁷⁾ pour les nitriles (●) et déterminées dans ce travail pour les amines secondaires (▲) et les pyridines (■). La 2-méthylaziridine (□) dévie à droite de la corrélation des amines secondaires.

secondaires (N sp^3), les pyridines (N sp^2) et les nitriles (N sp). On peut donc expliquer par le caractère s plus marqué de la paire libre de son azote la déviation significative de la 2-méthylaziridine à droite de la corrélation des amines secondaires.

Remarquons enfin que si l'on calcule les potentiels électrostatiques des amines par les méthodes semi-empiriques AM1 et PM3, on n'observe plus de séparation claire entre NH_3 , les amines primaires et les amines secondaires et tertiaires. Par ailleurs pour les amines primaires et secondaires les corrélations sont de qualité équivalente à celles obtenues en HF/6-31G**. Les calculs *ab initio* se justifient cependant pour les amines tertiaires où la corrélation *ab initio* ($r^2 = 0,666$) est nettement supérieure aux corrélations AM1 ($r^2 = 0,276$) et PM3 ($r^2 = 0,315$).

Bibliographie.

- (1) (a) J. Hine, *Structural Effect on Equilibria in Organic Chemistry*, Wiley, New-York, (1975). (b) D. D. Perrin, B. Dempsey, E. P. Sergeant, *pK_a Prediction for Organic Acids and Bases*, Chapman and Hall, Londres, (1981). (c) R. W. Taft, dans *Kinetics of Ion - Molecule Reactions*, ed. P. Auslovs, Plenum publishing, corporation, 271, (1979). (d) F. M. Jones, E. M. Arnett, *Progr. Phys. Org. Chem.*, **11**, 263, (1974). (e) R. W. Taft, *Progr. Phys. Org. Chem.*, **14**, 247, (1983). (f) R. W. Taft, dans *Proton Transfer Reactions*, ed. E. F. Galdin et V. Gold, Chapman and Hall, Londres, Ch. 2, (1975).
- (2) D. H. Aue, H. M. Webb, M. T. Bowers, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 311 (1976).
- (3) D. H. Aue, H. M. Webb, M. T. Bowers, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 318 (1976).
- (4) A. D. Headley, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 2347 (1987).
- (5) T. Silvestro, R. D. Topsom, C. W. Bock, R. W. Taft, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **184**, 33 (1989).
- (6) (a) A. Baeten, F. De Proft, P. Geerlings, *Chem. Phys. Lett.*, **235**, 17 (1995). (b) A. Baeten, F. De Proft, W. Langenacker, P. Geerlings, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **306**, 203 (1994).
- (7) (a) R. W. Taft, R. D. Topsom, *Progr. Phys. Org. Chem.*, **16**, 1 (1987). (b) M. Taagepera, W. J. Hehre, R. D. Topsom, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7438 (1976).
- (8) B. M. Wepster, *Recl. Trav. Chem. Pays-Bas*, **76**, 357 (1957).
- (9) S. Bohm, M. Decouzon, O. Exner, J. F. Gal, P. C. Maria, *J. Org. Chem.*, **59**, 8127 (1994).
- (10) R. Yamdagni, P. Kebarle, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3504 (1973).
- (11) (a) D. H. Aue, H. M. Webb, M. T. Bowers, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4137 (1975). (b) R. W. Alder, *Chem. Rev.*, **89**, 1215 (1989).
- (12) H. C. Brown, D. H. Mc Daniel, O. Häfliger, dans *Determination of Organic Structures by Physical Method*, ed. E. A. Braude et F. C. Nachod, Academic Press, New-York, 634, (1955).
- (13) D. Clotman, Th. Zeegers-Huyskens, *Spectrochim. Acta*, **23A**, 1627 (1967).
- (14) R. W. Taft, *Steric Effects in Organic Chemistry*, ed. M. S. Newman, Wiley, New-York, (1956).
- (15) C. Takayama, T. Fujita, M. Nakajima, *J. Org. Chem.*, **44**, 2871, (1979).
- (16) C. K. Hancock, E. A. Meyers, B. J. Yager, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4211, (1961).
- (17) E. Marquis, DEA, Nantes, (1996).
- (18) J. Vogt, B. Mez-Starck, N. Vogt, W. Hutter, MOGADOC, *J. Mol. Struct.*, **485-486**, 249 (1999).

-
- (19) M. Charton, *Topics in Currents Chemistry*, **114**, 57, (1983).
- (20) Voir par exemple : (a) J. D. Roberts, W. J. Moreland, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 2167 (1953). (b) S. Siegel, J. M. Komarmy, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2517 (1960). (c) H. D. Holtz, L. M. Stock, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 5188 (1964).
- (21) (a) F. H. Allen, J. E. Davis, J. J. Galloy, O. Johnson, O. Kennard, C. F. Macrae, E. M. Mitchell, G. F. Mitchell, J. M. Smith, D. G. Watson, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **31**, 187 (1991). (b) F. H. Allen, *Acta Crystallogr., Sect. A*, **54**, 758 (1998).
- (22) *Spartan*, version 4.0; Wavefunction, Inc. : Irvine, CA, USA.
- (23) (a) M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, and J. A. Pople, GAUSSIAN 94, Revision E. 2, Gaussian, Inc., Pittsburg PA, (1995) ; (b) M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, GAUSSIAN 98, Revision A. 7, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, (1998).
- (24) R. D. Topsom, *Progr. Phys. Org. Chem.*, **16**, 85 (1987).
- (25) W. Caminati, S. Di Bernardo, *J. Mol. Spectrosc.*, **137**, 354 (1989).
- (26) A. Yokozeki, K. Kuchitsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 2352 (1971).
- (27) N. L. Allinger, J. G. D. Carpenter, F. M. Karkowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1232 (1965).
- (28) G. Gundersen, D. W. H. Rankin, *Acta. Chem. Scand. A*, **37**, 865 (1983).
- (29) U. Spoerel, W. Stahl, *Chemical Physics*, **239**, 97 (1998).
- (30) J. J. Sloan, R. Kewley, *Can. J. Chem.*, **47**, 3453 (1969).
- (31) A. C. Fantoni, R. R. Filgueira, L. M. Boggia, W. Caminati, *J. Mol. Spectrosc.*, **84**, 493 (1980).
- (32) M. Davis, O. Hassel, *Acta Chem. Scand.*, **17**, 1181 (1963).

-
- (33) G. Pfafferoth, H. Oberhammer, J. E. Boggs, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2309 (1985).
- (34) D. F. Bocian, H. L. Strauss, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2866 (1977).
- (35) L. H. Scharpen, J. E. Wollrab, D. P. Ames, *J. Chem. Phys.*, **49**, 2368 (1968).
- (36) C. H. Bushweller, M. Z. Lourandos, J. A. Brunelle, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1591 (1974).
- (37) P. L. Huyskens, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2578 (1977).
- (38) K. M. Marstokk, H. Møllendal, *J. Mol. Struct.*, **49**, 221 (1978).
- (39) W. Caminati, E. B. Wilson, *J. Mol. Spectrosc.*, **81**, 356 (1980).
- (40) P. D. Godfrey, L. D. Hatherley, R. D. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 8204 (1995).
- (41) G. Roussy, J. Demaison, I. Botskor, H. D. Rudolph, *J. Mol. Spectrosc.*, **38**, 535 (1971).
- (42) R. Cervellati, W. Caminati, C. Degli Esposti, A. M. Mirri, *J. Mol. Spectrosc.*, **66**, 389 (1977).
- (43) K.-M. Marstokk, H. Møllendal, *Acta. Chem. Scand. A*, **40**, 615 (1986).
- (44) K.-M. Marstokk, H. Møllendal, *Acta. Chem. Scand. A*, **39**, 483 (1985).
- (45) K.-M. Marstokk, H. Møllendal, *Acta. Chem. Scand. A*, **44**, 36 (1990).
- (46) O. Braathen, K.-M. Marstokk, H. Møllendal, *Acta. Chem. Scand. A*, **39**, 605 (1985).
- (47) N. Mori, Y. Asabe, J. Tatsumi, Y. Tsuzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 3227 (1970).
- (48) T. Fjellberg, *J. Mol. Struct.*, **112**, 159 (1984).
- (49) T. Iijima, T. Kondou, T. Takenaka, *J. Mol. Struct.*, **445**, 23 (1998).
- (50) M. Rall, M. D. Harmony, D. A. Casada, S. W. Staley, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6184 (1986).
- (51) D. K. Hendricksen, M. D. Harmony, *J. Chem. Phys.*, **51**, 700 (1969).
- (52) M. Charton, *J. Org. Chem.*, **29**, 1222 (1964).
- (53) R. D. Topsom, *Progr. Phys. Org. Chem.*, **16**, 125, (1987).
- (54) W. J. Hehre, C. F. Pau, A. D. Headley, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1711 (1986).
- (55) R. J. Gallo, *Progr. Phys. Org. Chem.*, **14**, 115, (1983).
- (56) M. Charton, *Topics in Current Chemistry*, **114**, 57, (1983).
- (57) C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.*, **91**, 165 (1991).
- (58) M. Rall, M. D. Harmony, D. A. Cassada, S. W. Staley, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6184 (1986).
- (59) M. H. Abraham, P. L. Grellier, D. V. Prior, J. J. Morris, P. J. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 521 (1990).
- (60) A. Inauen, J. Hewell, S. Leutwyler, *J. Chem. Phys.*, **110**, 1463 (1989).
- (61) C. Ouvrard, Thèse de Doctorat de l'Université de Nantes (2001).
- (62) P. R. Rablen, J. W. Lockman, W. L. Jorgensen, *J. Phys. Chem. A*, **102**, 3782 (1998).

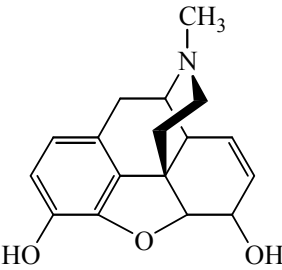
-
- (63) P. A. Stockman, R. E. Bumgarner, S. Suzuki, G. A. Blake, *J. Chem. Phys.*, **96**, 2496 (1992).
- (64) M. J. Tubergen, R. L. Kuczkowski, *J. Mol. Struct.*, **352**, 335 (1995).
- (65) M. J. Tubergen, R. L. Kuczkowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 9263 (1993).
- (66) W. Caminati, A. Dell'Erba, G. Maccaferri, P. G. Favero, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 2616 (1998).
- (67) U. Spoerel, W. Stahl, *Chem. Phys.*, **239**, 97 (1998).
- (68) O. Indris, W. Stahl, U. Kretschmer, *J. Mol. Spectrosc.*, **190**, 372 (1998).
- (69) D. Consalvo, W. Stahl, *J. Mol. Spectrosc.*, **174**, 520 (1995).
- (70) (a) R. M. Badger, *J. Chem. Phys.*, **2**, 128 (1934). (b) R. M. Badger, *J. Chem. Phys.*, **3**, 710 (1935).
- (71) (a) C. H. Douglas-Clark, *Philos. Mag.*, **18**, 459 (1934). (b) C. H. Douglas-Clark, D. L. Stoves, *Philos. Mag.*, **22**, 1137 (1936).
- (72) W. Gordy, *J. Chem. Phys.*, **14**, 305 (1946).
- (73) R. F. W. Bader, M. T. Carroll, J. R. Cheeseman, C. Chang, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7968 (1987).
- (74) H. Hagelin, J. S. Murray, T. Brinck, M. Berthelot, P. Politzer, *Can. J. Chem.*, **73**, 483 (1995) et références incluses.
- (75) J. Platts, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2**, 3115 (2000).
- (76) P. W. Kenny, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans II*, 199 (1994).
- (77) J. Y. Le Questel, M. Berthelot, C. Laurence, *J. Phys. Org. Chem.*, **13**, 347 (2000).
- (78) P. Bobadova-Parvanova, B. Galabov, *J. Phys. Chem. A*, **102**, 1815 (1998).
- (79) B. Galabov, P. Bobadova-Parvanova, *J. Phys. Chem. A*, **103**, 6793 (1999).

Chapitre IV - Relation basicité de liaison H - lipophilie.

Le coefficient de partage $\log P_{ow}$ entre l'eau et l'octanol est une grandeur physico-chimique permettant de quantifier l'activité biologique des espèces chimiques. Les relations quantitatives structure - activité (QSAR) qui utilisent très largement ces coefficients comme variable explicative ont démontré leur utilité dans des domaines très variés comme ceux de la conception des médicaments ou de la chimie de l'environnement⁽¹⁾. L'ambition des QSAR est de prédire l'activité biologique d'une espèce chimique virtuelle ou réelle (mais non testée) à partir de sa seule structure chimique. Cependant, même si les coefficients de partage octanol - eau ont été déterminés pour un nombre considérable de molécules (plus de 17 000 valeurs ont été recensées par Hansch *et al.*⁽²⁾ en 1995), on ne pourra jamais mesurer les coefficients de partage de tous les composés chimiques, soit parce que l'objectif est justement d'éviter de faire la synthèse de composés inutiles, soit parce que le composé est trop réactif ou très dangereux.

De nombreux auteurs ont donc tenté de définir des algorithmes de calcul des coefficients de partage en décomposant les molécules en fragments. Les performances de ces méthodes ont été récemment testées par Sangster⁽³⁾ qui a montré que les erreurs dépassaient souvent une unité de $\log P$, soit un facteur 10 sur la constante d'équilibre du partage entre les deux solvants. L'exemple de la morphine présenté tableau I illustre bien les limites de la méthode des fragments lorsque la molécule devient relativement complexe.

Tableau I - Calcul des valeurs de $\log P$ de la morphine par différents algorithmes établis à partir de la méthode des fragments⁽³⁾.

Morphine	$\log P_{ow} \text{ (exp.)} = 0,76$	
	Valeurs calculées	
	Hansch et Leo	0,24
	Meyland et Howard	0,72
	ACD	1,06
	Rekker	1,86
	Klopman	2,85

En 1984, Taft *et al.*⁽⁴⁾ montrèrent qu'il était possible d'analyser structuralement les coefficients de partage à l'aide d'un nombre restreint de grandeurs physico-chimiques moléculaires. Plusieurs décompositions en facteurs structuraux théoriques ou expérimentaux ont alors été proposés entre autres par Leahy⁽⁵⁾, Abraham⁽⁶⁾, Taft⁽⁷⁾, Haeberlein⁽⁸⁾ et Cronce⁽⁹⁾. Si la méthodologie d'Abraham est celle qui a fait l'objet du plus grand nombre d'applications, l'approche de Taft (éq. [1]) nous paraît être la plus simple.

$$\log P_{ow} = 3,67 (0,01 V_x) - 0,4 (0,1 \mu^2) - 3,00 (\Sigma \beta_2^H) + 0,24 \quad [1]$$

Cette équation ne fait en effet appel qu'à trois grandeurs moléculaires caractérisant l'espèce qui se partage entre la phase organique et la phase aqueuse.

(i) le volume V_x du soluté peut être calculé⁽¹⁰⁾ par addition d'incrémentes atomiques pondérés par le nombre de liaisons. Ce terme dit de "cavité" modélise l'ensemble des interactions de van der Waals. Plus la dimension d'une molécule est importante, plus cette dernière est lipophile.

(ii) la polarité de la molécule, mesurée par son moment dipolaire μ , rend au contraire la molécule hydrophile. Comme cet effet de polarité apparaît toujours comme

un terme secondaire dans l'équation [1] (voir ci-dessous la décomposition de la pipéridine), la précision des moments dipolaires fournis par la méthode semi-empirique AM1 est suffisante.

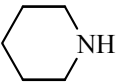
(iii) le troisième terme de l'équation de Taft est celui représentant l'interaction de liaison H. La basicité de liaison H du soluté rend cette molécule hydrophile. La somme Σ des basicités de tous les sites basiques du soluté, exprimées par le terme β_2^H , mesure ce différentiel d'attraction entre la molécule et l'octanol et l'eau. Celui-ci est identique à l'échelle pK_{HB} , et correspond à une simple normalisation par l'équation [2] de sorte que les valeurs β_2^H des bases usuelles soient comprises entre 0 et

$$\beta_2^H = \frac{pK_{HB} + 1,1}{4,636} \quad [2]$$

l'unité et que les valeurs β_2^H soient additives.

Une normalisation des valeurs de volume ($0,01 V_x$) et de moment dipolaire ($0,1 \mu^2$) est également effectuée afin de pouvoir estimer facilement les contributions relatives des trois termes de l'équation [1] à partir de leurs coefficients de régression.

Le calcul du coefficient de partage de la pipéridine, dont la valeur expérimentale est 0,84, montre que, pour les molécules de polarité moyenne, celui-ci est largement dominé par les termes de taille et de basicité du soluté.

Pipéridine		$\log P_{ow} (exp.) = 0,84$			
	$0,01 V_x = 0,804$	$\log P_{ow} = 3,67 (0,804) - 0,4 (0,137) - 3,00 (0,748) + 0,24$			
	$0,1 \mu^2 = 0,137$	$= 2,95 - 0,06 - 2,24 + 0,24$			
	$\beta_2^H = 0,748$	$\log P_{ow} (calc.) = 0,89$			

Dans ce travail, nous cherchons à établir sur le modèle de Taft l'équation la plus simple permettant de calculer le coefficient de partage des bases azotées.

Nous avons donc rassemblé les valeurs des coefficients de partage de 147 composés (tableau II), comprenant des dérivés non basiques, des nitriles, des amines aliphatiques et aromatiques et des pyridines substituées en méta et para dont la basicité de liaison H avait été mesurée dans ce travail et au laboratoire.

Le descripteur quantitatif de la basicité de liaison H (que nous avons préféré à β_2^H pour sa simplicité) est la somme Σ des valeurs $pK_x(\text{HB})$ de chacun des sites de la molécule. En effet, il n'est pas possible d'additionner les valeurs $pK_c(\text{HB})$ (correspondant aux constantes d'équilibre exprimées en $\text{dm}^3 \text{mol}^{-1}$) car les sites basiques secondaires de très faibles constantes (donc de $pK_c(\text{HB})$ négatif) diminueraient la valeur de la basicité globale au lieu de l'augmenter. Cette difficulté n'existe pas pour les constantes d'équilibre exprimées en unité de fraction molaire car elles sont environ 10 fois plus grandes (dans CCl_4) et tous les sites secondaires, même les moins basiques, ont une valeur $pK_x(\text{HB})$ positive. Dans cette unité, additionner les valeurs $pK_x(\text{HB})$ des différents sites basiques d'une même molécule revient à fixer (arbitrairement) une origine de la basicité de liaison H à la valeur $pK_x(\text{HB}) = 0$ soit $pK_{\text{HB}} = -1,013$. Dans ces conditions, toutes les constantes d'équilibre d'association inférieures à $0,1 \text{ dm}^3 \text{mol}^{-1}$ correspondent à une basicité nulle.

Dans le même tableau, nous avons rassemblé les valeurs des volumes moléculaires déterminés par l'algorithme d'Abraham⁽¹⁰⁾.

Dans nos calculs de régression, nous avons choisi de ne pas utiliser de paramètre constant ajustable. En effet, nous attendons une valeur nulle de $\log P$ pour la molécule hypothétique infiniment petite qui aurait un nombre d'électrons si faible que toutes les grandeurs mesurant ses propriétés moléculaires (moment dipolaire, acidité, basicité, ...)

Tableau II - Valeurs des coefficients de partage $\log P_{ow}$ expérimentaux pour des dérivés non basiques, amines aliphatiques et aromatiques, pyridines et nitriles. Volume molaire V_x et somme de basicité de liaison H $\Sigma pK_x(HB)$ pour le calcul de $\log P$.

Composé	$\log P_{ow} (exp)$	$0,01 \cdot V_x$	$\Sigma pK_x(HB)$	Composé	$\log P_{ow} (exp)$	$0,01 \cdot V_x$	$\Sigma pK_x(HB)$
Dérivés non ou peu basiques							
Hélium	0,28	0,068	0,00	Méthylcyclohexane	3,61	0,986	0,00
Néon	0,28	0,085	0,00	Méthylcyclopentane	3,37	0,845	0,00
Argon	0,74	0,190	0,00	c- Propane	1,72	0,423	0,00
Krypton	0,89	0,246	0,00	c- Pentane	3,00	0,705	0,00
Xénon	1,28	0,329	0,00	c- Hexane	3,44	0,845	0,00
Radon	1,51	0,384	0,00	c- Heptane	4,00	0,986	0,00
Dihydrogène	0,45	0,109	0,00	c- Octane	4,45	1,127	0,00
Dioxygène	0,65	0,183	0,00	Tétrachlorure de carbone	2,83	0,739	0,00
Diazote	0,67	0,222	0,00	Tétrafluorure de carbone	1,18	0,320	0,00
Méthane	1,09	0,250	0,00	Tétrabromure de carbone	3,42	0,950	0,00
Ethane	1,81	0,390	0,00	Hexachloroéthane	4,14	1,125	0,00
Propane	2,36	0,531	0,00	Hexafluoroéthane	2,00	0,497	0,00
Butane	2,89	0,672	0,00	Tétrachloroéthylène	3,40	0,837	0,00
Pentane	3,39	0,813	0,00	Hexachlorobenzène	5,73	1,451	0,00
Hexane	3,90	0,954	0,00	Hexafluorosulfure	1,68	0,464	0,00
Heptane	4,66	1,095	0,00	Carbone disulfide	1,94	0,491	0,00
Octane	5,18	1,236	0,00	Tétraméthylsilane	3,85	0,918	0,00
Nonane	5,65	1,377	0,00	Trichlorofluorométhane	2,53	0,634	0,00
Undécane	6,54	1,659	0,00	Bromotrifluorométhane	1,86	0,478	0,00
Dodécane	6,80	1,799	0,00	Chlorotrifluorométhane	1,65	0,425	0,00
Tridécan	7,56	1,940	0,00	Dichlorodifluorométhane	2,16	0,530	0,00
Tétradécane	8,00	2,081	0,00	1,2-Dichlorotétrafuoroéthane	2,82	0,706	0,00
2-Méthylpropane	2,76	0,672	0,00	1,1,2-Trichlorotrifluoroéthane	3,16	0,811	0,00
2,2-Diméthylpropane	3,11	0,813	0,00				
3-Méthylpentane	3,60	0,954	0,00				
2,2-Diméthylbutane	3,82	0,954	0,00				
2,3-Diméthylbutane	3,42	0,954	0,00				
3,3-Diméthylheptane	5,19	1,377	0,00				

Composé	$\log P_{ow(exp)}$	$0,01^*V_x$	$\Sigma pK_x(HB)$	Composé	$\log P_{ow(exp)}$	$0,01^*V_x$	$\Sigma pK_x(HB)$
Amines							
Méthylamine	-0,57	0,349	3,21	N-Méthylpyrrolidine	0,92	0,804	3,19
Ethylamine	-0,13	0,490	3,18	N-Méthylpipéridine	1,30	0,945	3,12
Propylamine	0,47	0,631	3,18	Quinuclidine	1,38	0,978	3,71
Butylamine	0,97	0,772	3,20	N,N'-diméthylpipérazine	-0,40	1,045	5,76
Octylamine	3,09	1,336	3,26	N,N,N',N'-tétraméthyléthylène diamine	0,30	1,154	6,04
Isopropylamine	0,26	0,631	3,21	N,N-diméthylbenzylamine	1,98	1,239	3,27
Tertiobutylamine	0,40	0,772	3,25	Triallylamine	2,59	1,348	3,38
Cyclohexylamine	1,49	0,945	3,28	N-Méthylmorpholine	-0,33	0,863	4,66
1-Adamantamine	2,44	1,292	3,30	4-Phénylquinuclidine	2,54	1,585	4,13
Cyclopropylamine	0,07	0,523	2,73	Trifluoroéthylamine	0,24	0,543	1,68
Ethylène diamine	-2,04	0,590	6,47	Diisopropylamine	1,40	1,054	3,01
1,3-diaminopropane	-1,43	0,731	6,61	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine	2,15	1,368	2,90
Allylamine	0,07	0,588	3,27	Dibenzylamine	2,67	1,706	3,66
Propargylamine	-0,43	0,545	3,35	Triéthylamine	1,45	1,054	3,00
Benzylamine	1,09	0,957	3,52	Tripropylamine	0,92	1,477	2,48
Phénéthylamine	1,41	1,098	3,80	Tripropargylamine	1,27	1,218	3,56
Diméthylamine	-0,38	0,490	3,28				
N-méthyléthylamine	0,15	0,631	3,26				
Diéthylamine	0,58	0,772	3,26				
N-méthylbutylamine	1,33	0,913	3,24				
Dibutylamine	2,83	1,336	3,12				
Pipéridine	0,84	0,804	3,38				
Pyrrolidine	0,47	0,664	3,61				
Pipérazine	-1,50	0,763	6,18				
N,N'-diméthyléthylène diamine	-0,62	0,872	6,60				
Diallylamine	1,11	0,968	3,41				
N-Méthylbenzylamine	1,52	1,098	3,50				
Morpholine	-0,86	0,722	4,90				
Triméthylamine	0,16	0,631	3,31				
N,N-diméthyléthylamine	0,70	0,772	3,18				

Composé	$\log P_{ow(exp)}$	$0,01 \cdot V_x$	$\Sigma pK_x(HB)$	Composé	$\log P_{ow(exp)}$	$0,01 \cdot V_x$	$\Sigma pK_x(HB)$
Pyridines							
4-N,N-diméthylaminopyridine	1,34	1,057	3,81	Trichloroacétonitrile	2,09	0,771	0,75
4-aminopyridine	0,32	0,775	3,57	Diméthylcyanamide	-0,15	0,640	2,57
3,5-diméthylpyridine	1,78	0,957	3,22	<i>trans</i> -3-diméthylaminoacrylonitrile	0,47	0,884	2,71
3-aminopyridine	0,11	0,775	3,21	Benzonitrile	1,56	0,871	1,81
4-méthoxypyridine	1,00	0,875	3,14	2-méthylbenzonitrile	2,21	1,010	1,84
4-picoline	1,22	0,816	3,08	4-N,N-diméthylaminobenzonitrile	2,20	1,253	2,26
4-éthylpyridine	1,67	0,957	3,08	2-cyanobenzonitrile	0,99	1,026	2,78
3-éthylpyridine	1,66	0,957	3,02	3-cyanobenzonitrile	0,80	1,026	3,08
3-picoline	1,20	0,916	3,01	Anilines			
4-phénylpyridine	2,59	1,283	2,97	Aniline	0,90	0,816	2,26
Isoquinoline	2,08	1,044	2,95	3-chloroaniline	1,88	0,939	1,82
Pyridine	0,65	0,675	2,87	4-toluidine	1,39	0,957	2,43
4-chloropyridine	1,28	0,798	2,55	3-fluoroaniline	1,30	0,834	1,85
Pyrimidine	-0,40	0,634	4,16	N-méthylaniline	1,66	0,957	2,13
3-iodopyridine	1,80	0,934	2,38	N-méthyl-4-toluidine	2,15	1,098	2,37
3-fluoropyridine	0,77	0,693	2,36	N,N-diméthylaniline	2,31	1,098	2,26
3-chloropyridine	1,33	0,798	2,32	N,N-diméthyl-3-toluidine	2,80	1,239	2,39
3-bromopyridine	1,60	0,850	2,32	N,N-diméthyl-4-toluidine	2,81	1,239	2,65
Pyrazine	-0,23	0,634	3,86	N,N-diéthylaniline	3,31	1,380	1,95
5-bromopyrimidine	0,66	0,809	3,20	1-Phénylpipéridine	2,98	1,412	2,47
3,5-dichloropyridine	2,56	0,920	1,86	1-Phénylpyrrolidine	3,56	1,271	2,11
Nitriles							
Acétonitrile	-0,34	0,404	1,92	Diphénylamine	3,50	1,424	1,58
Propionitrile	0,16	0,545	1,97				
Butyronitrile	0,53	0,686	1,90				
Valéronitrile	1,12	0,827	1,90				
Hexanenitrile	1,66	0,968	1,90				
Diméthylacétonitrile	0,47	0,686	2,01				
Triméthylacétonitrile	1,08	0,827	2,00				
Cyclopropylcyanide	0,29	0,577	2,04				

seraient nulles. Nous avons alors adopté une procédure de régression pas à pas illustrée par les figures 1 et 2.

Le paramètre le plus significatif est le volume moléculaire V_x . L'équation [3] de

$$\log P_{ow} = 2,19 (\pm 0,12) [V_x / 100] \quad [3]$$

$n = 147$, $r = 0,837$, $s = 1,35$, $F = 342$

régression obtenue montre qu'il traduit près de 70% de la variance des données.

La figure 1 met clairement en évidence deux familles de points : la droite des dérivés non basiques forme une frontière lipophile supérieure et tous les composés possédant un groupe basique sont plus hydrophiles.

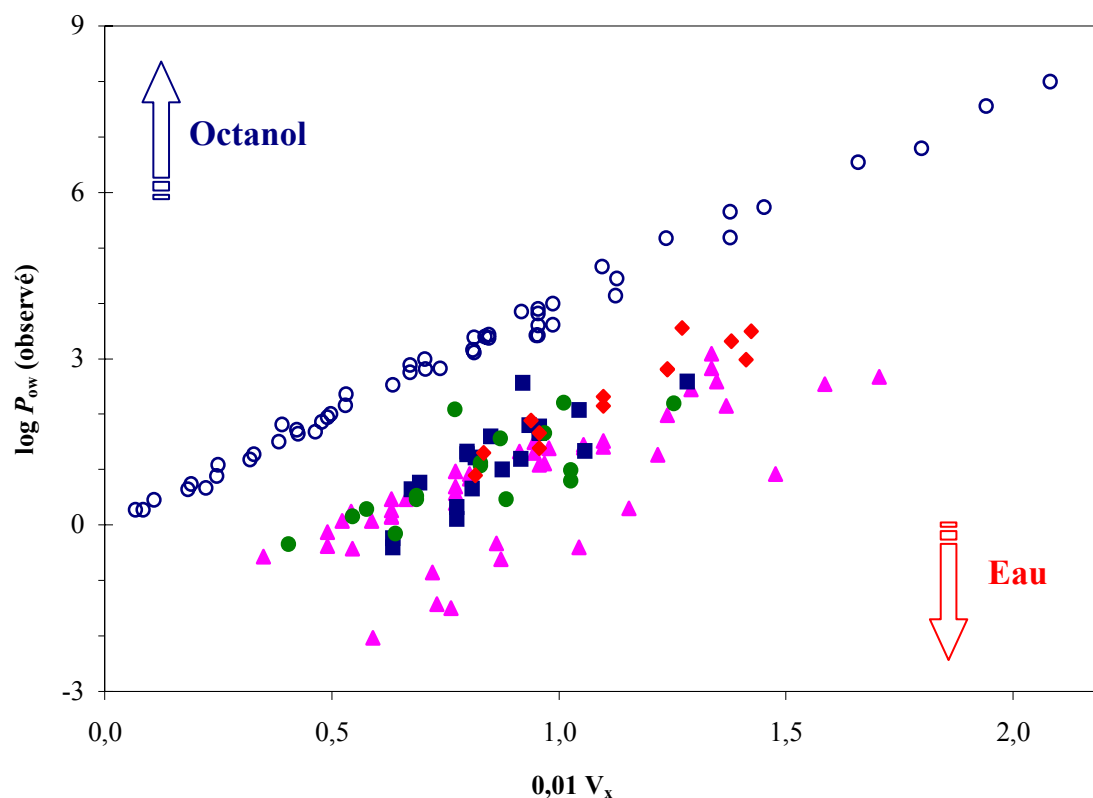


Fig. 1 - Relation entre le coefficient de partage et le volume moléculaire V_x . Les dérivés non basiques (○) forment une frontière sous laquelle se placent les composés azotés dont le(s) site(s) basique(s) facilite(nt) l'accès à la phase aqueuse : les amines (▲), les pyridines (■), les nitriles (●) et les anilines (◆).

L'introduction du deuxième paramètre significatif $\Sigma pK_x(\text{HB})$ dans la régression permet alors d'expliquer près de 97% de la variance des $\log P$ (équation [4]).

$$\log P_{\text{ow}} = 3,69 (\pm 0,06) [V_x / 100] - 0,72 (\pm 0,02) \Sigma pK_x(\text{HB}) \quad [4]$$

$$n = 147, \quad r = 0,985, \quad s = 0,43, \quad F = 2357$$

La figure 2 montre que l'ensemble des $\log P_{\text{ow}}$ est bien rassemblé autour d'une même droite de régression. Cependant, l'analyse des résidus montre que les amines aromatiques, les nitriles et les amines aliphatiques les plus encombrées sont plus hydrophiles (ou lipophobes) que ne le prévoit l'équation [4]. D'autre part, la valeur

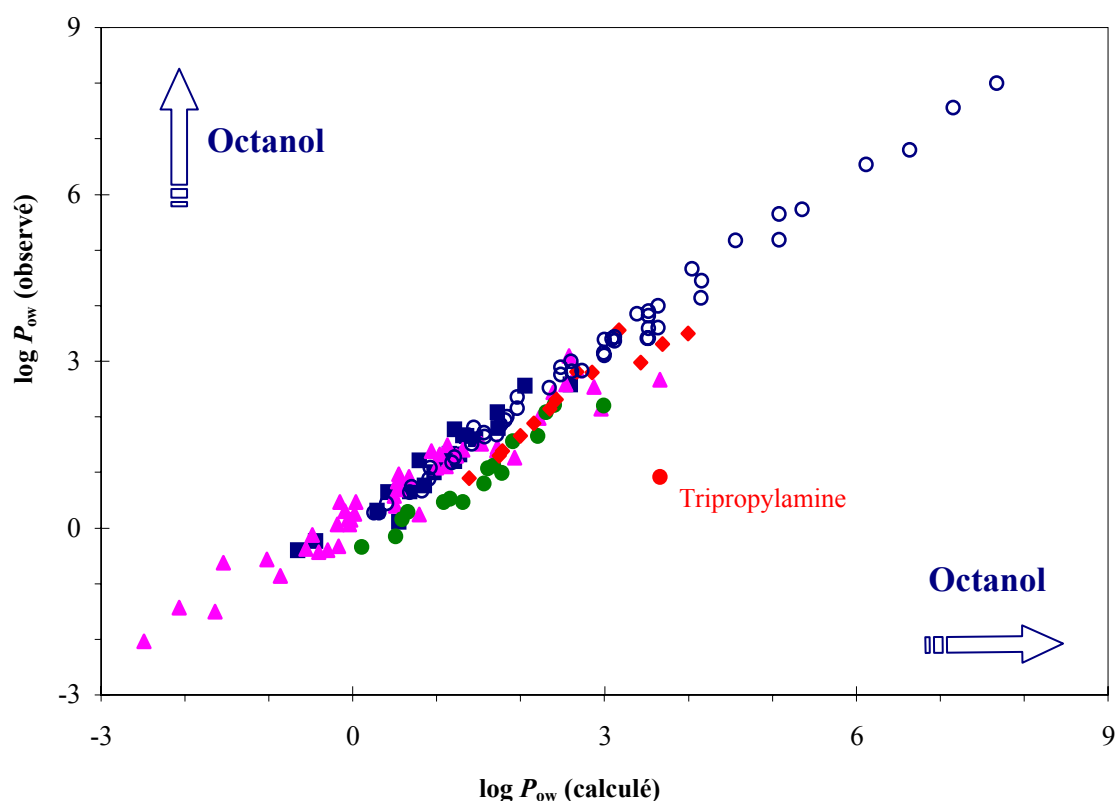


Fig. 2 - Le coefficient de partage des bases azotées peut être traité à partir de seulement deux paramètres, le volume moléculaire V_x du soluté et la somme $\Sigma pK_x(\text{HB})$ de basicité de liaison H. La tripropylamine (●) est le seul des 147 composés déviant très fortement de la corrélation.

expérimentale de la tripropylamine qui dévie de près de 2,5 unités de $\log P$ de la droite de régression nous paraît suspecte. Nous l'avons donc éliminée des corrélations. En définitive, puisque le paramètre de polarité μ^2 n'apparaît pas comme significatif dans la corrélation, nous proposons l'équation [5] pour calculer les coefficients de partage des dérivés azotés.

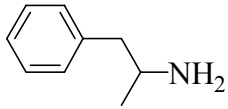
$$\log P_{ow} = 3,73 (\pm 0,05) [V_x / 100] - 0,72 (\pm 0,02) \Sigma pK_x(\text{HB}) \quad [5]$$

$$n = 146, \quad r = 0,989, \quad s = 0,36, \quad F = 3314$$

Il ne nous a pas paru utile de rajouter d'autres paramètres moléculaires à la régression [5] puisque les analyses des déviations permettent déjà d'identifier au moins deux effets supplémentaires susceptibles d'entrer, avec l'incertitude expérimentale, dans les 2% de variance restant à expliquer.

L'équation [5] nous permet à présent d'estimer le coefficient de partage des bases azotées, et notamment des composés d'intérêt biologique. L'amphétamine $\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ a été étudiée au laboratoire, mais la valeur pK_{HB} obtenue reste imprécise car nous ne disposons que de très faibles quantités de produit. En effet, la valeur de constante expérimentale $K = 83 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ ($pK_{\text{HB}} = 1,92$) est significativement différente de celle obtenue à partir du déplacement de fréquence $\Delta\nu(\text{OH})$ et de l'équation [1] $\Delta G, \Delta\nu(\text{OH})$ établie au chapitre II pour les amines primaires ($pK_{\text{HB}} = 2,24$). Notons que cette dernière semble plus cohérente avec la valeur de la phénytylamine (2,16) structuralement très proche.

On voit dans le tableau ci-dessous que l'une et l'autre des deux valeurs de $\Sigma pK_x(\text{HB})$ permettent une estimation convenable de $\log P$.

Amphétamine $\log P_{ow}(\text{exp.}) = 1,76$ 			
	$\Sigma pK_x(\text{HB})^a$	$0,01 V_x$	$\log P_{ow}(\text{calc.})$
$pK_{\text{HB}} = 1,92$	3,59	1,239	2,04
$\Delta \nu(\text{OH}) = 355 \text{ cm}^{-1}$	3,91	1,239	1,81

^a Somme de la basicité du site amino et du site π .

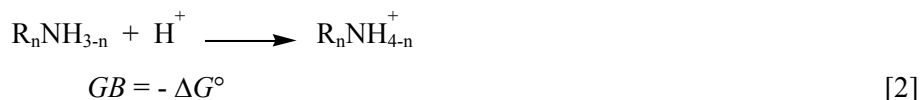
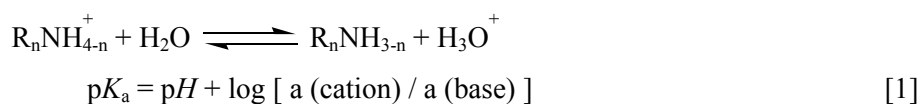
Dans la seconde partie de ce travail, nous nous appuierons également sur cette analyse du coefficient de partage pour expliquer la lipophilie de la nicotine et de la nornicotine.

Bibliographie

- (1) C. Hansch, A. Leo, *Exploring QSAR, Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*, ACS Professional Reference Book, Washington, (1985).
- (2) C. Hansch, A. Leo, D. Hoekman, *Exploring QSAR, Hydrophobic, Electronic and Steric Constants*, ACS Professional Reference Book, Washington, (1995).
- (3) J. Sangster, *Octanol Water Partition Coefficients. Fundamentals and Physical Chemistry*, Wiley, Chichester, (1997).
- (4) M. J. Kamlet, M. H. Abraham, R. M. Doherty, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 464 (1984).
- (5) D. E. Leahy, J. J. Morris, P. J. Taylor, A. R. Wait, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 702 (1992).
- (6) M. H. Abraham, H. S. Chadha, G. S. Whiting, R. C. Mitchell, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 1085 (1994).
- (7) R. W. Taft, M. Berthelot, C. Laurence, A. J. Leo, *Chemtech*, **26(7)**, 20 (1996).
- (8) M. Haerberlein, T. Brinck, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 289 (1997).
- (9) D. T. Crounce, G.R. Famini, J. A. de Soto, L. Y. Wilson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 1293 (1998).
- (10) M. H. Abraham, J. C. Mc Gowan, *Chromatographia*, **23**, 243 (1987).

Chapitre V - Différences entre échelle pK_{HB} de basicité de liaison H et échelles pK_a et GB de basicité protonique.

La principale propriété chimique des amines est leur basicité. Dans les ouvrages de chimie organique⁽¹⁾ traitant de la fonction amine cette basicité est quasiment toujours mesurée uniquement par les échelles de basicité protonique (basicité de Brønsted) pK_a en phase aqueuse⁽²⁾ (éq. [1]) ou GB en phase gazeuse⁽³⁾ (éq. [2]). Cependant beaucoup



de propriétés physiques ou chimiques des amines (solubilité, partage, rétention chromatographique, reconnaissance moléculaire, organisation cristalline, fréquences IR $\nu(\text{NH})$, etc.) dépendent de leur faculté à accepter un donneur de liaison H plutôt qu'à se protoner. Il faut donc savoir si les échelles pK_a ou GB peuvent mesurer également la basicité des amines vis-à-vis des donneurs de liaison H, c'est-à-dire si les échelles pK_{HB} et pK_a ou GB sont équivalentes.

La comparaison entre liaison H et protonation a fait l'objet d'innombrables travaux⁽⁴⁻⁹⁾. Pour ce chapitre qui traitera seulement de corrélations, et non de l'étude des mécanismes de partage et de transfert de proton, nous citerons les corrélations observées par Taft, Arnett et Abraham. Taft *et al.*⁽¹⁰⁾ ont trouvé des relations par familles entre les échelles pK_{HB} et pK_a et noté, qu'à pK_a identique, la valeur pK_{HB} augmentait avec l'électronégativité du site accepteur, qu'ils ont par la suite mesurée⁽¹¹⁾ par un paramètre ξ de "covalence de coordination". Ce paramètre permet également d'établir des

relations par famille entre GB et la basicité de liaison H, à condition de corriger les valeurs GB de l'effet de polarisabilité des substituants du site basique. Arnett *et al.*⁽¹²⁾ interprètent plutôt les différentes corrélations par familles entre enthalpie de complexation de liaison H et enthalpie de protonation par les différences d'énergie de solvation des différentes familles d'ions onium⁽¹³⁾. Abraham *et al.*⁽¹⁴⁾ confirment qu'une échelle de basicité de liaison H ($\log K_\beta$, précédemment citée) et l'échelle pK_a sont reliées par familles et distinguent les suivantes : nitriles, bases carbonylées, éthers, hétérocycles à 5 atomes, pyridines m- et p-substitués, et amines primaires. La séparation par familles est attribuée à différentes causes dont l'électronégativité, la solvation, l'effet α , l'inversion de l'azote, l'accessibilité de la paire libre, en particulier pour l'azote sp^3 , ou la tension de cycle.

Ces corrélations portent en fait sur un nombre limité de familles et, à l'intérieur d'une famille, sur un nombre limité de bases. Par exemple l'analyse d'Abraham⁽¹⁴⁾ ne traite pas des amines secondaires et tertiaires, ni des amidines ou des anilines, et, dans le cas des amines primaires, de seulement 5 composés. Leur domaine de validité, et peut-être leur existence même, méritent donc un réexamen. Dans ce chapitre nous comparerons d'abord notre échelle pK_{HB} à l'échelle pK_a . Nous nous sommes limités aux bases azotés dont la famille importante des amines fait l'objet de cette thèse. La plupart ont de plus une basicité suffisante pour se protoner dans le domaine de pH où les solutions aqueuses restent idéales et possèdent donc une valeur pK_a relativement fiable. Nous avons pu ainsi réunir 167 bases azotées dont le pK_{HB} a été mesuré, dans cette thèse ou d'autres travaux du laboratoire, et dont nous avons retrouvé la valeur pK_a dans la littérature. Puis nous comparerons les échelles pK_{HB} et GB .

1 – Comparaison des échelles pK_{HB} et pK_a des bases azotées.

L'échantillonnage de 167 bases azotées dont les valeurs pK_{HB} et pK_a sont connues est rassemblé en annexe III. Il contient les familles suivantes avec, entre parenthèses, l'hybridation conventionnelle de l'atome d'azote :

- 3 nitriles (sp)
- 2 imines (sp^2)
- 6 hétérocycles aromatiques à 5 atomes (sp^2)
- 15 formamidines et 2 guanidines (sp^2)
- 53 hétérocycles aromatiques à 6 atomes, principalement des pyridines (sp^2)
- 17 amines aromatiques, principalement des anilines (sp^n , $2 < n < 3$)
- 23 amines primaires, et l'ammoniac (sp^3)
- 23 amines secondaires (sp^3)
- 22 amines tertiaires (sp^3)

Nous avons effectué la corrélation entre les valeurs pK_{HB} corrigées (statistiquement et d'un second site) et les valeurs pK_a corrigées statistiquement. Seules ont été prises en compte les bases pour lesquelles les sites de protonation et de liaison H sont identiques. Par exemple la 2,6-ditert-butylpyridine, qui est une base de Brønsted azotée mais une base π de liaison H⁽¹⁵⁾, ou la N,N-diméthylcyanamide qui se protone sur l'azote amino⁽¹⁶⁾ mais dont la liaison H se fait sur l'azote nitrile⁽¹⁷⁾ ont été exclues. Malgré ces précautions et malgré la limitation de notre comparaison aux seules bases azotées la corrélation illustrée figure 1 ne conduit qu'à un coefficient de corrélation de 0,600, c'est-à-dire que seulement 36% de la variance de pK_{HB} peut être expliquée par pK_a .

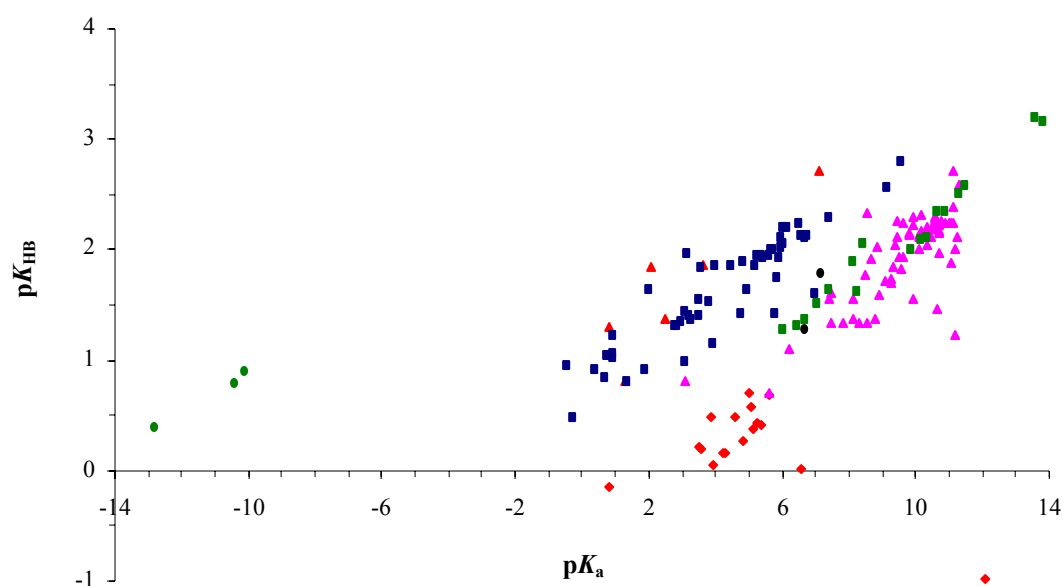


Fig. 1 - Absence de corrélation générale entre les échelles pK_{HB} et pK_a des bases azotées. Les valeurs sont celles réunies en annexe III. Les familles suivantes sont représentées : nitriles (●), imines (●), hétérocycles à 5 atomes (▲), amidines (■), hétérocycles à 6 atomes (■), anilines (◆) et amines (▲).

Nous avons alors limité encore notre comparaison à l'intérieur de familles. Les résultats, décevants, sont les suivants. Pour les nitriles et les imines nous ne pouvons conclure car nous ne disposons que de 3 et 2 composés respectivement. Pour les hétérocycles aromatiques à 5 atomes, la corrélation est médiocre ($r = 0,895$, $n = 6$). Pour les amines aromatiques la corrélation est mauvaise ($r = 0,492$, $n = 17$). Pour toutes les amidines la corrélation semble satisfaisante ($r = 0,981$, $n = 17$), mais si nous suivons l'analyse de Raczynska⁽¹⁸⁾, nous voyons (fig. 2) qu'il convient en fait de distinguer les phénylformamidines des alkylformamidines et des guanidines. De même dans la famille des hétérocycles aromatiques à 6 chaînons ($r = 0,902$, $n = 53$), les pyridines ortho-substituées ($r = 0,900$, $n = 16$) se séparent des pyridines méta et/ou para-substituées ($r = 0,987$, $n = 24$). De plus, une analyse des déviations dans cette dernière sous-famille montre que celles-ci peuvent être interprétées par la différence de solvation, entre l'eau et CCl_4 , de certains substituants et, pour les substituants para fortement électrodonneurs par résonance, par la plus forte demande électronique de la fonction aza protonée que de la fonction aza engagée dans une liaison H.

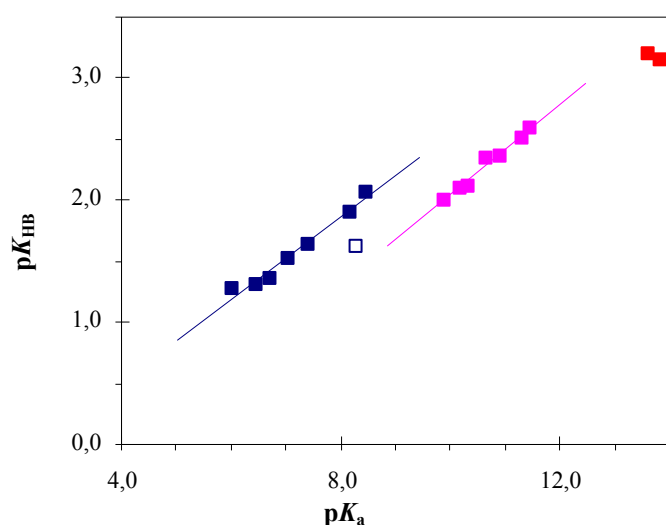


Fig. 2 - Dans la famille des amidines, il est nécessaire de distinguer les sous-familles des phénylformamidines (■) (avec déviation du substituant ortho 2-Me (□)), des alkylformamidines (■) et des guanidines (■).

La corrélation que nous trouvons pour les amines primaires ($r = 0,947$, $n = 24$) est plus mauvaise que celle de Taft *et al.* ($r = 0,996$, $n = 5$) ou Abraham *et al.* ($r = 0,987$, $n = 5$) car l'échantillonnage de ces auteurs est trop restreint : il ne contient par exemple pas de diamines ni de méthoxyamines. Or, certaines de ces amines (*vide supra*) peuvent former dans CCl_4 des liaisons H intramoléculaires qui, par coopérativité, renforcent la basicité de liaison H du groupe amino. Au contraire, en solution aqueuse, les liaisons H intramoléculaires sont rompues au profit des liaisons H intermoléculaires avec les molécules d'eau. Ainsi, alors que le pK_a de la 2-méthoxyéthylamine **17** (9,44) est plus faible que celui de l'éthylamine **11** (10,68) par effet inductif électroattracteur du substituant méthoxy, son pK_{HB} est plus fort (2,26 > 2,17) par effet coopératif. Donc les diamines et les méthoxyamines qui forment des liaisons H intramoléculaires dévient de la corrélation pK_{HB} / pK_a dans le sens d'une exaltation de pK_{HB} (fig. 3A).

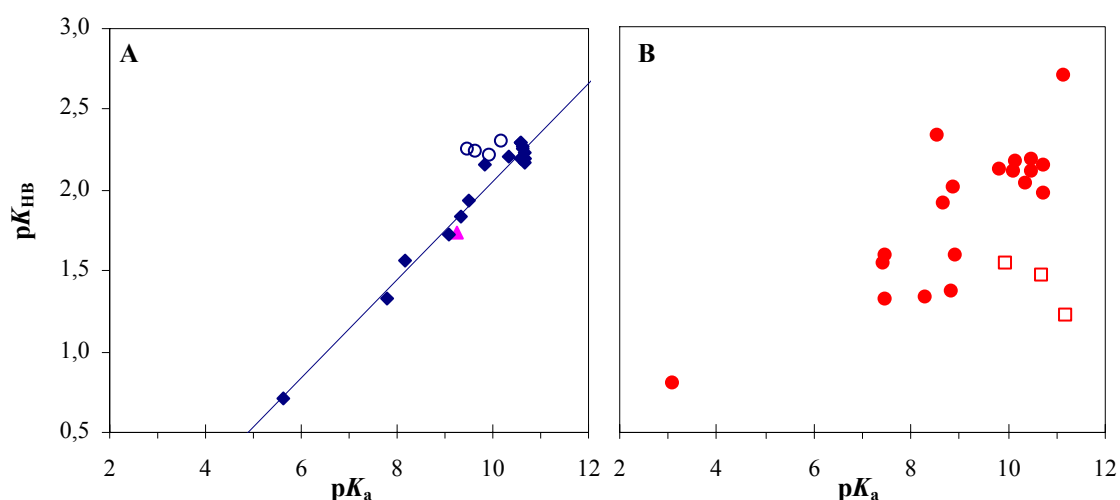


Fig. 3A - Les amines primaires à liaison H intramoléculaire (○) (diamines **13** et **14** et méthoxyamines **17** et **18**) dévient de la corrélation des autres amines primaires (◆) et de l'ammoniac (▲).

Fig. 3B - La comparaison pK_{HB}/pK_a pour les amines tertiaires (●) ne montre qu'une tendance moyenne dont dévient (□) le plus nettement la 1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine **88**, la tripropylamine **67** et la tributylamine **66**.

Pour les amines secondaires, la corrélation générale est de mauvaise qualité ($n = 23$, $r = 0,862$). Cependant si on enlève quatre amines secondaires dont nous avons déjà remarqué l'encombrement stérique de l'azote (tétraméthylpipéridine **44**, Bu_2NH **32**, $i\text{-}Pr_2NH$ **33**, Bzl_2NH **57**), ce coefficient remonte sensiblement ($n = 19$, $r = 0,935$). Les déviations des amines stériques sont dans le sens d'une dépression de pK_{HB} , c'est-à-dire d'une tension frontale entre le 4-fluorophénol et l'amine encombrée, plutôt que d'une dépression de pK_a , c'est-à-dire d'une inhibition stérique de solvation de l'ion onium. Nous avons déjà remarqué de telles déviations stériques dans les corrélations pK_{HB}/pK_a des phénylformamidines, avec la N^1,N^1 -diméthyl- N^2 -(2-méthyl-phényl)-formamidine, et des pyridines ortho-substituées avec, en particulier, la 2,6-lutidine et la 2,4,6-collidine.

Il est donc normal que pour les amines tertiaires où l'effet stérique joue un rôle important sur les valeurs pK_{HB} (*vide supra*), la corrélation soit nettement mauvaise

($r = 0,615$, $n = 22$), et que les trois amines déviant le plus de la tendance moyenne soient les amines les plus stériques : pentaméthylpipéridine **88**, $n\text{-Pr}_3\text{N}$ **67**, $n\text{-Bu}_3\text{N}$ **66** (fig. 3B)

2 – Comparaison des échelles pK_{HB} et GB des bases azotées.

Depuis les premiers résultats sur les équilibres de transfert de proton en phase gazeuse vers 1970, leur comparaison avec les équilibres de formation de liaison H en solution a fait l'objet de nombreux travaux. En 1975 Taft remarqua⁽¹⁹⁾ “There is in general little resemblance between structural effects on gas-phase proton transfer equilibria and the corresponding equilibria for transfer of p-fluorophenol between hydrogen-bonded complexes in CCl_4 solution”. Avec les données beaucoup plus nombreuses d'aujourd'hui, nous avons réexaminé cette comparaison en nous limitant aux trois familles de bases azotées, les nitriles, les pyridines et les amines. Nous avons trouvé 13 nitriles, 33 pyridines et 61 amines, pour lesquels à la fois GB et pK_{HB} ont été mesurés (annexe III). La 2,6-ditert-butylpyridine est exclue des corrélations pour les raisons évoquées au paragraphe précédent. Nous trouvons que le coefficient de corrélation entre les valeurs GB et pK_{HB} de ces 106 bases azotées n'est que 0,68. La comparaison est illustrée figure 4.

Par la suite Taft *et al.* ont expliqué cette absence de corrélation entre GB et basicité de liaison H par leur sensibilité différente à deux facteurs structuraux principaux, la polarisabilité des substituants du site basique⁽²⁰⁾, et la covalence de coordination de ce dernier⁽¹¹⁾. La polarisabilité σ_α d'un substituant X est obtenue⁽²¹⁾ à partir du potentiel de polarisation PP causé par un proton placé à une distance déterminée de la molécule CH_3X :

$$\sigma_\alpha = \text{PP}(\text{CH}_3\text{-X}) - \text{PP}(\text{CH}_3\text{-H}) \quad [3]$$

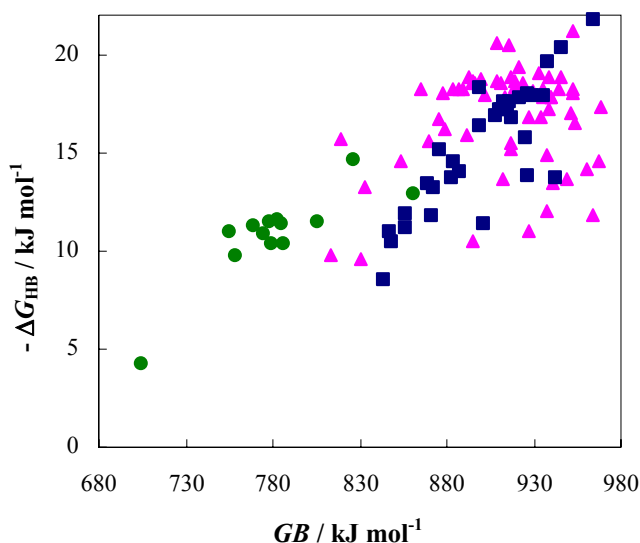


Fig. 4 - Absence de corrélation entre la basicité de liaison H, $\Delta G_{HB} = -2,303 \text{ RT } pK_{HB}$, et la basicité de Brønsted GB , pour 106 bases azotées. Nitriles (●), Pyridines (■) et Amines (▲).

La covalence de coordination ξ de la liaison $[B - H]^+$ exprime la capacité du centre basique B à accommoder le proton. Elle peut se mesurer par la charge résiduelle sur le proton dans la base protonée $[BH^+]$. Elle diminue quand l'électronégativité du site basique augmente ($\xi = 1,00, 0,60$ et $0,10$ pour les amines, pyridines et nitriles respectivement)⁽¹¹⁾.

Dans ce paragraphe, nous nous limiterons à étudier si le paramètre σ_α de polarisabilité peut permettre de calculer la basicité de liaison H des amines lorsque leur basicité protonique GB est connue. Les difficultés rencontrées sont les suivantes. Nous avons d'abord dû supposer l'additivité des effets de polarisabilité des substituants de l'azote amino, dans la mesure où nous voulions traduire la polarisabilité par un seul paramètre. De plus les valeurs σ_α de nombreux substituants sont inconnues et ne sont pas calculables aujourd'hui avec les logiciels commerciaux. Gaussian 94 ne calcule pas le potentiel de polarisation et Spartan ne le calcule qu'à la surface moléculaire et non à une distance donnée ($3\text{\AA}$) du carbone de CH_3X , comme l'exige l'équation [3]. Nous avons alors estimé les valeurs σ_α de certains substituants par l'équation empirique [4] :

$$\sigma_\alpha(\text{XCH}_2) = \sigma_\alpha(\text{CH}_3) + [\sigma_\alpha(\text{X}) / 2,3] \quad [4]$$

Dans le même ordre d'idée les amines cycliques ne peuvent être traitées rigoureusement dans ce formalisme et sont par conséquent retirées de notre étude.

Au total l'équation [5] n'a pu être appliquée qu'à 43 des 61 amines dont les

$$\Delta G_{HB} = a GB + b (\sigma_{\alpha 1} + \sigma_{\alpha 2} + \sigma_{\alpha 3}) + c \quad [5]$$

valeurs GB et pK_{HB} sont connues. Pour ces 43 amines le coefficient de corrélation est 0,820. Cependant, dans l'équation [5] un facteur est pris en compte dans GB , qui n'existe pas dans ΔG_{HB} : la chélation du proton dans les diamines⁽²²⁾ **13-16**, **35** et **70** et dans la méthoxyamine **17**. Ce phénomène donne à ces composés des valeurs GB anormalement élevées, alors que l'effet inductif des substituants amino ($\sigma_F(NH_2) = +0,14$) et méthoxy ($\sigma_F(OMe) = +0,25$) devrait au contraire rendre ces amines moins basiques. Ces diamines doivent donc être exclues du domaine de validité de l'équation [5]. Finalement l'équation [6] reproduit la basicité de liaison H de 36 amines avec un écart-type de l'estimation de $1,17 \text{ kJ mol}^{-1}$ (fig. 5).

$$\Delta G_{HB} = 0,098 GB + 8,74 \sum \sigma_{\alpha} - 63,33 \quad [6]$$

$$n = 36, \quad r = 0,905, \quad s = 1,17 \text{ kJ mol}^{-1}, \quad F = 75$$

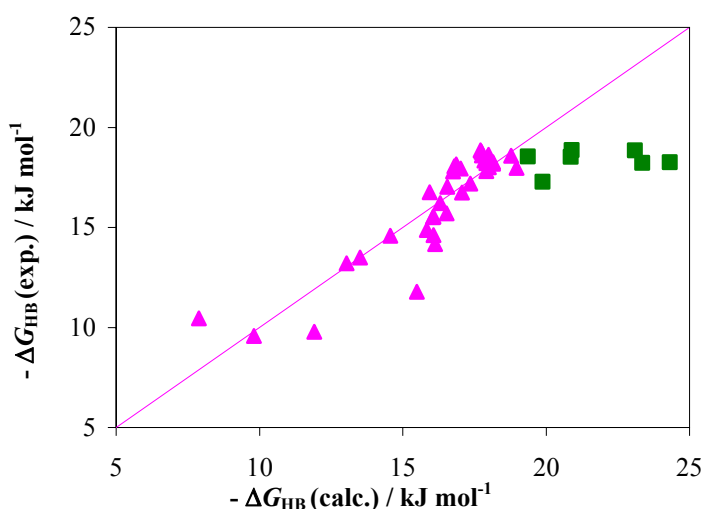


Fig. 5 - Corrélation entre basicité de liaison H expérimentale et calculée par l'équation [6] pour la famille des amines. La droite $\Delta G_{HB}(\text{exp.}) = \Delta G_{HB}(\text{calc.})$ est indiquée. Les amines exclues pour cause de chélation sont montrées (■).

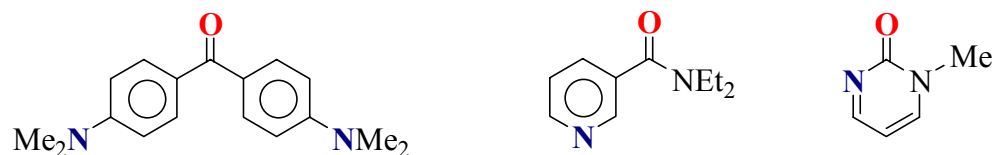
3 - Conclusion.

Pour les bases azotées, l'échelle pK_{HB} de basicité de liaison H est différente des échelles pK_a et GB .

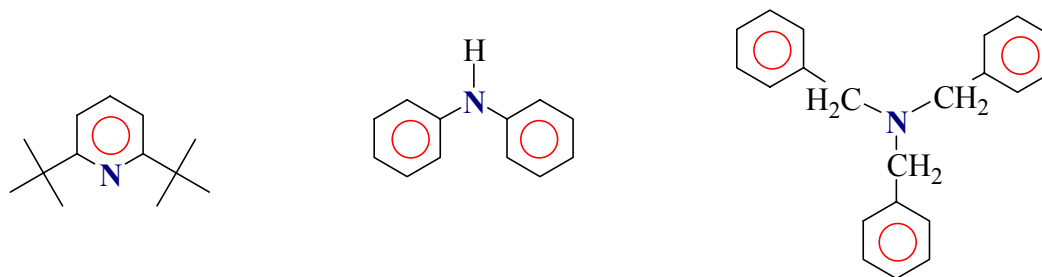
Pour l'échelle GB et pour les amines, ces différences proviennent principalement (i) d'une plus grande sensibilité de GB aux effets de polarisabilité et (ii) de la chélation dans certaines amines substituées par un groupement basique. Cette chélation rend dangereuse, et le calcul des potentiels de polarisation rend difficile la prévision de la basicité de liaison H à partir des valeurs GB .

Cette prévision à partir de l'échelle pK_a est encore plus difficile car les différences entre les échelles pK_{HB} et pK_a ont des causes plus nombreuses. Il faut alors limiter les comparaisons à des sous-familles restreintes et, à l'intérieur de celles-ci, prendre garde aux effets stériques et de liaison H intramoléculaire.

Dans la pratique, l'usage des échelles GB et pK_a pour prévoir la basicité de liaison H est extrêmement limité et souvent dangereux. Pour s'en convaincre rappelons que beaucoup de bases oxygénées sont de meilleurs accepteurs de liaison H que les bases azotées alors que leurs pK_a leur confèrent une basicité protonique inférieure. De ce fait pour les bases ci-dessous le site de liaison H est l'oxygène tandis que la protonation



s'effectue sur l'azote. De même des bases azotées comportant des systèmes π se protonent sur l'azote mais la liaison H s'effectue majoritairement sur les électrons π :



Enfin des bases polyazotées sont souvent protonées sur l'azote à plus grand caractère p mais le site de liaison H peut être celui à plus grand caractère s :



Cette malheureuse utilisation des échelles de protonation pour caractériser la liaison H est pourtant répandue parmi les chimistes. Nous espérons que la construction de l'échelle pK_{HB} des amines dans cette thèse, et celle de la plupart des fonctions organiques au laboratoire de Spectrochimie, donnera enfin au chimiste l'instrument de mesure de l'énergie de liaison H qui lui manquait.

Bibliographie

- (1) J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New-York, ch. 8 (1998).
- (2) D. D. Perrin, *Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution*, Butterworths, Londres, (1965), et supplément, (1971).
- (3) E. P. Hunter, S. G. Lias, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **27**, 413 (1998).
- (4) E. F. Galdin, V. Gold, *Proton Transfer Reactions*, Chapman et Hall, Londres (1975).
- (5) P. Schuster, G. Zundel, C. Sandorfy, *The Hydrogen Bond*, North-Holland, Amsterdam (1976).
- (6) M. D. Joesten, *J. Chem. Educ.*, **59**, 363 (1982).
- (7) Th. Zeegers-Huyskens, *J. Mol. Struct. (Theochem.)*, **135**, 93 (1986).
- (8) Th. Zeegers-Huyskens, *J. Mol. Liq.*, **32**, 191 (1986).
- (9) S. E. Schullery, R. M. Scott, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 1559 (1984).
- (10) R. W. Taft, D. Gurka, L. Joris, P. v. R. Schleyer, J. W. Rakshys, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 4801 (1969).
- (11) M. J. Kamlet, J. F. Gal, P. C. Maria, R. W. Taft, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 1583 (1985).
- (12) E. M. Arnett, E. J. Mitchell, T. S. S. R. Murty, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 3875 (1974).
- (13) E. M. Arnett, *J. Chem. Educ.*, **62**, 385 (1985).
- (14) M. H. Abraham, P. P. Duce, D. V. Prior, D. G. Barratt, J. J. Morris, P. J. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 1355 (1989).
- (15) A. Chardin, C. Laurence, M. Berthelot, *J. Chem. Research (S)*, 332 (1996).
- (16) S. V. Hill, A. Williams, J. L. Longridge, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 1009 (1984).
- (17) M. Berthelot, M. Helbert, C. Laurence, J. Y. Le Questel, *J. Phys. Org. Chem.*, **6**, 302 (1993).
- (18) E. D. Raczynska, *Polish J. Chem.*, **72**, 1215 (1998).
- (19) R. W. Taft, ch. 2 de la réf. (4).
- (20) M. J. Kamlet, R. M. Doherty, J. L. M. Abboud, M. H. Abraham, R. W. Taft, *Chemtech*, 566, (1986).
- (21) W. J. Hehre, C. F. Pau, A. D. Headley, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1711 (1986).
- (22) R. Yamdagni, P. Kebarle, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3504 (1973).

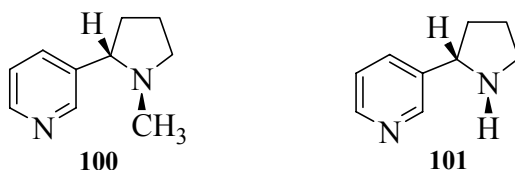
PARTIE 2

**Liaison H et Protonation de la
Nicotine et de la Nornicotine.**

Chapitre I - Activité biologique et structure.

1 - Activité biologique.

La nicotine **100** est le principal alcaloïde du tabac. Elle est généralement produite à partir de *Nicotinia tabacum*. L'énantiomère naturel est la (S)-nicotine, qui est pharmacologiquement de 5 à 100 fois plus active, selon le type d'activité, que la (R)-nicotine⁽¹⁾. Cependant, dans *Nicotiana tomentosa* un autre alcaloïde, la nornicotine **101**, est présent en quantité supérieure. La nornicotine a des propriétés



pharmacologiques qualitativement similaires à celles de la nicotine⁽²⁾.

Les effets extatiques de la nicotine étaient connus des américains précolombiens. En 1574, le botaniste Karl Clusius affirme que “le tabac est un remède universel, pour les maladies de toutes sortes”. Au fil des siècles l'endémie tabagique s'est propagée dans le monde, les vertus du tabac ont été oubliées et, au début des années 50, sont apparues les évidences scientifiques des effets dévastateurs du tabac sur la santé^(3, 4). Un premier axe de recherche sur la nicotine concerne donc l'étude des conséquences du tabagisme sur la santé et la compréhension des mécanismes de la dépendance tabagique. D'autres recherches, récentes, dans les domaines de la psychiatrie, de la neurologie, de la psychopharmacologie et de la neurobiologie ont apporté un éclairage nouveau sur les effets bénéfiques de l'administration de nicotine à l'homme⁽⁵⁾. Ceux-ci concernent les troubles cognitifs et de l'attention, la maladie de Parkinson, l'anxiété, le syndrome de

Tourette, la colite ulcéreuse et le sevrage tabagique. La nicotine semble également efficace pour traiter les troubles de l'attention et l'hyperactivité (ADHD) de l'adulte et la dépression⁽⁷⁾. Elle normalise aussi un déficit auditif de déclenchement sensoriel rencontré chez les schizophrènes⁽⁸⁾. Les effets antinociceptifs sont connus depuis plus longtemps⁽⁹⁾ et la découverte que l'épibatidine, alcaloïde de structure proche, est un analgésique beaucoup plus puissant⁽¹⁰⁾ a renouvelé l'intérêt des recherches dans ce domaine. Des études *in vivo* et *in vitro* concluent à des effets cytoprotecteurs⁽¹¹⁾. Enfin la nicotine pourrait jouer un rôle contre les pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. Ainsi elle atténue les effets neurotoxiques du β -amyloïde⁽¹²⁾ et inhibe *in vitro* la formation d'amyloïde à partir du peptide β (1-42)⁽¹³⁾.

La nicotine sous forme de base libre est absorbée très facilement à travers les membranes à cause de sa lipophilie, mais sa forme active semble être monoprotonée sur l'azote pyrrolidinique. Cette forme cationique ressemble à un neuromédiateur important, l'acétylcholine (ACh) **102**, car la distance entre l'azote positif et l'atome

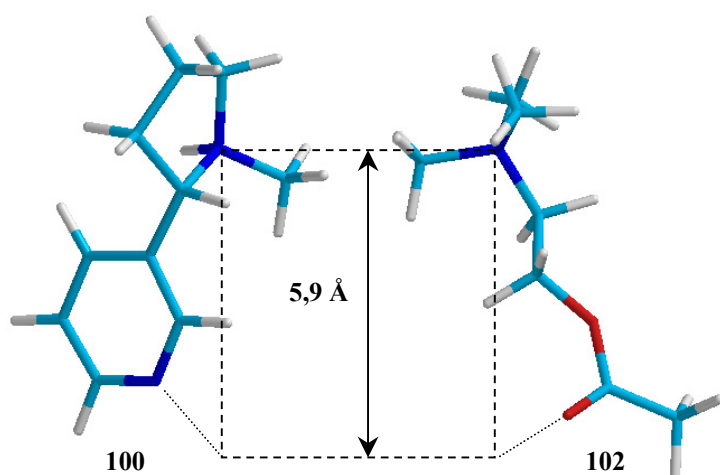


Fig. 1 - Analogies géométriques entre nicotine **100** protonée sur l'azote pyrrolidinique et acétylcholine **102**.

électronégatif est la même (5,9 Å) dans les deux cations⁽¹⁴⁾. La nicotine est donc un cholinomimétique, c'est-à-dire un agoniste de l'ACh, par sa fixation sur les récepteurs cholinergiques nicotiniques. Ces récepteurs sont localisés au niveau des ganglions du

système autonome, de la médullo-surrénale, de la jonction neuromusculaire et du cerveau. Cette large distribution explique que la nicotine agit pratiquement sur tous les systèmes physiologiques. À la jonction neuromusculaire, la nicotine se fixe à la place de l'ACh au niveau postsynaptique. Mais, contrairement à celle-ci qui est hydrolysée en choline et acétate par l'acétylcholinestérase (AChE), la nicotine s'accumule au niveau de la synapse. Dans le cas du système nerveux central, les récepteurs nicotiniques sont localisés au niveau présynaptique et la fixation d'ACh, ou de nicotine, entraîne la libération de neuromédiateurs comme le glutamate et la dopamine.

Les récepteurs nicotiniques sont des protéines transmembranaires constituées par plusieurs chaînes polypeptidiques limitant un canal ionique. Malgré des caractéristiques communes, ils présentent une hétérogénéité pharmacologique et moléculaire fonction de leur localisation tissulaire. Le blocage différent du fonctionnement du récepteur nicotinique par des antagonistes (α -bungarotoxine, neuro-bungarotoxine et néosuguratoxine) met en évidence cette hétérogénéité pharmacologique. Moléculairement, les chaînes peptidiques sont constituées de sous-unités différentes dans les récepteurs musculaires ($\alpha_1/\beta_1/\gamma/\delta$), ganglionnaires (α_3/β_2 et α_3/β_4) et cérébraux (α_4/β_2 , α_3/β_n , α_5/β_n et α_7). Lorsque l'ACh ou la nicotine se lie au récepteur sur les deux sous-unités α , celui-ci change de conformation, ce qui ouvre le canal ionique⁽¹⁵⁾ et permet l'entrée de Na^+ à l'intérieur de la cellule. Trois domaines de la sous-unité α du récepteur sont proposés dans la liaison de l'ACh : le domaine 1 (Cys 192, 193 et Tyr 190), le domaine 2 (Trp 149) et le domaine 3 (Tyr 93). L'existence de nombreux résidus aromatiques dans le domaine de liaison pourrait conduire à des interactions cation – nuage(s) π ^(16, 17). De plus, Dougherty *et al.* ont démontré^(18, 19) que l'existence du groupe OH de Tyr 93 était crucial pour la liaison. Par ailleurs en remplaçant par mutagenèse Tyr 93 ($\text{pK}_a \sim 10$) par F₄-Tyr 93 ($\text{pK}_a \sim 5$) ils ont conclu que cette tyrosine tétrafluorée

n'était pas ionisée et donc que le microenvironnement du site de liaison n'était pas comparable à l'eau pure mais plus probablement relativement hydrophobe et (car ?) pas trop exposé à la surface.

Puisque l'ACh est un ligand non seulement pour les récepteurs nicotiniques mais également pour l'acétylcholinestérase (AChE), cette dernière pourrait fournir des renseignements structuraux intéressants sur la reconnaissance moléculaire de l'ACh, de ses agonistes et de ses antagonistes. La structure X de l'AChE a été publiée en 1991 par Sussman *et al.*⁽²⁰⁾ avec une résolution de 2,8 Å. Le complexe AChE - ACh n'a pas été recristallisé, mais l'ACh a été placée "manuellement" dans le site de reconnaissance qui est constitué d'une gorge profonde de 20 Å et étroite. Quatorze résidus aromatiques (5 Tyr, 5 Trp et 4 Phe) occupent environ 40% de la surface de cette zone. Une fixation plausible de l'ACh pourrait s'effectuer par (i) une interaction cation - π avec le Trp 84, (ii) 3 liaisons H du groupe carbonyle avec les groupes NH de la chaîne principale au niveau de Gly 118, Gly 119 et Ala 201 et (iii) une liaison H entre l'oxygène éther et un groupe NH de His 440.

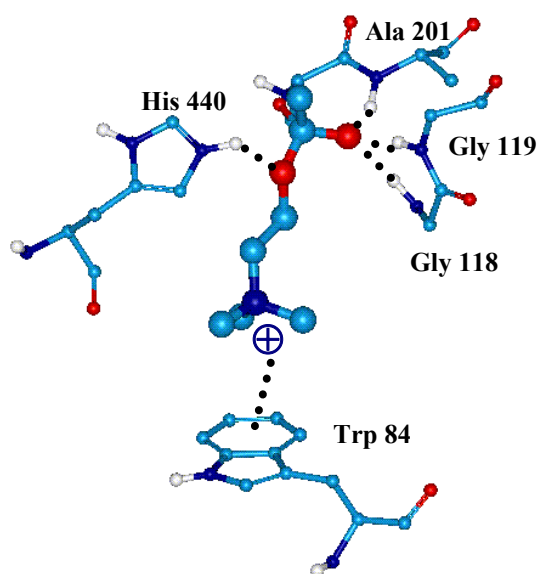
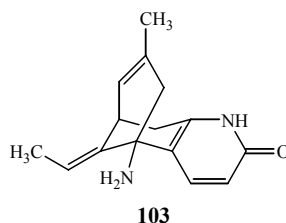


Fig. 2 - Reconnaissance moléculaire plausible de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase.

La structure cristalline⁽²¹⁾, à 2,5 Å de résolution, du complexe de l'AChE avec la (-)huperzine A **103**, un alcaloïde inhibant fortement l'AChE, fournit des résultats



concordants avec les précédents. Parmi les principales interactions ligand - protéine figurent une interaction du cation (NH_3^+) avec les noyaux π de Trp 84 et de Phe 330 et une forte liaison H entre Tyr 130 et le groupe carbonyle.

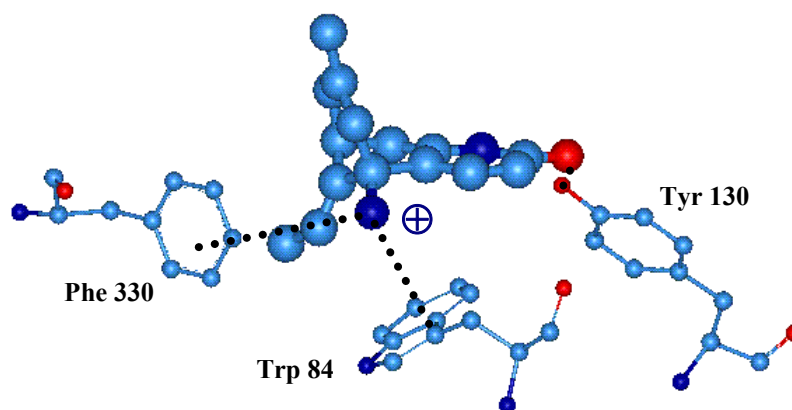


Fig. 3 - Reconnaissance moléculaire de l'huperzine A protonée par l'acétylcholinestérase.

Deux éléments du pharmacophore nicotinique ont ainsi été mis en évidence dans ces complexes : (1) une fonction amine protonée et (2) un atome accepteur de liaison H. Sheridan *et al.*⁽²²⁾ ont introduit un troisième élément, carbone de carbonyle accepteur de liaison H ou point virtuel. Ils ont ainsi défini un pharmacophore triangulaire aux dimensions compatibles avec de nombreux agonistes (nicotine) ou antagonistes (strychnine) du récepteur nicotinique. Un quatrième élément qui introduit une contrainte de directionnalité sur l'élément 1 a également été proposé⁽²³⁾ (fig. 4). Notons qu'il existe

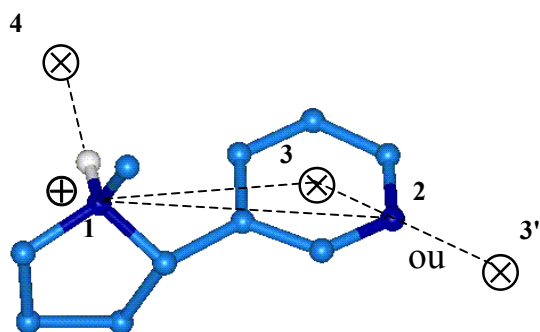


Fig. 4 - Illustration du pharmacophore nicotinique à partir de la nicotine. L'élément **1** est l'azote amino protoné et l'élément **2** est l'azote pyridine. L'élément **3** (**3'**) place une contrainte de directionnalité pour la liaison H par un point virtuel **3** placé soit au centre du noyau pyridinique⁽²²⁾, soit sur le récepteur **3'**⁽²³⁾. L'élément **4** dirige la liaison NH^+ vers un hypothétique site sur le récepteur. Le triangle de Sheridan⁽²²⁾ est indiqué en pointillé.

probablement plusieurs pharmacophores nicotiniques différents, compte tenu de l'hétérogénéité pharmacologique et moléculaire des récepteurs nicotiniques.

La riche activité biologique de la nicotine et l'importance des récepteurs nicotiniques comme modèle d'autres canaux ioniques chimiodépendants ont conduit à une recherche intense de médicaments cibles des récepteurs nicotiniques possédant de meilleures propriétés pharmacocinétiques (par exemple l'absorption orale) et de moindres effets secondaires (en particulier sur les systèmes cardiovasculaires et gastrointestinaux). Holladay *et al.*⁽²³⁾ ont récemment effectué une impressionnante mise au point sur ces très nombreuses recherches. Curieusement il n'existe cependant que peu d'études physico-chimiques de la nicotine consacrées explicitement aux éléments du pharmacophore nicotinique, c'est-à-dire la protonation (élément **1**), la liaison H (élément **2**) et leurs caractères directionnels (éléments **3** et **4**). C'est pourquoi la deuxième partie de cette thèse sera consacrée, dans le deuxième chapitre, à la liaison H de la nicotine et, pour comparaison, de la nornicotine, et, dans le troisième chapitre, à leur protonation en phase gazeuse.

2 - Structure.

Paramètre primordial dans le mécanisme de reconnaissance moléculaire par les récepteurs, la géométrie d'une molécule régit également de près ses propriétés physico-chimiques. Il est par conséquent indispensable de connaître la conformation privilégiée adoptée par la nicotine, ainsi que par les molécules modèles, dans le cadre d'une approche théorique des propriétés étudiées expérimentalement.

La géométrie de la nicotine en solution, en phase gazeuse et à l'état solide, sous forme libre ou à l'état protoné, a donc fait l'objet de plusieurs études⁽²⁴⁻³³⁾. Tous leurs auteurs s'accordent à caractériser la conformation de la nicotine à partir des trois critères géométriques suivants :

- La position du substituant méthyle par rapport au cycle pyridinique (conformère cis ou trans).
- La position relative des deux cycles.
- La conformation du cycle pyrrolidinique.

La figure 5 illustre ces trois critères et numérote les atomes lourds de la nicotine pour la comparaison entre les différentes études :

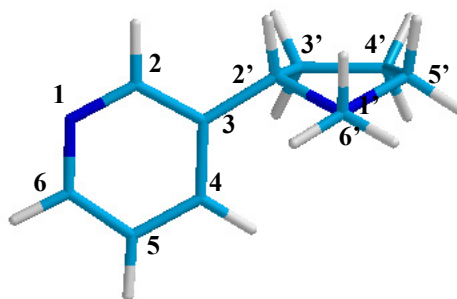


Fig. 5 - Numérotation des atomes de la (S)-nicotine.

Lors d'études RMN en solution, Whidby *et al.*^(24, 25) concluent à une forme enveloppe du cycle pyrrolidinique ($\varphi_{(2'3'4'5')} \sim 0^\circ$) dans laquelle les groupements

méthyle et pyridyle se placent en position équatoriale. Cet isomère *trans* ainsi défini est favorisé dans un rapport 10:1 vis-à-vis de l'isomère *cis*. Les deux cycles se disposent de manière à être perpendiculaires l'un à l'autre puisque le cycle pyridyle et la liaison C_{2'} - H_{2'} sont coplanaires ($\varphi_{(232',H2')} \sim 0^\circ$ ou 180°).

Les récents travaux théoriques au niveau HF / 6-31G** de Dougherty⁽²⁶⁾ portent sur la conformation de la nicotine, sous forme libre et protonée, *in vacuo* et à partir de modèles de solvation aqueuse. La perpendicularité des cycles est respectée pour tous les états de protonation, et les conformères *trans* sont toujours les plus stables (de 10,5 kJ mol⁻¹ pour la différence la plus faible). Bien que vérifiée pour la forme non protonée, la forme enveloppe du cycle pyrrolidine est détériorée pour les formes protonées. C'est alors le carbone portant le cycle pyridyle qui se trouve hors du plan au lieu de l'azote (fig. 6).

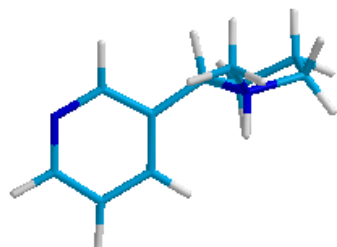


Fig. 6 - Déformation du cycle pyrrolidinique lors de la protonation de l'azote sp³.

À l'état solide, nous avons répertorié dans la base de données structurales de Cambridge (CSD) huit structures cristallines possédant la molécule de nicotine⁽²⁷⁻³³⁾. Parmi celles-ci on dénombre une structure (KERSAB)⁽³⁰⁾ pour laquelle la nicotine est sous forme libre, et les trois critères géométriques prédéfinis bien vérifiés. Deux structures (DOXSIS⁽²⁸⁾ et NICSAL⁽³³⁾) contiennent la nicotine monoprotonée sur l'azote pyrrolidinique. Dans les deux cas ce sont bien les conformères *trans* qui sont cristallisés, mais les cycles s'éloignent alors significativement de la perpendicularité et le cycle pyrrolidinique de la forme enveloppe.

Les calculs que nous avons effectués aux niveaux HF / 6-31G** et B3LYP / 6-31G** sont en accord avec les résultats expérimentaux. Les deux cycles de la nicotine libre sont effectivement perpendiculaires, et les deux substituants du cycle pyrrolidinique sont en position équatoriale (conformère *trans*). Ce cycle adopte la forme enveloppe, repoussant l'atome d'azote hors du plan. Concernant la forme protonée sur l'azote pyrrolidinique, la forme enveloppe est alors déformée : c'est l'atome de carbone portant le groupement pyridyle qui est cette fois-ci repoussé hors du plan.

Les tableaux I et II comparent les paramètres géométriques de la nicotine obtenus par différentes études. La figure 7 illustre la stabilité de la structure de la molécule quand la liaison C₂ - H₂ et le cycle pyridyle sont coplanaires, c'est-à-dire que les deux cycles sont proches de la perpendicularité. La barrière de rotation est en effet de l'ordre de 100 kJ mol⁻¹ lorsque les deux cycles se rapprochent de la coplanéité.

Tableau I - Géométrie de la nicotine libre

Auteur	Méthode	$\Phi(2'3'4'5')$	$\Phi(232'H2')$	Position des substituants
Whidby ^(24, 25)	RMN ¹ H et ² H	Enveloppe	0° ou 180°	<i>trans</i>
Dougherty ⁽²⁶⁾	HF/6-31G**	Enveloppe	16,5°	<i>trans</i>
Fukawa ⁽³⁰⁾	Diffraction RX	1°; 12°	18°; 18°	<i>trans</i>
Ce travail	HF/6-31G**	-1°	16,5°	<i>trans</i>
	B3LYP/6-31G**	-2°	18,3°	<i>trans</i>

Tableau II - Géométrie de la nicotine protonée sur l'azote pyrrolidinique.

Auteur	Méthode	$\Phi(2'3'4'5')$	$\Phi(232'H2')$	Position des substituants
Dougherty ⁽²⁶⁾	HF/6-31G**	C ₂ , hors plan	16,5°	<i>trans</i>
Barlow ⁽²⁸⁾	Diffraction RX	12°	3°	<i>trans</i>
Kim ⁽³³⁾	Diffraction RX	-26°	-167°	<i>trans</i>
Ce travail	HF/6-31G**	23°	-6°	<i>trans</i>
	B3LYP/6-31G**	37°	-8°	<i>trans</i>

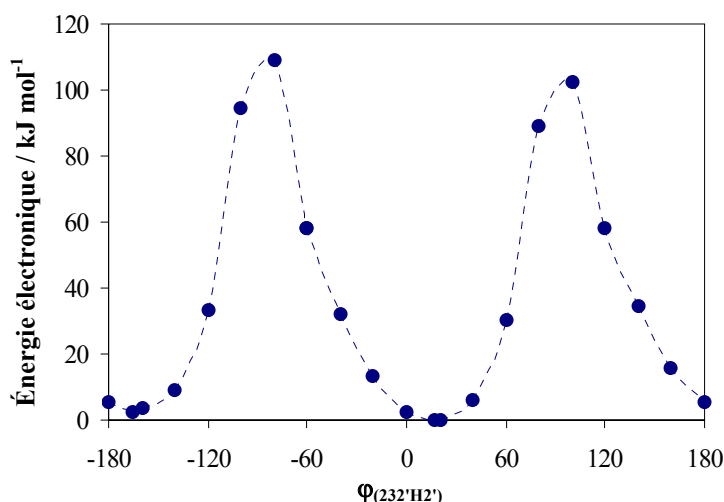


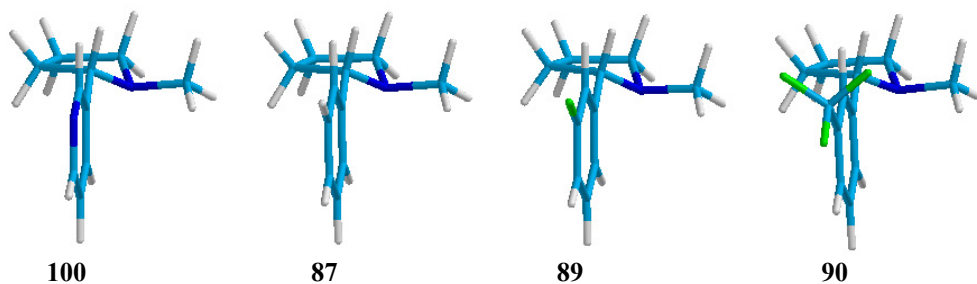
Fig. 7 - Variation d'énergie électronique de la nicotine lors de la rotation du cycle pyridyle autour de la liaison 32'.

L'optimisation géométrique des composés modèles (**101**, **43**, **47**, **48**, **87**, **89** et **90**) étudiés expérimentalement (chapitre II) a également été effectuée aux niveaux HF/6-31G** et B3LYP/6-31G**. Nous obtenons pour l'ensemble de ces structures des conformations géométriques très similaires à celle de la nicotine. La forme enveloppe du cycle pyrrolidinique est bien respectée, et la position équatoriale des deux substituants (conformère *trans*) est favorisée. Ainsi pour la 2-phénylpyrrolidine **43**, le conformère *cis* est déstabilisé d'environ 9 kJ mol^{-1} en Hartree-Fock (variation d'énergie électronique). Les deux cycles sont proches de la perpendicularité, la répulsion électronique étant de plus en plus importante entre eux quand ils se rapprochent de la coplanéité.

Au niveau HF / 6-31G**, les conformères pour lesquels $\phi_{232'H2'} \sim 20^\circ$ sont toujours légèrement plus stables que ceux où ϕ est de l'ordre de -160° . Ce sont donc les structures de départ utilisées pour l'optimisation au niveau B3LYP / 6-31G**. Les angles caractéristiques de ces structures sont rassemblés dans le tableau III et la similarité structurale de ces composés est illustrée figure 7 pour la série des pyrrolidines méthylées.

Tableau III - Paramètres géométriques caractéristiques des molécules modèles de la nicotine en B3LYP/6-31G**

N°	Composé	Forme enveloppe	Perpendicularité des cycles	
		$\Phi(2'3'4'5')$	$\Phi(232'3')$	$\Phi(232'H2')$
100	Nicotine	-2	-102	18
101	Nornicotine	4	-99	21
Pyrrolidines substituées				
43	2-phényl-	5	-98	23
47	2-(3-fluorophényl)-	4	-97	24
48	2-(3-trifluorométhylphényl)-	1	-98	22
N-méthylpyrrolidines substituées				
87	2-phényl-	0	-102	19
89	2-(3-fluorophényl)-	-3	-99	21
90	2-(3-trifluorométhylphényl)-	-1	-102	18

**Fig. 7** - L'importante similitude entre les conformations géométriques des N-méthylpyrrolidines est illustrée par la forme enveloppe du cycle pyrrolidinique, les positions équatoriales des groupements méthyle et pyridyle et la perpendicularité des deux cycles.

Bibliographie

- (1) P. Jacob, N. L. Benowitz, J. R. Copeland, M. E. Risner, E. J. Cone, *J. Pharm. Sci.*, **77** (1988).
- (2) M. S. G. Clark, M. J. Rand, S. Vanov, *Archiv. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **156**, 363 (1965).
- (3) P. E. McBride, *Med. Clin. North Am.*, **76**, 333 (1992).
- (4) I. P. Stolerman, M. Jarvis, *Psychopharmacology*, **117**, 2 (1995).
- (5) M. Williams, S. Arneric, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, **5**, 1035 (1995).
- (6) E. D. Levin, C. K. Connors, E. Sparrow, S. C. Hinton, D. Erhardt, W. H. Merck, J. E. Rose, J. March, *Psychopharmacology*, **123**, 55 (1996).
- (7) R. J. Salin-Pascual, M. Rosas, A. Jimenezgenchi, B. L. Riverameza, V. Delgadoparra, *J. Clin. Psychiatry*, **57**, 387 (1996).
- (8) S. Leonard, C. Adamo, C. R. Breese, L. E. Adler, P. Bickford, W. Byerly, H. Coon, J. M. Griffiths, C. Miller, M. Myles-Worsley, H. T. Nagamoto, Y. Rollins, K. E. Stevens, M. Waldo, R. Freedman, *Schizophrenia Bull.*, **22**, 431 (1996).
- (9) B. Badio, D. Schi, M. Garraffo, J. W. Daly, *Drug Dev. Res.*, **36**, 46 (1995).
- (10) C. Quian, T. Li, T. Y. Schen, L. Libertine Garahan, J. Eckman, T. Biftu, S. Ip, *Eur. J. Pharmacol.*, **250**, R13 (1993).
- (11) R. D. Shytte, C. V. Borlogan, D. W. Cahill, P. R. Sanberg, *Med. Chem. Res.*, 555 (1996).
- (12) T. Kihara, S. Shinohama, H. Sawada, J. Kimura, T. Kume, T. Maeda, A. Akacke, *Neurobiol. Aging*, **17**, S107 (1996).
- (13) A. R. Salomon, K. J. Marciniowski, R. P. Friedland, M. G. Zagorski, *Biochemistry*, **35**, 13568 (1996).
- (14) W. H. Beers, E. Reich, *Nature*, **228**, 917, (1970).
- (15) N. Unwin, *Nature*, **373**, 37 (1995).
- (16) D. A. Dougherty, D. A. Stauffer, *Science*, **250**, 1558 (1990).
- (17) P. C. Kearney, L. S. Mizone, R. A. Kumpf, J. E. Forman, A. McCurdy, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 9907 (1993).
- (18) M. W. Nowack, P. C. Kearney, J. R. Sampson, M. E. Saks, C. G. Labarca, S. K. Silverman, W. Zhong, J. Thorson, J. N. Abelson, N. Davidson, P. G. Schultz, D. A. Dougherty, N. A. Lester, *Science*, **268**, 439 (1995).
- (19) D. A. Dougherty, *J. Phys. Org. Chem.*, **11**, 334 (1998).

-
- (20) J. L. Sussman, M. Harel, F. Forlow, C. Oefner, A. Goldman, L. Toker, I. Silman, *Science*, **253**, 872 (1991).
- (21) M. L. Raves, M. Harel, Y. P. Pang, I. Silman, A. P. Kozikowski, J. L. Sussman, *Nature Structural Biology*, **4**, 57 (1997).
- (22) R. P. Sheridan, R. Nilakantan, J. S. Dixon et R. Venkataraghavan, *J. Med. Chem.*, **29**, 899 (1986).
- (23) M. W. Holladay, M. J. Dart, J. K. Lynch, *J. Med. Chem.*, **40**, 4169 (1997).
- (24) J. F. Whidby, J. I. Seeman, *J. Org. Chem.*, **41**, 1585 (1976).
- (25) T. P. Pitner, W. B. Edwards, R. L. Bassfield, J. F. Whidby, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 246 (1978).
- (26) D. E. Elmore, D. A. Dougherty, *J. Org. Chem.*, **65**, 742 (2000).
- (27) M. R. Udupa, B. Krebs, *Inorg. Chim. Acta*, **40**, 161 (1980).
- (28) R. B. Barlow, J. A. K. Howard, O. Johnson, *Acta Cryst.*, **C42**, 853 (1986).
- (29) H. M. Haendler, *Acta Cryst.*, **C46**, 2054 (1990).
- (30) K. Fukawa, S. Harada, N. Kasai, M. Toda, K. Mori, F. Toda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 2714 (1989).
- (31) S. E. Denmark, K. Nishide, A. M. Faucher, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6675 (1991).
- (32) C. H. Koo, H. S. Kim, *Daehan Hwahak Hwojee*, **9**, 134 (1965).
- (33) H. S. Kim, G. A. Jeffrey, *Acta Cryst.*, **B27**, 1123 (1971).

Chapitre II - Liaisons H de la nicotine et de la nornicotine.

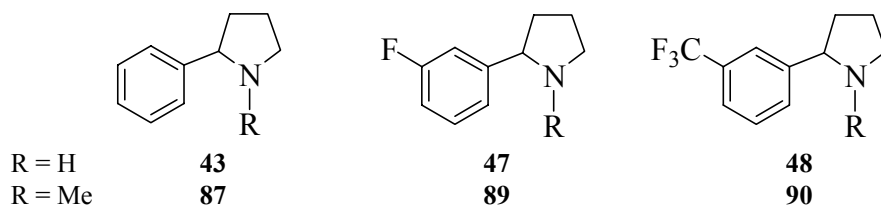
À notre connaissance un seul travail a été publié, en 1987, sur la liaison H de la nicotine⁽¹⁾. Il étudie l'interaction de cinq phénols avec la nicotine et reporte une constante d'équilibre de $99,5 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ et une enthalpie de complexation de $26,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ de la nicotine avec le phénol dans CCl_4 . Les auteurs suggèrent fortement que l'interaction se produit sur l'azote pyridinique plutôt que sur l'azote pyrrolidinique, car seules des vibrations du noyau pyridinique sont déplacées par complexation.

En 1991, Le Questel⁽²⁾ remarque que la bande infrarouge $\nu(\text{OH})$ du complexe méthanol - nicotine est anormalement large comparativement aux complexes méthanol - pyridines et pense que cela pourrait correspondre à l'existence d'un deuxième complexe sur l'azote pyrrolidinique, sans cependant pouvoir déterminer le pourcentage de chaque complexe. Cette observation ne fut donc pas publiée.

Aucune détermination du pouvoir accepteur et du (des) site(s) de liaison H de la nornicotine ne semble par contre avoir été effectuée.

Nous avons repris, et pour la nornicotine entrepris, ces études avec de nouveaux moyens et de nouvelles méthodes. D'abord la spectrométrie IRTF permet de déterminer les constantes de complexation des complexes de liaison H de la nicotine et de la nornicotine dans une plus large gamme de concentration que les études antérieures^(1, 2) et donc d'étudier expérimentalement l'existence de deux types de complexes. Ensuite, nous avons obtenu de l'équipe de J. Lebreton (CNRS - Université de Nantes)⁽³⁾ les molécules modèles **43**, **47**, **48**, **75**, **89** et **90**, en plus de la nornicotine dont le coût commercial prohibitif avait empêché son étude en 1991. Ces modèles permettent

d'étudier expérimentalement la liaison H sur l'azote pyrrolidinique en l'absence de l'effet perturbateur du site pyridinique, tout en encadrant au mieux les effets du groupe pyridyle par les substituants fluorophényle (**47**, **89**) et trifluorométhylphényle (**48**, **90**).



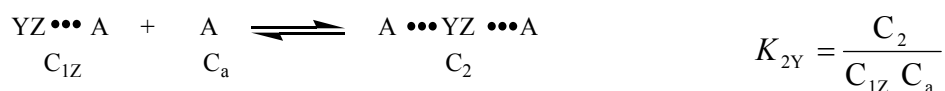
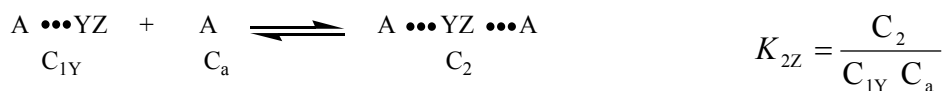
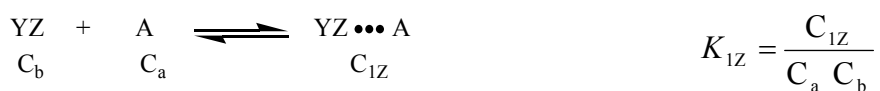
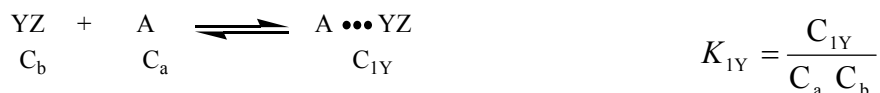
Enfin nous avons implanté au laboratoire des moyens de calculs quantiques. Nous avons ainsi pu calculer (i) les constantes de substituants σ_F et σ_R utiles pour comprendre les effets du substituant pyridyle (et ses modèles) sur l'azote pyrrolidinique (et vice-versa), mais inconnues dans la littérature, (ii) les potentiels électrostatiques de la nicotine, de la nornicotine, de pyridines et de pyrrolidines pour prédire les basicités de liaison H respectives de leurs azotes à partir des relations étudiées précédemment, et (iii) les paramètres thermodynamiques (ΔG , ΔH , ΔS) de la réaction isodesmique d'échange d'une molécule d'eau entre les deux sites de liaison H de la nicotine et de la nornicotine.

L'ensemble de ces méthodes conduit à des résultats concordants que nous exposons dans la suite. Puis nous expliquerons leur intérêt pour comprendre la lipophilie et la reconnaissance moléculaire de la nicotine.

1 - Mise en évidence expérimentale de deux sites accepteurs de liaison H.

Nous choisissons le 4-fluorophénol comme donneur de liaison H, en solution dans CCl_4 . Pour un composé bisite comme la nicotine (ou la nornicotine) il peut se former, selon les concentrations initiales C_a^0 en 4-fluorophénol et C_b^0 en nicotine (ou nornicotine)

trois complexes différents : deux complexes 1 : 1, un sur chaque site, et un complexe 1 : 2, qui peut se former à partir de l'un ou l'autre des complexes 1 : 1. Pour faciliter l'écriture des calculs, nous noterons A le 4-fluorophénol et YZ le composé bisite, accepteur de liaison H sur le site Y et/ou le site Z. Nous avons donc les quatre équilibres suivants avec leurs constantes d'équilibre propres :



La constante apparente, K_{app} , est définie comme

$$K_{\text{app}} = \frac{(C_{1Y} + C_{1Z} + 2C_2)}{C_a (C_b - C_2)}$$

En l'absence de complexes 1 : 2, par exemple si $C_b^0 \gg C_a^0$, il n'y a que deux complexes 1 : 1 et la constante apparente devient une constante K_1 qui est la somme de deux constantes 1 : 1 :

$$K_1 = \frac{(C_{1Y} + C_{1Z})}{C_a C_b} = K_{1Y} + K_{1Z}$$

Il est pratique de poser

$$K_2 = \frac{C_2}{C_a (C_{1Y} + C_{1Z})}$$

car alors

$$\frac{1}{K_2} = \frac{1}{K_{2Y}} + \frac{1}{K_{2Z}}$$

et
$$K_{\text{app}} = K_1 + K_1 K_2 (2C_a + K_{\text{app}} C_a^2).$$

En divisant par $K_1 (2C_a + K_{\text{app}} C_a^2)$ chaque terme de cette équation, on obtient après arrangement :

$$\frac{1}{(2C_a + K_{\text{app}} C_a^2)} = \frac{K_{\text{app}}}{(2C_a + K_{\text{app}} C_a^2)} \frac{1}{K_1} - K_2$$

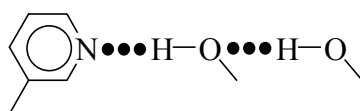
K_1 et K_2 sont respectivement l'inverse de la pente et l'opposé de l'ordonnée à l'origine de la droite obtenue en portant $1/(2C_a + K_{\text{app}} C_a^2)$ en fonction de $K_{\text{app}} / (2C_a + K_{\text{app}} C_a^2)$. Cette méthode ne constitue, en fait, que l'adaptation aux bases bisites de la méthode de Huyskens⁽⁴⁾ pour déterminer les constantes de formation des complexes 1 : 1 (BA) et 1 : 2 (BA₂) des bases monosites B.

Nous nous sommes seulement intéressés ici à déterminer les valeurs K_{1Y} et K_{1Z} c'est-à-dire les basicités de liaison H respectives de chacun des sites Y et Z. Cela n'est possible qu'en faisant l'hypothèse que la complexation d'un site ne modifie pas la basicité de liaison H de l'autre site, c'est-à-dire que $K_{1Y} = K_{2Y}$ et $K_{1Z} = K_{2Z}$.

Alors :
$$K_1 = K_{1Y} + K_{1Z}$$

et
$$K_2 = \frac{K_{1Y} K_{1Z}}{K_{1Y} + K_{1Z}}$$

Nous avons d'abord appliqué cet algorithme de calcul à une base monosite, la 3-picoline, pour s'assurer qu'il ne comportait pas de biais. Ainsi il doit vérifier l'intuition chimique que les pyridines ne possèdent qu'un seul site de liaison H, l'azote sp^2 , puisque les électrons π sont des accepteurs de liaison H négligeables. Nous avons utilisé une concentration en phénol suffisamment faible (de 2 à $6 \cdot 10^{-3}$ mol dm⁻³) pour éviter les complexes 1 : 2 :



Nous trouvons alors une constante apparente qui n'évolue pas (fig. 1) dans un domaine de variation du rapport C_b^o / C_a^o de 0,3 à 20. Les calculs (fig. 2) conduisent à des valeurs $K_1 = 105 \pm 1$ et $K_2 = 3 \pm 4 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$, c'est-à-dire $K(\text{Nsp}^2) = 103 \pm 6$ et $K(1:2) = 3 \pm 5 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$. Ceci permet de conclure à l'existence d'un site unique de liaison H, l'azote sp^2 .

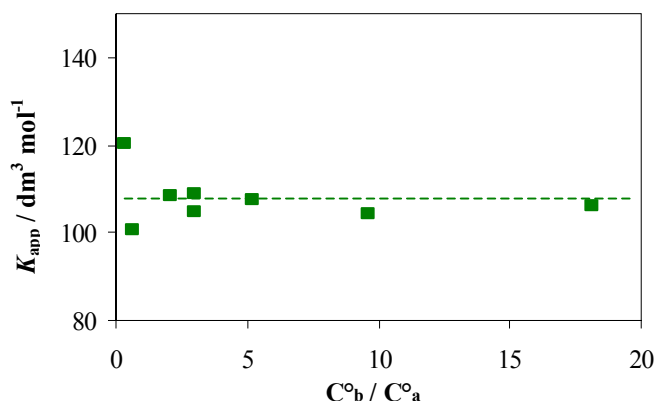


Fig. 1 - Stabilité de la constante apparente validant l'hypothèse d'un complexe 1:1 4-fluorophénol - 3-picoline.

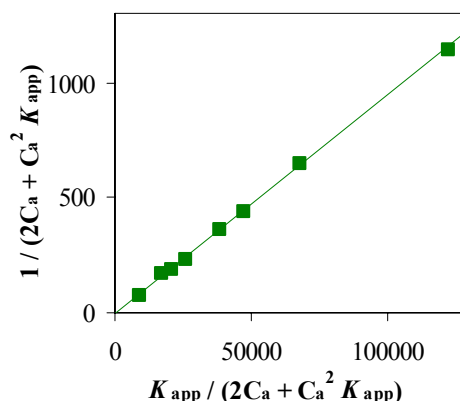


Fig. 2 - Méthode de Huyskens pour le complexe du pFP avec la 3-picoline.

L'application à la nicotine montre des résultats différents (fig.3). Pour des concentrations en phénol de $4 \text{ à } 5 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, la constante apparente augmente dès que le rapport C_b^o / C_a^o des concentrations de nicotine et de pFP devient inférieur à 5, c'est-à-dire dès que la nicotine n'est plus suffisamment en excès pour ne former que du (des) complexe(s) 1 : 1. La méthode de Huyskens adaptée (fig. 4) conduit alors à $K_1 = 127 \pm 1$ et $K_2 = 16 \pm 1 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$. Avec les hypothèses $K_{1Y} = K_{2Y}$ et $K_{1Z} = K_{2Z}$, on obtient $K_{1Y} = 107 \pm 3$ et $K_{1Z} = 19 \pm 2 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$. La valeur de constante de complexation pFP, 3-picoline étudiée ci-dessus, permet d'attribuer K_{1Y} à l'azote sp^2 . K_{1Z} se rapporte donc à l'azote sp^3 .

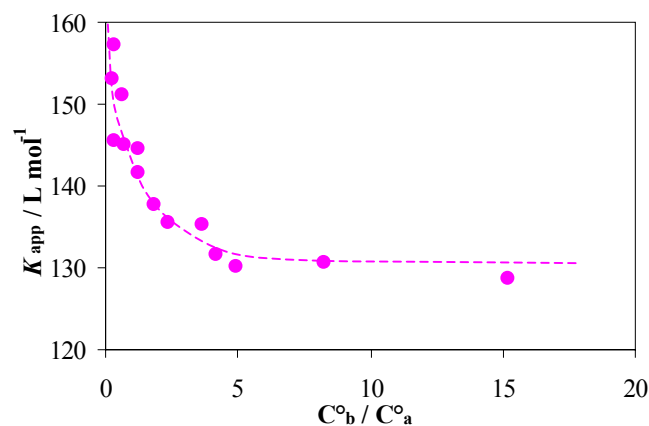


Fig. 3 - La variation de la constante apparente en fonction de C_b^0 / C_a^0 illustre la présence croissante de complexe 1 : 2 (1 nicotine : 2 pFP) quand la concentration de pFP augmente.

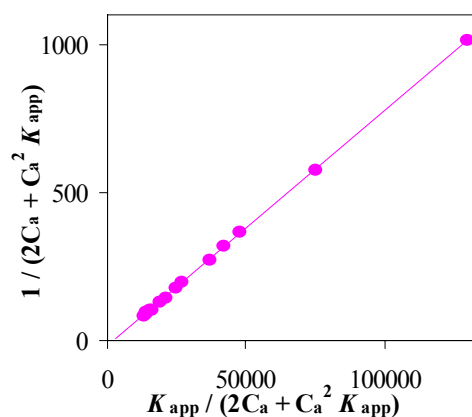
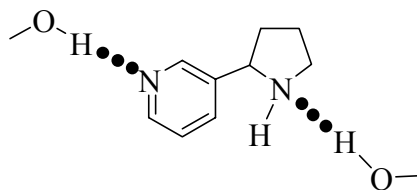


Fig. 4 - Méthode de Huyskens pour le complexe du pFP avec la nicotine.

Pour la nornicotine nous trouvons également que la constante augmente significativement quand la concentration de pFP augmente, ce qui indique la formation croissante de complexe 1 : 2 dont la structure est probablement :



Les valeurs $K_1 = 158 \pm 1$ et $K_2 = 28 \pm 5 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ conduisent, dans le cadre des hypothèses précédentes, à $K(\text{Nsp}^2) = 128 \pm 8$ et $K(\text{Nsp}^3) = 30 \pm 8 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$.

La valeur $K(\text{Nsp}^3)$ de la nornicotine est supérieure à celle de la nicotine en accord avec la plus grande basicité de liaison H de la pyrrolidine ($K = 388 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$) par rapport à la N-méthylpyrrolidine ($K = 156 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$). Par contre nous attendions des valeurs voisines de $K(\text{Nsp}^2)$ pour les deux alcaloïdes dans la mesure où les effets de substituant des groupes pyrrolidyle et N-méthylpyrrolidyle sur l'azote pyridinique sont probablement proches. En fait les hypothèses $K_{1Y} = K_{2Y}$ et $K_{1Z} = K_{2Z}$ ne sont probablement pas exactement vérifiées et conduisent à des erreurs. Il ne faut donc pas accorder une confiance trop élevée dans les valeurs $K(\text{Nsp}^2)$ et $K(\text{Nsp}^3)$ obtenues par

cette méthode. Cette dernière a principalement le mérite de montrer expérimentalement qu'il existe deux (et non un comme il avait été dit pour la nicotine⁽¹⁾) sites actifs de liaison H pour la nornicotine et la nicotine, même si le site majoritaire apparaît bien être le site pyridinique.

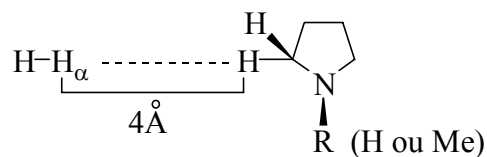
2 - Méthode des constantes de Hammett.

Les constantes de complexation du pFP avec les pyridines méta-substituées peuvent être calculées⁽⁵⁾ par la relation [1] de Hammett - Taft⁽⁶⁾. Dans cette équation σ_α ,

$$pK_{HB} (Nsp^2) = 1,86 - 0,1 \sigma_\alpha - 1,79 \sigma_F - 1,14 \sigma_R^\circ \quad [1]$$

σ_F et σ_R° sont les constantes de Taft - Topsom^(7, 8) mesurant respectivement les effets de polarisabilité, de champ (inductif) et de résonance du substituant méta sur l'azote sp^2 . Puisque la nicotine et la nornicotine sont des pyridines méta-substituées, pour calculer leurs valeurs $pK(Nsp^2)$ par cette équation, il faut au préalable évaluer les constantes σ des substituants pyrrolidyle et N-méthylpyrrolidyle.

Pour les constantes σ_α , dont le rôle est très mineur, nous avons choisi les valeurs déjà estimées par Berthelot *et al.*⁽⁹⁾. Les constantes $\sigma_F(X)$ peuvent être obtenues à l'aide du modèle de Topsom⁽⁸⁾ qui repose sur la modification de la charge de Mulliken de H_α du dihydrogène par une molécule H-X positionnée à 4 Å. L'équation [2] permet de placer les valeurs sur l'échelle des constantes σ_F déterminées par réactivité chimique.



$$\sigma_F = -35,5 [Q_{H_\alpha} (H_2 \cdots HX) - Q_{H_\alpha} (H_2 \cdots H_2)] \quad [2]$$

Pour les constantes σ_R° nous avons utilisé la méthode de Katritzky⁽¹⁰⁾ qui repose sur la variation de l'intensité intégrée B des bandes IR $\nu(8a)$ et $\nu(8b)$ (fig.5) des

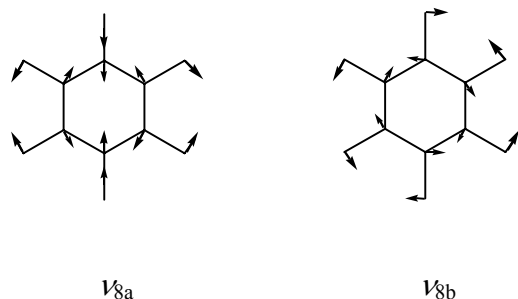
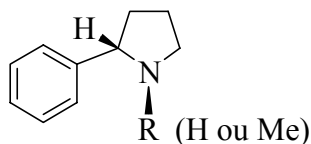
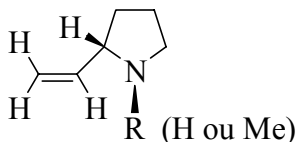


Fig. 5 - Dans les benzènes monosubstitués, deux bandes ν_{8a} et ν_{8b} à 1600 et 1585 cm^{-1} , respectivement, proviennent de la bande de vibration interdite en IR à 1585 cm^{-1} du benzène. Un effet de résonance croissant du substituant augmente l'intensité intégrée de ces bandes.

benzènes substitués par effet de résonance du substituant. Cependant l'équation [3]⁽¹⁰⁾ ne fournit qu'une valeur absolue. Pour obtenir le sens de l'effet de résonance nous avons utilisé la méthode de Topsom⁽⁸⁾ qui repose sur le calcul de la variation de la charge π des deux carbones de l'éthylène par substitution. L'équation [4] conduit à des valeurs relativement en accord avec la méthode IR, compte tenu de la faiblesse des effets de résonance de ces substituants. L'ensemble des constantes σ des substituants pyrrolidino est rassemblé dans le tableau I.



$$|\sigma_R^\circ| = 0,075 (B - 100)^{1/2} \quad [3]$$



$$\sigma_R^\circ = 4,167 [2 - \Sigma Q_\pi] - 0,06083 \quad [4]$$

Avec les valeurs σ du tableau I et l'équation [1] on estime $pK_{HB}(Nsp^2) = 2,09$ ($K = 123$) pour la nornicotine et $pK_{HB}(Nsp^2) = 2,04$ ($K = 110$) pour la nicotine. Les deux

Tableau I - Constantes σ de Taft - Topsom des substituants pyrrolidino.

R	$Q_{H\alpha} (H_2 \cdots HX)^{a,b}$	σ_F	B ^c	$ \sigma_R^o $	ΣQ_π^d	σ_R^o	σ_α
H	0,00012	-0,034	239	0,088	2,0002	-0,061	-0,69
Me	-0,000416	-0,015	182	0,068	1,99425	-0,037	-0,75

^a Optimisation géométrique de H_2 et de HX au niveau HF / 6-31G*. ^b $Q_{H\alpha} (H_2 \cdots H_2) = -0,000835$.
^c $dm^3 mol^{-1} cm^{-2}$ en cellule de 0,0198 cm, avec des concentrations de 0,2296 (H) et 0,2673 (Me) $mol dm^{-3}$ dans CCl_4 , en intégrant de 1575 à 1630 cm^{-1} . ^d le calcul est effectué au niveau HF/4-31G // HF/4-31G. La molécule d'éthylène est totalement optimisée, mais dans l'éthylène substitué la partie éthylénique est gelée pour n'optimiser que le substituant.

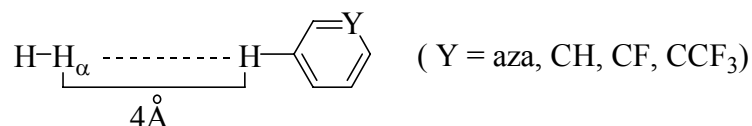
substituants ont donc un effet électrodonneur qui augmente la basicité de liaison H de la pyridine dont la valeur pK_{HB} est égale à 1,86 ($K = 72$)⁽⁵⁾.

Pour estimer $K(Nsp^3)$ par la même méthode, il faut établir la relation de Hammett - Taft correspondant aux pyrrolidines et N-méthylpyrrolidines substituées en position 2. Cette fois, il n'y a pas d'effet de résonance car le cycle pyrrolidinique est saturé, mais un effet stérique s'ajoute en position 2. En considérant des substituants de même encombrement stérique et de polarisabilités voisines, il est possible de simplifier l'équation [5] en [6]. Il ne reste donc à calculer que les valeurs σ_F des substituants

$$pK_{HB} (Nsp^3) = \rho_\alpha \sigma_\alpha + \rho_F \sigma_F + \text{effet stérique} + a \quad [5]$$

$$pK_{HB} (Nsp^3) = \rho_F \sigma_F + a' \quad [6]$$

choisis : phényle, fluorophényle, trifluorométhylphényle et pyridyle. Nous l'avons fait par la méthode de Topsom⁽⁸⁾, déjà décrite, sur le modèle suivant :



Les résultats du tableau II montrent que l'effet inductif électroattracteur du substituant pyridyle est encadré de près par celui des substituants fluorophényle et trifluorométhyl-

Tableau II - Constantes σ_F des substituants aromatiques X étudiés.

X	$Q_{H\alpha} (H_2 \cdots HX)$	σ_F	X	$Q_{H\alpha} (H_2 \cdots HX)$	σ_F
C ₆ H ₅	-0,002538	+0,061 ^a	3-pyridyle	-0,004851	+0,143
3-FC ₆ H ₄	-0,004391	+0,126	3-F ₃ CC ₆ H ₄	-0,005501	+0,166

^a La référence (7) donne une valeur + 0,10 d'origine indéterminée.

phényle. Il ne faudra donc faire qu'une faible interpolation pour calculer $K(Nsp^3)$ des nicotine et nor nicotine comme l'illustre la figure 6 et le faible nombre de points utilisés pour établir les équations [7] et [8] n'empêchera pas une bonne prévision.

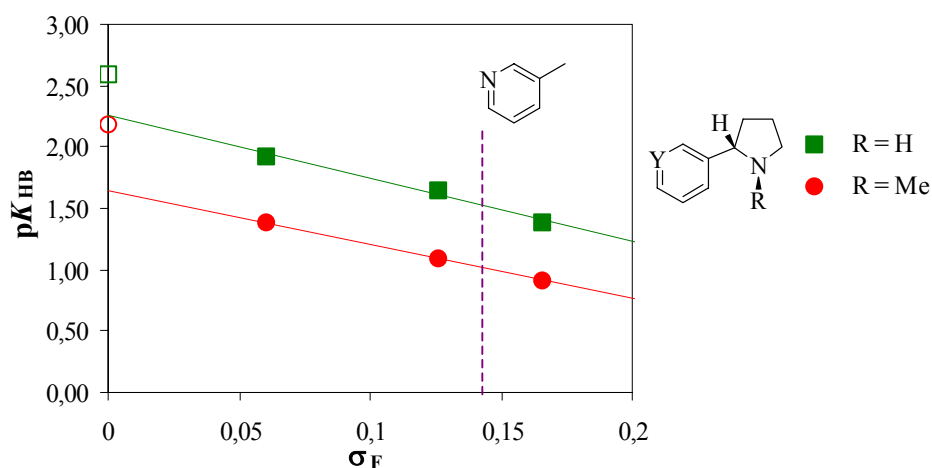


Fig. 6 - Relation entre les valeurs pK_{HB} de pyrrolidines-2-substituées (◆) et de N-méthylpyrrolidines-2-substituées (●). La valeur σ_F du substituant pyridyle est indiquée. Les points de la pyrrolidine (□) et de la N-méthylpyrrolidine (○), à $\sigma_F = 0$, ne se placent pas sur les droites d'équation [7] et [8] respectivement, pour des raisons stériques.

$$pK_{HB} (Nsp^3, \text{pyrrolidines}) = -5,134 \sigma_F + 2,256 \quad [7]$$

$$n = 3, \quad r = 0,991, \quad s = 0,05, \quad F = 56$$

$$pK_{HB} (Nsp^3, \text{N-méthylpyrrolidines}) = -4,381 \sigma_F + 1,644 \quad [8]$$

$$n = 3, \quad r = 0,999, \quad s = 0,002, \quad F = 27\,708$$

Avec la valeur $\sigma_F = + 0,143$ du substituant pyridyle et les équations [7] et [8], on calcule $pK_{HB}(Nsp^3) = 1,52$ pour la nor nicotine ($K_{Nsp^3} = 33$) et $pK_{HB}(Nsp^3) = 1,02$ pour la nicotine ($K_{Nsp^3} = 10$).

3 - Méthode des potentiels électrostatiques.

Kenny⁽¹¹⁾ pour les hétérocycles azotés aromatiques (donc les pyridines) et nous mêmes pour les amines (dans la première partie) avons montré qu'il existait des relations entre basicité de liaison H et potentiel électrostatique autour de l'azote. Il est donc possible de calculer les basicités de chaque azote de la nornicotine et de la nicotine si les relations entre pK_{HB} et $V_{S,min}$ sont établies pour les pyridines, les pyrrolidines 2-substituées et les N-méthylpyrrolidines 2-substituées, et si les potentiels électrostatiques autour de chaque azote de la nicotine et de la nornicotine sont calculés au même niveau que celui utilisé pour établir les relations $pK_{HB} - V_{S,min}$.

Nous avons donc calculé $V_{S,min}$ pour 8 pyridines, 4 pyrrolidines secondaires, 4 pyrrolidines tertiaires, la nicotine et la nornicotine. Pour ces deux dernières, le minimum absolu de $V_{S,min}$ est sur l'azote pyridinique et nous trouvons un minimum secondaire autour de l'azote pyrrolidinique. Les calculs ont été effectués aux niveaux HF/6-31G** // HF/6-31G** et B3LYP/6-31G** // B3LYP/6-31G**. Les résultats sont reportés dans le tableau III, où les valeurs pK_{HB} sont rappelées.

Les meilleures corrélations sont celles obtenues à partir des potentiels calculés au niveau B3LYP, ce qui n'est pas inattendu, aussi bien pour les 8 pyridines ($r^2 = 0,976$ au lieu de 0,960 au niveau HF) que pour les 4 pyrrolidines ($r^2 = 0,997$ au lieu de 0,991) et les 4 N-méthylpyrrolidines ($r^2 = 0,9991$ au lieu de 0,998). La figure 7 illustre les équations [9] - [11] pour chaque famille.

$$pK_{HB} (\text{pyridines}) = 0,121 (-V_{S,min}) - 2,682 \quad [9]$$

$$n = 8, \quad r = 0,988, \quad s = 0,10, \quad F = 244$$

$$pK_{HB} (\text{pyrrolidines}) = 0,087 (-V_{S,min}) - 0,614 \quad [10]$$

$$n = 4, \quad r = 0,998, \quad s = 0,04, \quad F = 637$$

$$pK_{\text{HB}} (\text{N-méthylpyrrolidines}) = 0,108 (-V_{\text{S,min}}) - 1,341 \quad [11]$$

$$n = 4, \quad r = 0,9995, \quad s = 0,02, \quad F = 2156$$

Tableau III - Potentiels électrostatiques autour de l'azote de pyridines et de pyrrolidines (kcal mol^{-1}) calculés HF / 6-31G** et B3LYP / 6-31G**.

Pyridines substituées	pK_{HB}^a	$-V_{\text{S,min}}(\text{HF})$	$-V_{\text{S,min}}(\text{B3LYP})$
3,5-dichloropyridine	0,85	31,05	28,36
3-chloropyridine	1,31	37,16	33,00
3-fluoropyridine	1,34	38,36	34,73
Pyridine	1,86	41,79	38,37
3-picoline	2,03	42,58	39,02
4-picoline	2,07	43,43	39,77
3,5-diméthylpyridine	2,21	43,37	39,84
4-diméthylaminopyridine	2,80	48,15	44,80
Nornicotine (sp^2)	---	43,92	40,00
Nicotine (sp^2)	---	44,68	39,58
Pyrrolidines 2-substituées	pK_{HB}^b	$-V_{\text{S,min}}(\text{HF})$	$-V_{\text{S,min}}(\text{B3LYP})$
2-(3-trifluorométhylphényl)pyrrolidine	1,38	27,43	23,28
2-(3-fluorophényl)pyrrolidine	1,65	29,17	26,22
2-phénylpyrrolidine	1,93	33,07	28,90
Pyrrolidine	2,59	40,77	37,20
N-méthyl-2-(3-trifluorométhylphényl)pyrrolidine	0,92	23,33	21,02
N-méthyl-2-(3-fluorophényl)pyrrolidine	1,09	25,67	22,44
N-méthyl-2-phénylpyrrolidine	1,38	28,41	24,90
N-méthylpyrrolidine	2,19	36,52	32,67
Nornicotine (sp^3)	---	28,54^c	24,34^c
Nicotine (sp^3)	---	24,09^c	21,13^c

^a Référence 5. ^b Première partie, Chap. I. ^c V_{S} autour de l'azote sp^3 ne correspond pas au minimum absolu.

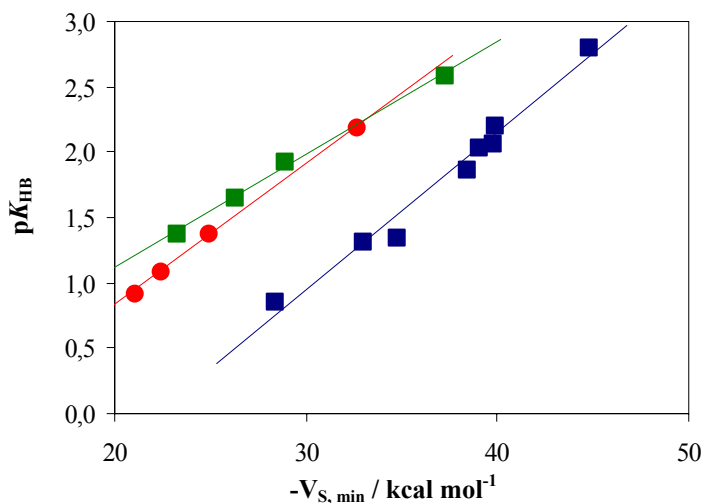


Fig. 7 - Corrélations entre pK_{HB} et $V_{S, \min}$ (B3LYP) pour les pyridines (◆) et les pyrrolidines secondaires (◆) et tertiaires (●).

À partir des potentiels de la nicotine et de la nornicotine du tableau III, l'équation [9] permet de calculer $pK(Nsp^2) = 2,09$ soit $K(Nsp^2) = 123 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$, et $pK(Nsp^2) = 2,14$ soit $K(Nsp^2) = 139 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$, pour l'azote pyridinique de la nicotine et de la nornicotine respectivement. L'équation [10] conduit pour l'azote pyrrolidinique à $pK(Nsp^3) = 0,95$ soit $K(Nsp^3) = 9 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ pour la nicotine et l'équation [11] à $pK(Nsp^3) = 1,49$ soit $K(Nsp^3) = 31 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ pour la nornicotine.

4 - Complexes avec l'eau.

Le calcul direct des ΔG (c'est-à-dire pK_{HB}) de complexation du pFP sur chacun des sites de la nornicotine et de la nicotine, en solution dans CCl_4 , serait long et coûteux. Aussi avons-nous remplacé le pFP par l'eau et CCl_4 par la phase gazeuse. Ces approximations ont déjà été discutées dans la première partie où une bonne corrélation a été trouvée entre ΔH_{298}° des complexes du pFP avec des amines dans CCl_4 et ΔE_{el} des complexes de l'eau avec des amines *in vacuo*.

Dans le même esprit, pour calculer le pK_{HB} sur l'azote sp^2 des nicotine et nornicotine avec le pFP, nous avons cherché à établir une corrélation entre ΔG_{298}° des

complexes du pFP avec des pyridines dans CCl_4 et ΔG_{298}° des complexes de l'eau *in vacuo*. Pour cela nous avons sélectionné une série de pyridines substituées par 4-NMe₂, H, 3-F, 3-Cl et 3,5-Cl₂, et calculé les énergies électroniques, ΔE_{el} , enthalpies, ΔH_{298}° , entropies, ΔS_{298}° , et énergies de Gibbs, ΔG_{298}° , de leur complexation avec H₂O. Nous avons choisi le niveau de calcul HF/6-31G** // HF/6-31G**. Un facteur correctif de 0,9135 a été appliqué aux fréquences de vibration calculées à ce niveau. Les résultats sont présentés dans le tableau IV pour ces cinq pyridines, ainsi que pour la nicotine et la nornicotine. Les valeurs $\text{p}K_{\text{HB}}$ expérimentales⁽⁵⁾ sont également rappelées.

Nous trouvons d'excellentes corrélations entre $\text{p}K_{\text{HB}}$ et ΔE_{el} ($r^2 = 0,995$), ΔH_{298}° ($r^2 = 0,996$) et ΔG_{298}° ($r^2 = 0,998$). En utilisant cette dernière et meilleure corrélation (équ. [12]) pour calculer les $\text{p}K$ (Nsp^2) de la nicotine et de la nornicotine, nous trouvons

$$\text{p}K_{\text{HB}} (\text{Nsp}^2) = -0,2446 \Delta G_{298}^\circ + 4,936 \quad [12]$$

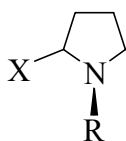
$$n = 5, \quad r = 0,9989, \quad s = 0,04, \quad F = 1372$$

$\text{p}K (\text{Nsp}^2) = 2,03$ c'est-à-dire $K = 106 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ pour la nicotine et $\text{p}K (\text{Nsp}^2) = 2,08$ c'est-à-dire $K = 121 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ pour la nornicotine.

Tableau IV - Complexes de l'eau avec des pyridines : ΔE_{el} , ΔH_{298}° et ΔG_{298}° (kJ mol⁻¹), ΔS_{298}° (J K⁻¹ mol⁻¹) calculés au niveau HF/6-31G**.

Substituant	$\text{H}_2\text{O}, \text{in vacuo}$				$\text{FC}_6\text{H}_4\text{OH}, \text{CCl}_4$
	$-\Delta E_{\text{el}}$	$-\Delta H_{298}^\circ$	$-\Delta S_{298}^\circ$	ΔG_{298}°	$\text{p}K_{\text{HB}}$
4-NMe ₂	28,19	21,04	100	8,66	2,80
H	24,95	17,94	103	12,82	1,86
3-F	23,02	16,12	103	14,58	1,34
3-Cl	22,93	16,04	103	14,76	1,31
3,5-Cl ₂	20,78	14,05	103	16,71	0,85
Nornicotine	26,17	19,04	103	11,66	—
Nicotine	25,90	18,81	103	11,89	—

Pour déterminer le pK_{HB} de l'association du pFP sur l'azote sp^3 des nicotine et nornicotine, nous avons voulu utiliser la même méthode en calculant ΔG_{298}° pour la complexation de l'eau avec les séries de pyrrolidines 2-substituées dont nous connaissions le pK_{HB} . Nous n'avons malheureusement pu obtenir cette fois de corrélations satisfaisantes. Des conformations de complexation différentes sont trouvées et les ordres d'énergie



$H > Ph \sim \text{pyridyle} > 3\text{-FC}_6\text{H}_4 > 3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (R = H)

$H > Ph \sim \text{pyridyle} > 3\text{-FC}_6\text{H}_4 > 3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (R = Me)

ne sont à l'évidence pas conformes à tous les résultats précédents qui montrent que le substituant pyridyle se situe entre 3-FC₆H₄ et 3-CF₃C₆H₄. Il pourrait être utile d'effectuer une étude à un niveau de calcul plus élevé, par exemple B3LYP / 6-311+G**, pour analyser la conformation de complexation.

5 - Comparaison et interprétation des résultats.

Le tableau V résume les résultats sur les basicités de liaison H, vis-à-vis du pFP, des azotes de la nicotine et de la nornicotine, obtenus par les différentes méthodes ci-dessus.

Les valeurs de référence sont les constantes expérimentales totales de 126 et 158 dm³ mol⁻¹ respectivement pour la nicotine et la nornicotine. Nous voyons que l'ensemble des méthodes donne des résultats cohérents et fournit toujours le même ordre de basicité de liaison H suivant :

$N(sp^2), \text{nornicotine} > N(sp^2), \text{nicotine} \gg N(sp^3), \text{nornicotine} > N(sp^3), \text{nicotine} \gg 0$

Tableau V - Constantes ($\text{dm}^3 \text{mol}^{-1}$) de l'équilibre de formation de liaison H du pFP avec les azotes sp^2 et sp^3 de la nicotine et de la nornicotine.

Nicotine					
Méthode	$K(\text{Nsp}^2)$	$K(\text{Nsp}^3)$	$K(\text{t, exp.})^a$	$K(\text{t, calc.})^b$	% C (Nsp^3)^c
Expérimentale	107	19	126^d		15%
σ Hammett	110	10^d		120	8%
V_s	123	9		132	7%
Complexes avec H_2O	106	—		—	—
Nornicotine					
Expérimentale	128	30	158^d		19%
σ Hammett	123	33^d		156	21%
V_s	139	31		170	18%
Complexes avec H_2O	121	—		—	—

^a Constante totale expérimentale déterminée par la méthode de Huyskens. ^b $K(\text{t, calc.}) = K(\text{Nsp}^2) + K(\text{Nsp}^3)$. ^c Pourcentage de complexe sur l'azote sp^3 , égal au rapport des constantes d'équilibre. ^d Valeurs sélectionnées (voir discussion).

La méthode des constantes de Hammett fournit la constante totale calculée (156) la mieux en accord avec la valeur expérimentale (158) pour la nornicotine. Nous avons alors sélectionné la valeur Nsp^3 (33), en parfait accord avec les deux autres méthodes (30 et 31), et par différence, retenu $158 - 33 = 125$ pour l'azote sp^2 , valeur en très bon accord avec trois autres méthodes (128, 123 et 121). Par des choix similaires nous sélectionnons $K(\text{Nsp}^3) = 10 \text{ dm}^3 \text{mol}^{-1}$ et $K(\text{Nsp}^2) = 126 - 10 = 116 \text{ dm}^3 \text{mol}^{-1}$ pour la nicotine.

Nous avons donc établi que la nicotine n'est pas une base de liaison H monofonctionnelle, contrairement à un travail de la littérature⁽¹⁾, mais une base de liaison H bifonctionnelle, avec environ 8% de complexe sur l'azote pyrrolidine (avec un phénol). Ce pourcentage est plus élevé (environ 21%) pour la nornicotine dont l'azote sp^3 est moins encombré.

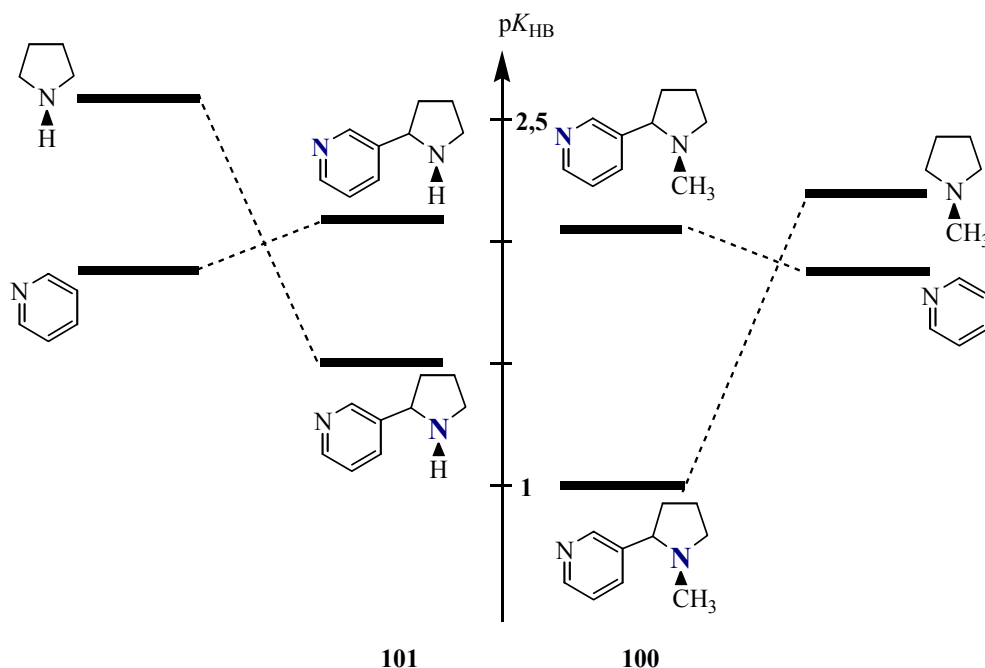
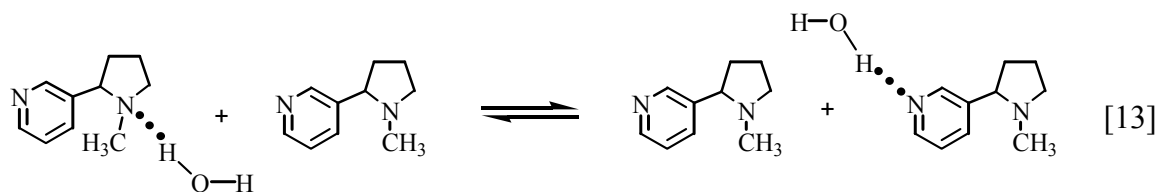


Fig. 7 - Échelle pK_{HB} de basicité de liaison H des azotes de la nornicotine (**101**) et de la nicotine (**100**). Interactions des deux hétérocycles.

Il peut apparaître surprenant que dans la nicotine et encore plus dans la nornicotine (figure 7), l'azote sp^2 soit un meilleur accepteur de liaison H alors que la pyridine ($pK_{HB} = 1,86$) est une base de liaison H moins forte que la pyrrolidine ($pK_{HB} = 2,59$) et la N-méthylpyrrolidine ($pK_{HB} = 2,19$). L'origine de cette inversion provient de l'interaction entre les deux noyaux : le cycle pyridinique diminue fortement la basicité de l'azote sp^3 tandis que le cycle pyrrolidinique augmente sensiblement la basicité de l'azote sp^2 .

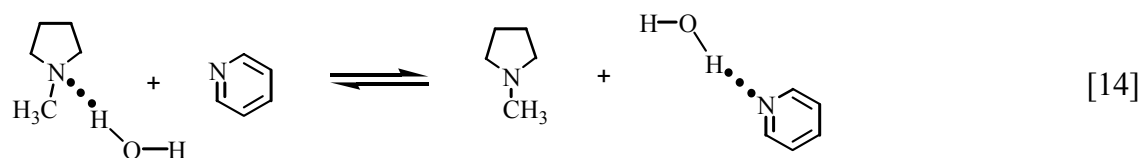
L'origine de cette interaction est en partie électronique : les substituants 3-pyrrolidyle sont légèrement électrodonneurs au noyau pyridinique, puisqu'à la fois leurs constantes inductive et de résonance sont très légèrement négatives (*vide supra*), alors que le substituant 2-pyridyle est électroattracteur par effet inductif ($\sigma_F = + 0,14$). Une autre contribution à la diminution de basicité de liaison H de l'azote pyrrolidinique provient vraisemblablement de l'effet stérique du substituant 2-pyridyle. Nous pouvons

le mettre en évidence en étudiant l'échange isodesmique d'une molécule d'eau entre les deux azotes basiques de la nicotine (éq. [13]) et en calculant, au niveau HF/6-31G**, les

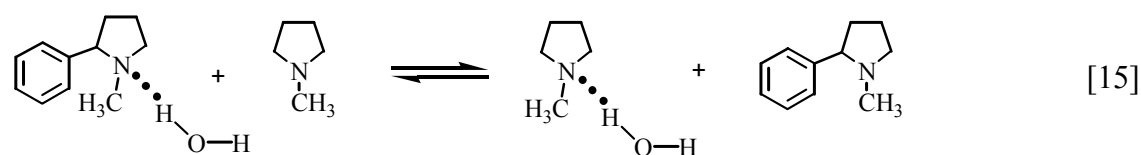


paramètres thermodynamiques de cette réaction. Nous calculons une enthalpie de réaction très faible de $0,4 \text{ kJ mol}^{-1}$ mais une entropie significative de $+18 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$, qui conduisent à une énergie de Gibbs de -5 kJ mol^{-1} en faveur de la fixation sur l'azote sp^2 . Cette énergie de Gibbs correspond à une constante de 7,4 pour l'équilibre [13] d'échange de H_2O , qui est en accord semi-quantitatif avec la constante de $116 / 10 = 11,6$ trouvée pour l'échange d'une molécule de pFP.

Le terme moteur de l'échange isodesmique [13] est entropique. La correspondance trouvée dans la première partie entre encombrement stérique de l'azote sp^3 des amines et augmentation de l'entropie négative nous conduit donc à analyser en détail la valeur $+18 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$. Supposons que ΔS [13] soit la somme de deux termes : un terme dû à la variation d'hybridation de l'azote et un autre dû à l'effet stérique. Le premier terme peut être obtenu à partir de l'échange isodesmique [14] pour



lequel nous calculons $\Delta S = -8 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$. Le deuxième terme peut-être modélisé par la réaction [15] si on suppose que l'encombrement stérique du groupe phényle est très



voisin de celui du groupe pyridyle. Nous calculons $\Delta S [15] = + 26 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$. La vérification exacte de l'égalité $\Delta S [15] + \Delta S [14] = \Delta S [13] = +18 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ est probablement due au hasard*. Cependant cette analyse de $\Delta S [13]$ montre que l'effet stérique contribue significativement, par l'intermédiaire principalement du terme entropique, à la faible basicité de liaison H de l'azote sp^3 de la nicotine.

6 - Conséquences sur la lipophilie et la reconnaissance moléculaire de la nicotine.

Nous avons montré dans la première partie l'importance de la basicité de liaison H sur la lipophilie des amines et des pyridines et établi la relation [16] entre le

$$\log P_{\text{ow}} = 3,73 (V_x/100) - 0,72 \Sigma pK_x \quad [16]$$

coefficient de partage P_{ow} octanol / eau, qui mesure cette lipophilie dans les relations QSAR, et le volume V_x et la basicité de liaison H mesurée par les constantes K_x de formation de liaison H **pour chaque site** de fixation. La démonstration que la nicotine possède deux sites de liaison H a une grande importance pour comprendre la lipophilie de cette molécule. En effet si on applique l'équation [16] au calcul de la lipophilie de la nicotine (tableau VI), on surestime beaucoup $\log P_{\text{ow}}$ en supposant que la nicotine est une base monofonctionnelle de constante $K_c = 126 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$, soit $K_x = 1298$, pour la formation de liaison H sur l'azote sp^2 . En présence d'un excès de donneur de liaison H, c'est-à-dire dans l'eau et l'octanol purs, il est clair que les deux azotes sont engagés dans une liaison H avec l'eau et/ou l'octanol. Il faut donc tenir compte non seulement de la constante $K_c = 116 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$, soit $K_x = 1195$, sur l'azote sp^2 mais également de la constante $K_c = 10 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$, soit $K_x = 103$, sur l'azote sp^3 . L'additivité des logarithmes

* En effet pour la nornicotine (') nous calculons $\Delta S [13'] = +21$ et $\Delta S [14'] + \Delta S [15'] = -21 + 29 = + 8 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$. Il y a encore accord qualitatif, mais plus d'accord quantitatif.

Tableau VI - Analyse de la lipophilie de la nicotine et de la nornicotine à partir de l'équation [16].

Soluté	$\log P_{ow}^{exp. a}$	$0,01V_x$	Terme volumique ^b	K_x ^c	Terme liaison H ^d	$\log P_{ow}^{calc. e}$	Diff. ^f
Nicotine	1,17	1,371	+ 5,11				
monobasique				1298	-2,24	2,87	1,70
dibasique				103 1195	-3,66	1,45	0,28
Nornicotine	0,17	1,230	+4,59				
monobasique				1627	-2,31	2,28	2,11
dibasique				340 1288	-4,06	0,53	0,36

^a Réf. 12. ^b 3,73 ($V_x/100$). ^c Déterminés dans ce travail. ^d - 0,72 $\Sigma \log K_x$. ^e 3,73 ($V_x/100$) - 0,72 $\Sigma \log K_x$.

^f Différence = $\log P_{ow}(calc.) - \log P_{ow}(exp.)$

correspond à l'additivité des énergies de Gibbs de complexation. Elle conduit à une valeur calculée de 1,45 en bon accord avec la valeur expérimentale ⁽¹²⁾ de 1,17.

Le même raisonnement s'applique à la nornicotine. Sa lipophilie expérimentale ⁽¹²⁾ de 0,17 n'est explicable qu'en prenant en compte les constantes K_c (Nsp^3) = 33 et $K_c(Nsp^2)$ = 125 dm³ mol⁻¹, soit K_x = 340 et 1288, de formation de liaison H sur chacun des azotes.

Dans la pratique ce travail montre que la modulation de l'activité biologique de la nicotine à partir de sa lipophilie pourra s'effectuer en modifiant trois facteurs : son volume total, la basicité de liaison H de l'azote sp² et la basicité de liaison H de l'azote sp³. L'équation [16] permet de contrôler avec précision la contribution de chaque facteur.

La mise en évidence de deux sites de liaison H dans ce travail, permet de prévoir, qu'en milieu où la nicotine n'est pas protonée (ce qui peut se produire dans une poche hydrophobe d'un récepteur, *vide supra*), la reconnaissance moléculaire pourra se faire, et également être modulée, par deux liaisons H. Une telle reconnaissance a été effectuée

par Fukawa *et al.*⁽¹³⁾ en mettant la nicotine en présence du diol HO-(Ph)₂C-C≡C-C≡C-C(Ph)₂-OH. Dans le complexe 2 : 2 formé par la nicotine avec ce récepteur, deux molécules de diol sont liées à deux molécules de nicotine par quatre liaisons O-H...N, à l'état cristallin⁽¹³⁾. La figure 8 illustre cette structure cristalline. La mesure des distances entre atomes lourds de la liaison H montre que la liaison H sur l'azote sp² est plus courte (2,80Å) que celle sur l'azote sp³ (2,88Å). Ceci confirme, par une autre méthode que notre approche thermodynamique, la plus grande force de la liaison H sur l'azote sp² que sur l'azote sp³.

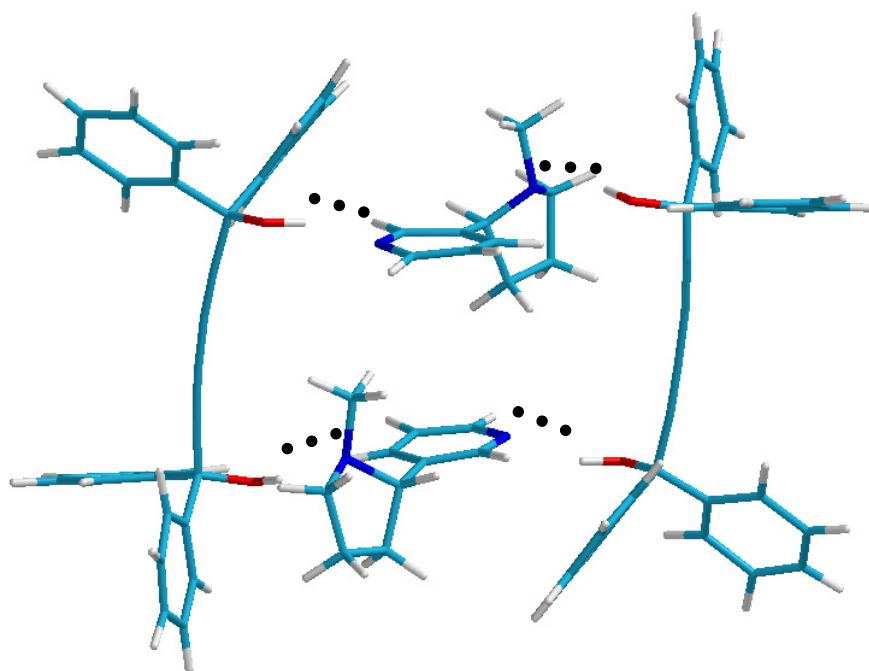


Fig. 8 - Structure X du co-cristal de la nicotine avec le 1,1,6,6-tétraphényl-2,4-hexadiyne-1,6-diol.

7 – Perspectives.

Dans sa thèse de 1991, Le Questel⁽²⁾ avait étudié comment déterminer les constantes de formation individuelles de liaison H sur chaque site de molécules polybasiques. La méthode alors proposée nécessitait que chaque site S_i donne une bande de vibration $\nu(\text{OH}\cdots S_i)$ mesurable. Cette condition est difficile à respecter car ces bandes sont larges et fréquemment se recouvrent sans pouvoir être résolues. Un grand nombre de molécules polybasiques, dont la nicotine, n'avaient donc pu être étudiées.

Les méthodes illustrées avec succès sur la nicotine et la nornicotine dans ce travail ouvrent donc des perspectives nouvelles pour l'étude des liaisons H des molécules polybasiques, les plus fréquemment rencontrées en chimie et biochimie.

Bibliographie

- (1) J. de Taeye, Th. Zeegers-Huyskens, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **96**, 1 (1987).
- (2) J. Y. Le Questel, Thèse de Doctorat de l'Université de Nantes, (1991).
- (3) S. Girard, Thèse de Doctorat de l'Université de Nantes, (2000).
- (4) D. Clotman, D. Van Lerberghe, Th. Zeegers-Huyskens, *Spectrochim. Acta*, **26A**, 1621 (1970).
- (5) M. Berthelot, C. Laurence, M. Safar, F. Besseau, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 283 (1998).
- (6) C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.*, **91**, 165 (1991).
- (7) R. W. Taft, R. D. Topsom, *Pr. Phys. Org. Chem.*, **16**, 1 (1987).
- (8) R. D. Topsom, *Pr. Phys. Org. Chem.*, **16**, 125 (1987).
- (9) M. Berthelot, M. Decouzon, J. F. Gal, C. Laurence, J. Y. Le Questel, P. C. Maria, J. Tortajada, *J. Org. Chem.*, **56**, 4490 (1991).
- (10) A. R. Katritzky, R. D. Topsom, *Chem. Rev.*, **77**, 639 (1977).
- (11) P. W. Kenny, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 199 (1994).
- (12) T. Fujita, M. Nakajima, Y. Soeda, I. Yamamoto, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, **1**, 151 (1971).
- (13) K. Fukawa, S. Harada, N. Kasai, M. Toda, K. Mori, F. Toda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 2714 (1989).

Chapitre III - Protonation de la nicotine et de la nornicotine.

En phase aqueuse, il paraît bien établi que le site de protonation de la nicotine et de la nornicotine est l'azote pyrrolidinique. Les valeurs pK_{a1} sont respectivement de 8,05 et 9,12, correspondant à une protonation d'amine, et les valeurs pK_{a2} de seconde protonation, de 3,11 et 3,5, correspondant à une protonation de pyridine. Dans leur étude expérimentale en phase gazeuse, Gal *et al.*⁽¹⁾ suggèrent que l'azote pyrrolidinique est le site de protonation en s'appuyant sur un calcul semi-empirique AM1, et sur la méthode $\rho\sigma$ des effets de substituants.

Dougherty⁽²⁾ a récemment réalisé une étude théorique très complète sur la conformation de la nicotine sous les formes non protonée, protonée sur l'azote sp^3 , et protonée sur les deux azotes sp^2 et sp^3 , en phase gazeuse et en solvant aqueux. Cependant, il n'a pas envisagé le site sp^2 comme premier site de protonation. Ses résultats ne nous permettent donc pas de déterminer le site de protonation en phase gazeuse.

Concernant les études pharmacologiques, les propriétés cholinomimétiques de la nicotine semblent montrer qu'elle est protonée uniquement sur l'azote pyrrolidinique, par analogie avec la structure de l'acétylcholine possédant un azote quaternaire et un site accepteur de liaison H.

Pourtant, dans le chapitre précédent, on a montré que le site principal accepteur de liaison H est l'azote sp^2 et certains complexes à l'état cristallin montrent qu'il peut être le plus basique vis-à-vis de certains acides de Lewis, comme l'illustre la figure 1 pour le complexe d'un borane avec la nicotine. Le proton étant lui-même un acide de Lewis,

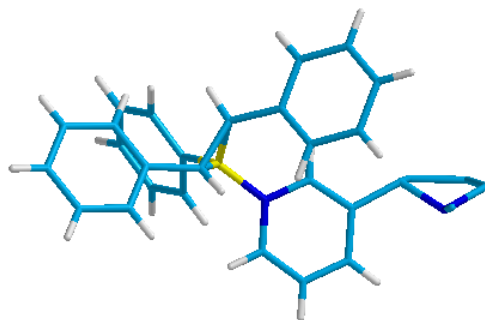


Fig. 1 - Complexe d'un triphénylborane (structure KOCVAZ)⁽³⁾ sur l'azote pyridinique de la nicotine.

son affinité pour le site sp^2 pourrait donc bien être supérieure à celle pour l'azote sp^3 dans certaines conditions et peut-être en l'absence de solvation.

Dans ce chapitre, nous allons donc reconsidérer ce problème à partir de l'étude expérimentale et théorique de la protonation de la nicotine, de la nornicotine, et de molécules modèles ne possédant qu'un site de protonation possible : l'azote pyrrolidinique.

1 - Résultats.

Les mesures expérimentales de *GB* (tableau I) ont été effectuées par l'équipe de J. F. Gal au Laboratoire de Chimie des Matériaux Organiques et Métalliques de l'Université de Nice - Sophia Antipolis.

Pour l'étude théorique de la protonation *in vacuo*, nous avons d'abord choisi la méthode Hartree-Fock HF/6-31G** // HF/6-31G**, puis nous sommes passés à la Théorie de la Fonctionnelle de Densité B3LYP/6-31G** // B3LYP/6-31G**, en partant des géométries HF les plus stables. Le passage de la variation d'énergie électronique à l'énergie de Gibbs de protonation à 298 K se fait à partir des fréquences de vibration multipliées par un terme correctif de 0,9135 en HF⁽⁴⁾ et 0,9804 en B3LYP⁽⁵⁾. Nous ne discuterons par la suite que des résultats obtenus au niveau B3LYP/6-31G**.

Tableau I. Basicité (kJ mol⁻¹) en phase gazeuse expérimentale et théoriques pour les séries de pyrrolidines et de N-méthylpyrrolidines substituées.

N°	Base	GB_{exp}	GB_{theor} (HF) ^a	GB_{theor} (B3LYP) ^b
48	2-(3-trifluorométhylphényl)-pyrrolidine	912,7	939,4	939,0
37	pyrrolidine	915,3	951,9	941,6
47	2-(3-fluorophényl)-pyrrolidine	917,1	948,6	945,5
43	2-phénylpyrrolidine	933,5	963,7	956,9
101	nornicotine	932,4	965,5 ^c 944,2 ^d	959,7 ^c 936,3 ^d
90	N-méthyl-2-(3-trifluorométhylphényl)pyrrolidine	927,7	954,4	944,5
75	N-méthylpyrrolidine	934,8	966,6	953,0
89	N-méthyl-2-(3-fluorophényl)-pyrrolidine	937,6	961,1	953,7
87	N-méthyl-2-phénylpyrrolidine	948,5	977,0	966,1
100	nicotine	932,6	963,6 ^c 957,9 ^d	956,4 ^c 946,3 ^d

^a HF/6-31G**. ^b B3LYP/6-31G**. ^c Protonation sur l'azote pyridinique avec une stabilisation due à une interaction intramoléculaire par liaison hydrogène sur l'azote pyrrolidinique. ^d Protonation sur l'azote pyrrolidinique.

La géométrie des molécules libres a été discutée au chapitre I.

La protonation de l'azote entraîne certaines modifications de conformations. Lors d'une protonation pyrrolidinique, la modification majeure est la déformation du cycle pyrrolidinique. Les deux cycles restent dans la même position l'un par rapport à l'autre (fig. 2). Par contre lors de la protonation pyridinique, la structure la plus stable est celle ayant subi une rotation de 180° des deux cycles. Nous attribuons cette modification structurale à la présence d'une liaison H intramoléculaire plus forte lorsqu'elle concerne l'hydrogène en ortho de l'azote pyridinique portant une charge positive (*vide infra*).

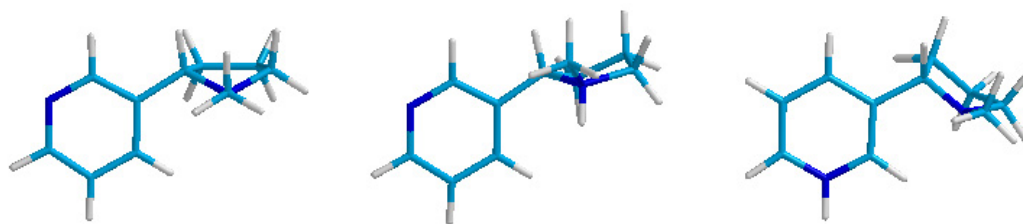


Fig. 2 - Représentations des structures les plus stables de la nicotine libre, protonée sur l'azote sp^3 et protonée sur l'azote sp^2 . On observe une rotation de 180° d'un cycle par rapport à l'autre lors de la protonation pyridinique.

2 - Comparaison des séries NH et NMe.

Le simple examen des résultats expérimentaux apporte de précieux renseignements sur les sites de protonation de la nicotine et de la nornicotine.

Intéressons-nous tout d'abord à l'effet de la méthylation sur la basicité des pyrrolidines. Lors d'une protonation sur l'azote sp^3 , la substitution de l'hydrogène de la pyrrolidine par le groupement méthyle provoque une augmentation de l'affinité protonique de $19,5 \text{ kJ mol}^{-1}$. De la même manière pour les dérivés aromatiques, l'augmentation de basicité par méthylation va de $15,0$ (**43**, **48**) à $20,5$ (**47**) kJ mol^{-1} (figure 2). Cette augmentation est due à l'effet de polarisabilité du méthyle ($\sigma_\alpha = 0,35$) supérieur à celui de l'hydrogène ($\sigma_\alpha = 0$) qui exalte la basicité de l'azote sp^3 .

Cependant, on n'observe plus cette variation importante en passant de la nornicotine à la nicotine. L'augmentation de basicité ($+ 0,2 \text{ kJ mol}^{-1}$) n'est en effet plus significative. **Donc ces composés ne peuvent pas se protoner tous les deux sur l'azote pyrrolidinique.** Pour les molécules dérivées, le seul site de protonation possible était l'azote pyrrolidinique, contrairement à la nicotine et la nornicotine où l'azote pyridinique est un second site potentiellement accepteur de proton. Ce second site est par conséquent le site actif pour au moins l'une des deux bases, voire pour les deux.

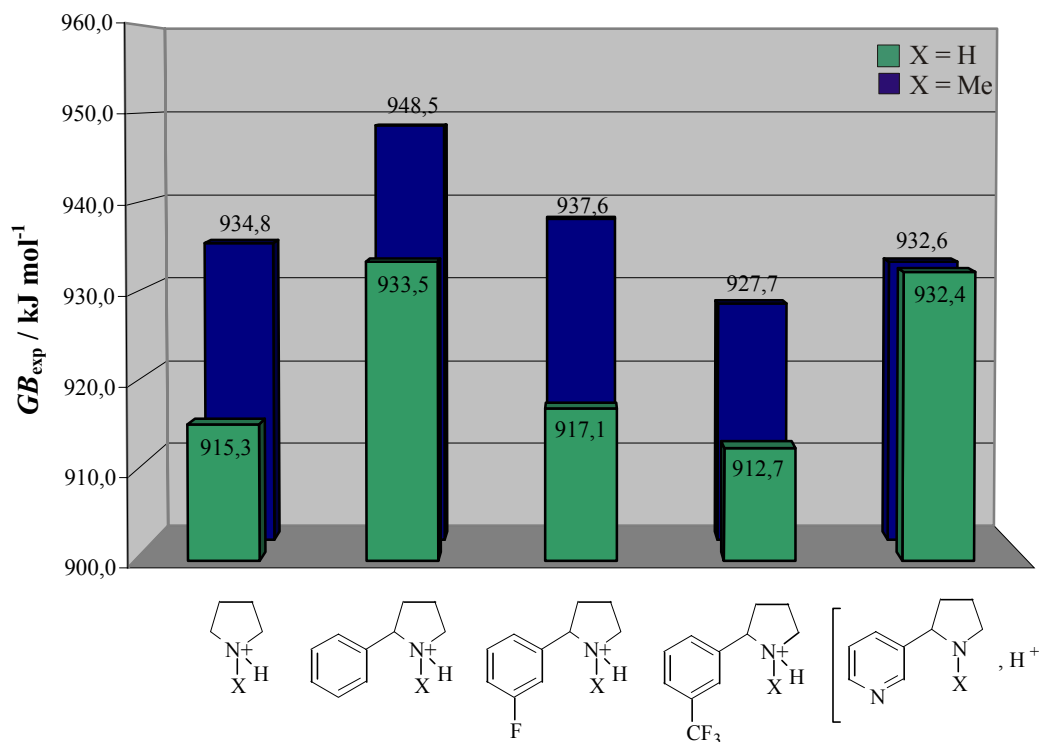


Fig. 2 - Valeurs expérimentales de basicité en phase gazeuse dans la série des pyrrolidines substituées.

3 - Série des pyrrolidines et de la nornicotine.

Pour les pyrrolidines, la valeur GB_{calc} calculée au niveau B3LYP est reliée à la valeur expérimentale par un coefficient de corrélation de 0,987 ($n = 4$) (figure 3). Dans l'hypothèse d'une protonation sur l'azote sp^3 de la nornicotine, la valeur GB_{calc} est sous-estimée de 20 kJ mol^{-1} . **Le site de protonation de la nornicotine ne peut donc pas être l'azote pyrrolidinique.**

Il est possible d'établir un équilibre isodesmique d'échange de proton entre la nornicotine et les pyrrolidines (figure 4). Les deux hypothèses de protonation sur l'azote sp^3 et sur l'azote sp^2 doivent être considérées. Dans tous les cas, les variations ΔGB_{B3LYP} sont incompatibles avec les valeurs expérimentales pour une protonation de l'azote pyrrolidinique, mais le sont pour l'azote pyridinique. L'équilibre isodesmique le plus significatif est celui établi entre la nornicotine et la 2-phénylpyrrolidine car la différence expérimentale n'est que de $1,1 \text{ kJ mol}^{-1}$.

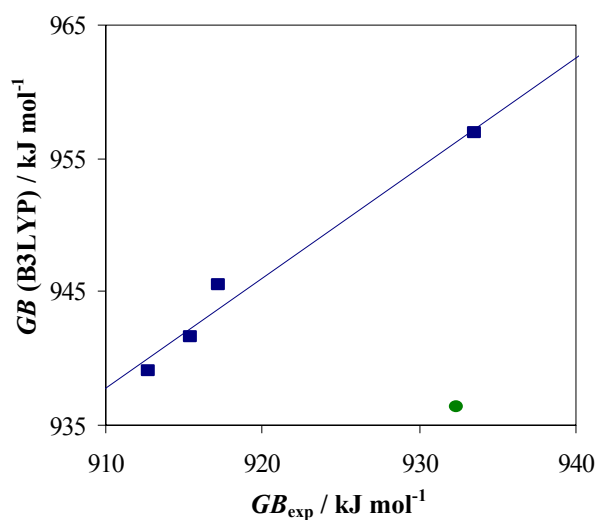


Fig. 3 - Relation entre basicité en phase gazeuse expérimentale et calculée au niveau B3LYP/6-31G**. La norcotine (●) dévie de la relation des pyrrolidines (◆), démontrant ainsi que l'azote sp^3 n'est pas l'azote protoné expérimentalement.

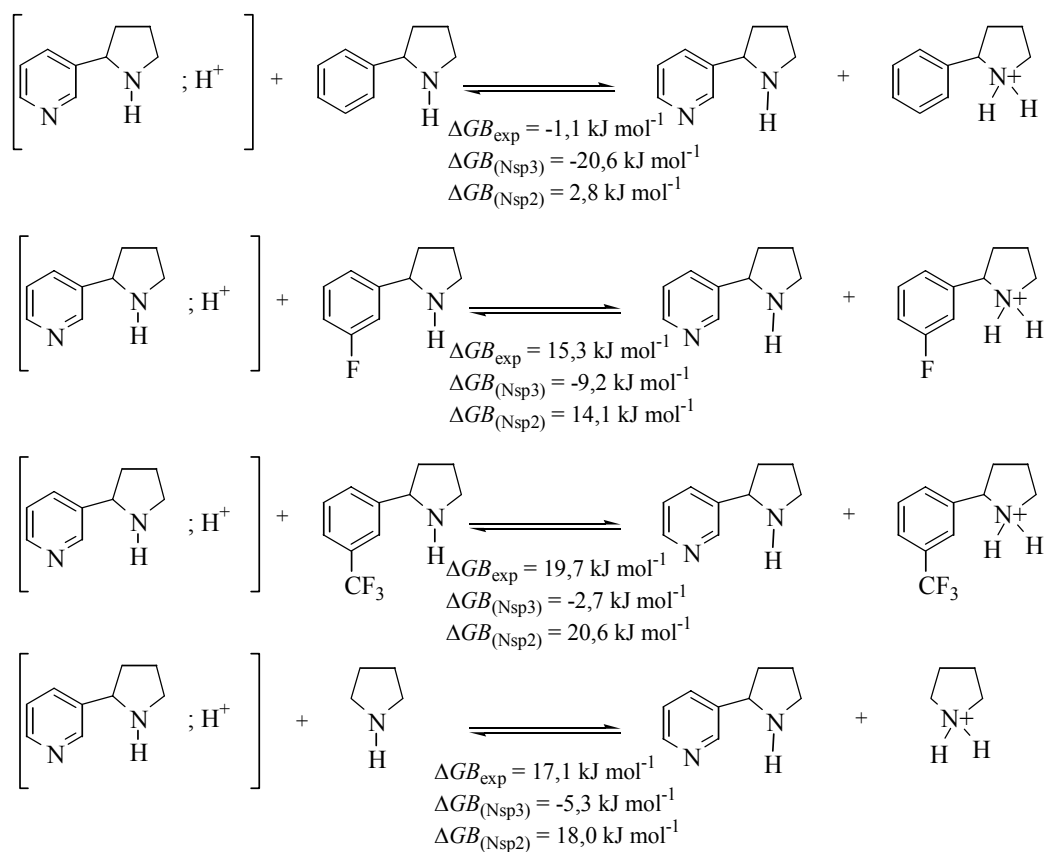


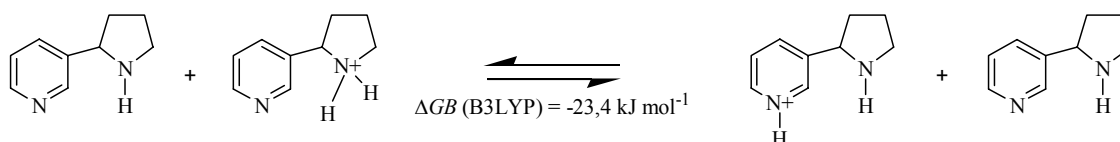
Fig. 4 - Équilibres isodesmiques entre la norcotine et les pyrrolidines. La valeur expérimentale est toujours concordante avec une protonation de l'azote sp^2 .

Comme nous l'avons fait au chapitre précédent pour pK_{HB} , nous allons établir une relation de Hammett - Taft pour les GB des pyrrolidines. En ne prenant que les trois pyrrolidines 2-substituées, on peut considérer que l'effet de polarisabilité des substituants aromatiques est constant. GB ne dépend alors plus que de l'effet de champ de chacun de ces substituants (équation [1]). Avec une valeur $\sigma_F = 0,143$ pour le substituant pyridyle, on prévoit une valeur GB de 916 kJ mol^{-1} incompatible avec la valeur 932 kJ mol^{-1} expérimentale.

$$GB = 945,0 (\pm 4,8) - 203,3 (\pm 38,0) \sigma_F \quad [1]$$

$$n = 3, \quad r = 0,983, \quad s = 2,9 \text{ kJ mol}^{-1}, \quad F = 29$$

Par conséquent, la protonation de la nornicotine en phase gazeuse ne peut se réaliser que sur le site pyridinique. L'équilibre isodesmique d'échange de proton entre les deux sites confirme bien cette conclusion puisque la différence d'énergie de Gibbs (23 kJ mol^{-1}) est largement en faveur de l'azote sp^2 .



Avec cette conclusion, sûre, il est intéressant de considérer la méthode $\rho\sigma$ en série pyridinique. L'équation [2] établie par Taft ⁽⁶⁾ pour les pyridines méta-substituées

$$GB = 898,1 - 17,6 \sigma_\alpha - 95,4 \sigma_F - 68,2 \sigma_R^o \quad [2]$$

conduit à une valeur $GB = 919,5 \text{ kJ mol}^{-1}$, éloignée de 13 kJ mol^{-1} de la valeur expérimentale. Cette différence s'explique par une interaction par liaison H intramoléculaire $C-H \cdots N_{sp^3}$ stabilisante (100° de linéarité et $d_{H \cdots N} = 2,37 \text{ \AA}$ au lieu de

2,65 Å pour la somme des rayons de van der Waals, fig.5). L'énergie de stabilisation peut ainsi être évaluée à environ 13 kJ mol⁻¹.

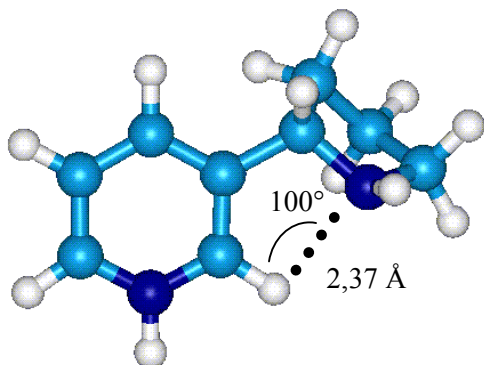


Fig. 5 - Stabilisation de la structure protonée sur l'azote sp² de la normicotine par liaison H intramoléculaire C-H...Nsp³. La rotation des cycles s'explique par le caractère acide plus important de l'hydrogène ortho par rapport à l'hydrogène para quand l'azote pyridinique porte une charge positive.

4 - Série des pyrrolidines méthylées et de la nicotine.

Comme pour les pyrrolidines non méthylées GB_{calc} est relié à GB_{exp} avec un bon coefficient de corrélation ($r = 0,995$, $n = 4$) (figure 6). Cette fois-ci l'hypothèse d'une protonation sur l'azote pyrrolidine de la nicotine est tout à fait plausible.

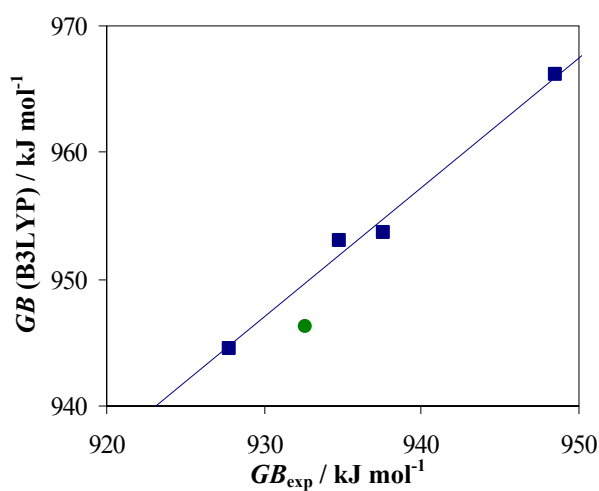


Fig. 6 - La nicotine (●), contrairement à la normicotine, répond bien à la relation des N-méthylpyrrolidines (■) rendant possible l'hypothèse d'une protonation pyrrolidinique.

La méthode $\rho\sigma$ est à nouveau utilisée pour cette série (équation [3]) dans les

$$GB = 960,9 (\pm 2,7) - 195,2 (\pm 21,3) \sigma_F \quad [3]$$

$$n = 3, \quad r = 0,994, \quad s = 1,6 \text{ kJ mol}^{-1}, \quad F = 84$$

mêmes conditions que précédemment. Avec une valeur $\sigma_F = 0,143$, on prévoit cette fois-ci une valeur GB de $933,0 \text{ kJ mol}^{-1}$ en excellent accord avec la valeur expérimentale de $932,6 \text{ kJ mol}^{-1}$, ce qui rend à nouveau plausible l'hypothèse d'une protonation de l'azote pyrrolidinique.

D'autre part, on calcule pour les quatre équilibres isodesmiques entre la nicotine et les N-méthylpyrrolidines (figure 7) des valeurs $\Delta GB(Nsp^3)$ et $\Delta GB(Nsp^2)$ correspondant respectivement à une protonation sur Nsp^3 et Nsp^2 . La valeur ΔGB expérimentale est toujours en meilleur accord avec $\Delta GB(Nsp^3)$, donc avec l'hypothèse d'une protonation sur l'azote pyrrolidinique.

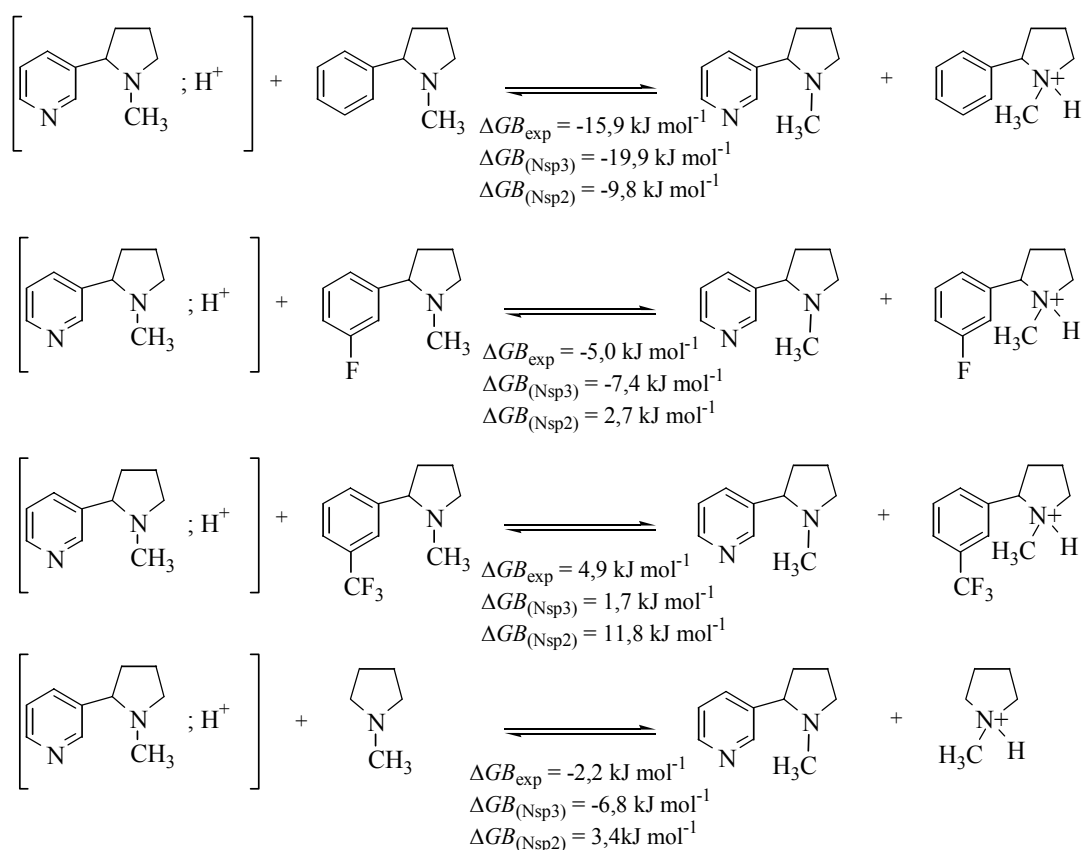


Fig. 7 - Équilibres isodesmiques entre la nicotine et les N-méthylpyrrolidines. La valeur expérimentale est toujours située entre celle pour une protonation de l'azote sp^2 et celle pour une protonation de l'azote sp^3 , mais systématiquement plus proche de la seconde.

Dans le cadre d'une protonation pyridinique, la méthode $\rho\sigma$ (équation [2]) prévoit une valeur GB de $917,4 \text{ kJ mol}^{-1}$ à laquelle il faut ajouter la stabilisation énergétique de la liaison H intramoléculaire estimée pour la nornicotine. On observe en effet pour la nicotine également une liaison H intramoléculaire (98° de linéarité et $d_{\text{H}\cdots\text{N}} = 2,41 \text{ \AA}$) stabilisant la structure protonée sur l'azote sp^2 . On obtient alors une estimation de la basicité en phase gazeuse sur l'azote pyridinique de $930,4 \text{ kJ mol}^{-1}$, valeur compatible avec la valeur expérimentale de $932,6 \text{ kJ mol}^{-1}$.

Nous ne sommes donc pas actuellement en mesure de conclure, comme pour la nornicotine, sur le site préférentiel de protonation de la nicotine. Par contre nous pouvons affirmer que les basicités des deux sites N sp^2 et N sp^3 sont très proches pour la nicotine.

La résolution de ce problème passe probablement par une étude à un niveau de calcul plus approprié par extension de la base d'orbitales (comme par exemple B3LYP/6-311+G(3df,2p)) ou l'utilisation d'une autre méthode théorique que la Fonctionnelle de Densité (par exemple Møller-Plesset).

Bibliographie

- (1) M. Berthelot, M. Decouzon, J. F. Gal, C. Laurence, J. Y. Le Questel, P. C. Maria, J. Tortajada, *J. Org. Chem.*, **56**, 4490 (1991).
- (2) D. E. Elmore, D. A. Dougherty, *J. Org. Chem.*, **65**, 742 (2000).
- (3) S. E. Denmark, K. Nishide, A. M. Faucher, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6675 (1991).
- (4) J. A. Pople, A. P. Scott, M. W. Wong, L. Radom, *Isr. J. Chem.*, **33**, 345 (1993).
- (5) J. B. Foresman, A. Frisch, dans *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, Seconde édition, Gaussian, Inc. Pittsburgh, PA, 65 (1996).
- (6) J. L. M. Abboud, J. Catalan, J. Elguero, R. W. Taft, *J. Org. Chem.*, **53**, 1137 (1988).

CONCLUSION

La principale propriété des amines est leur basicité. Nous avons donc mesuré un type de basicité des amines non encore réellement étudié à ce jour, leur basicité vis-à-vis de donneurs de liaison H, ou basicité de liaison H. Nous l'avons fait par la détermination des paramètres thermodynamiques, ΔG , ΔH et ΔS , de la réaction de formation de liaison H entre un donneur de liaison H de référence, le 4-fluorophénol, et une centaine d'amines primaires, secondaires et tertiaires, dans CCl_4 ou C_2Cl_4 , à 298 K. Nous avons également déterminé l'échelle spectroscopique de basicité de liaison H, $\Delta\nu(\text{OH})$, à partir de l'abaissement de la fréquence $\nu(\text{OH})$ du méthanol par association de liaison H avec ces amines.

Chacune des échelles ΔG , ΔH et $\Delta\nu(\text{OH})$ apporte sa contribution à la connaissance de la basicité des amines. L'échelle ΔG mesure l'ensemble des effets structuraux, électroniques aussi bien que stériques, sur la basicité. La formation de liaison H entre le 4-fluorophénol et les amines est isoentropique pour les amines non stériques. L'échelle ΔH semble peu sensible aux effets stériques. Les relations entre basicités thermodynamiques, ΔG ou ΔH , et spectroscopique, $\Delta\nu(\text{OH})$, sont dépendantes de la famille, primaire, secondaire ou tertiaire.

Les paramètres de Hammett - Taft, de polarisabilité, inductif, et stérique permettent une approche empirique des relations structure-basicité, tandis que le potentiel électrostatique de l'azote calculé au niveau HF/6-31G** constitue un bon descripteur théorique de la basicité de liaison H. Une excellente modélisation de la basicité a été effectuée par l'énergie électronique des complexes de l'eau avec les

amines, calculée au niveau B3LYP / 6-311+G**. La géométrie calculée de ces complexes est également en bon accord avec les données expérimentales sur les hydrates d'amines à l'état gazeux et à l'état solide.

L'échelle ΔG permet de prévoir avec succès la lipophilie d'environ 100 bases azotées (amines aliphatiques et aromatiques, pyridines et nitriles) puisque 95% de la variance de la lipophilie dans cet échantillon est expliquée par le volume molaire et l'énergie de Gibbs de liaison H des amines.

Nous montrons que l'échelle de basicité de liaison H est différente des échelles de basicité de Brønsted pK_a en solution aqueuse ou GB en phase gazeuse et que la pratique, malheureusement répandue chez les chimistes, de mesurer tous les types de basicité par l'échelle de Brønsted doit être proscrite. En particulier elle conduit à des prévisions erronées des sites de fixation de liaison H sur les base polyfonctionnelles.

Dans ce contexte nous avons étudié l'aptitude de la nicotine et la nornicotine à former des liaisons H et à se protoner en phase gazeuse. En effet la nicotine possède une riche activité biologique et son pharmacophore est constitué d'un azote amino protoné et d'un azote pyridinique accepteur de liaison H.

Alors que les amines sont plus basiques que les pyridines, nous établissons, qu'avec un phénol, la nicotine ne forme qu'environ 10% de complexe sur l'azote sp^3 . Ce pourcentage monte à 25% avec la nornicotine. L'origine de l'inversion de basicité est due aux effets électroniques et stérique du groupe pyridyle. Cette bifonctionnalité de liaison H rend la nicotine et la nornicotine moins lipophiles et explique la reconnaissance moléculaire de la nicotine par un diol.

La protonation en phase gazeuse de la nicotine et la nornicotine est enfin étudiée théoriquement à partir d'une série de pyrrolidines modèles. Nous démontrons que le site

de protonation de la nornicotine est l'azote sp^2 qui est favorisé d'environ 23 kJ mol^{-1} par rapport à l'azote sp^3 , dont une dizaine de kJ due à une liaison intramoléculaire $\text{C-H}\cdots\text{N}$.

Par contre les basicités protoniques des deux azotes de la nicotine ne semblent pas différer beaucoup.

ANNEXES

Annexe I - Conditions expérimentales. Détermination des constantes d'équilibres et des enthalpies de complexation de liaison H par spectrométrie infrarouge.

1 - Conditions de manipulation.

- Préparation des solutions.

Les composés à analyser sont dilués dans le tétrachlorométhane ou le tétrachloroéthylène. Les solutions sont préparées en boîte à gants maintenue sous courant d'air comprimé séché par passage sur une colonne de silicagel. Le taux hygrométrique est éventuellement amélioré en utilisant l'anhydride phosphorique P_2O_5 .

Pour éviter ou retarder les réactions photochimiques entre les amines et CCl_4 , nous avons systématiquement utilisé de la verrerie inactinique pour stocker les solvants et préparer les solutions. Cette verrerie est séchée dans une étuve maintenue à une température de $130^\circ C$.

La détermination des concentrations en acide et en base est effectuée par pesée à l'aide d'une balance Sartorius Analytic de $\pm 0,1$ mg de précision.

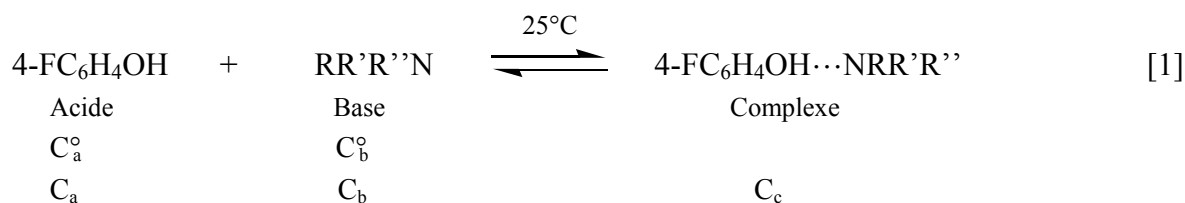
- Analyse des solutions.

La méthode utilisée pour la détermination des paramètres thermodynamique et spectroscopique de complexation de liaison H est la spectrométrie infrarouge. Les spectres sont enregistrés avec une résolution de 1 cm^{-1} sur les spectromètres infrarouge à Transformée de Fourier Bruker IFS 48 et Vector 22. Leur traitement est effectué par le logiciel OPUS (versions 2.2 et 3.0 respectivement) sous environnement OS/2.

Les cellules utilisées sont en quartz infrasil transparent jusqu'à 2100 cm^{-1} . Leur trajet optique est de 1 cm et la solution est thermorégulée par effet Peltier à $\pm 0,2^\circ C$.

2 - Détermination des constantes d'équilibre K .

La constante d'équilibre K (équation [2]) de complexation de liaison hydrogène (équilibre [1]) est déterminée à partir de la méthode de Arnett⁽¹⁾.



$$K = \frac{C_c}{C_a C_b} = \frac{(C_a^0 - C_a)}{C_a (C_b^0 - C_a^0 + C_a)} \quad [2]$$

La constante K s'exprime en $\text{dm}^3 \text{mol}^{-1}$ quand les concentrations en acide, base et complexe sont exprimées en mol dm^{-3} . Les concentrations initiales en acide et en base, C_a^0 et C_b^0 , sont déterminées par pesée. La concentration à l'équilibre en acide est déterminée à partir de la mesure de l'absorbance A de la bande de vibration $\nu(\text{OH})$ du pFP et de la loi de Beer-Lambert [3]. Le coefficient d'absorption molaire $\varepsilon(\text{OH})$ de la bande d'élongation $\nu(\text{OH})$ est obtenue à partir de la concentration initiale connue en acide C_a^0 .

$$C_a = \frac{A}{\varepsilon(\text{OH}) \ell} \quad [3]$$

La détermination de la constante d'équilibre de la pipérazine avec le pFP est illustrée par la figure 1 et la feuille 1 de calcul établie dans le tableur EXCEL.

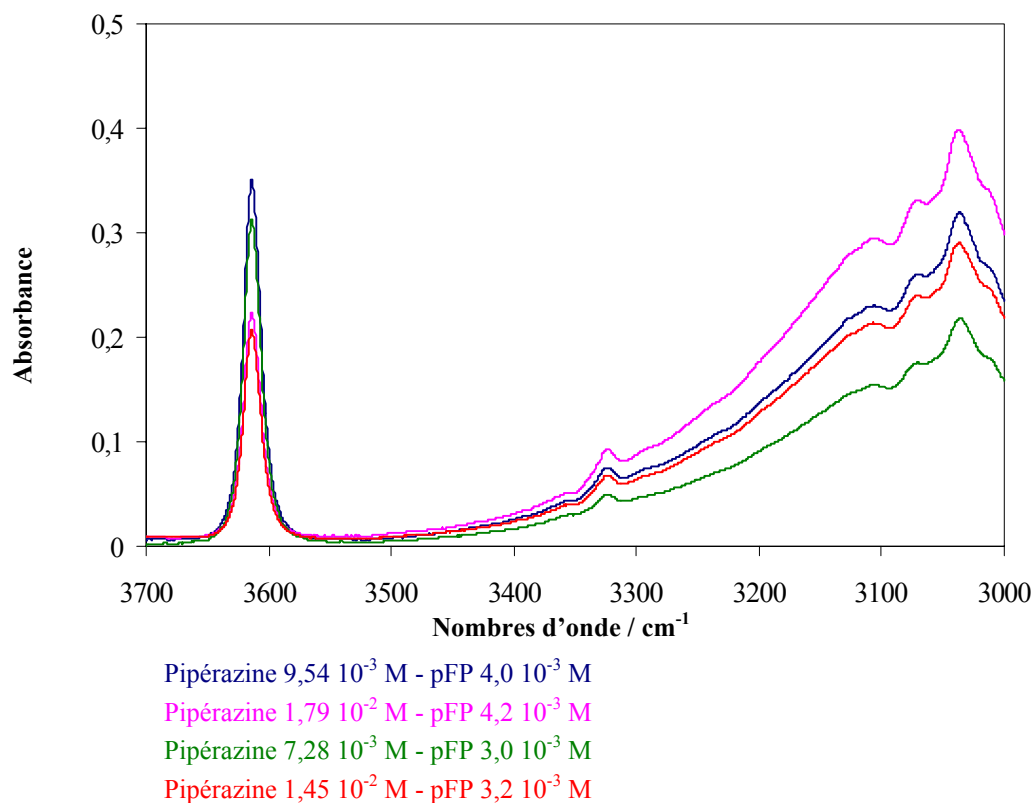


Fig 1 - Détermination de la constante d'équilibre de liaison H de la pipérazine par variation de la concentration en acide (pFP) et en base (pipérazine).

Feuille 1 - Feuille de calcul de détermination de la constante d'équilibre de la pipérazine.

date: 25/06/1999

fichier: Pipérazine

BASE

Pipérazine

Masse molaire: 86,14

origine: Janssen 99%

purification: Sublimation en ligne à vide

Solution d'acide

Mère	Echantillon
Flacon vide: 40,0804	17,9809
pFP: 40,2400	18,5066
CCl4: 57,8107	XXXXXX
m pFP: 0,1596	0,5257
T (°C): 24,3	
A corr: 1,0148	

Cellule (cm) : 1

Epsilon (25°C): 240,6

C°a: 4,2177E-03

Solutions de base

Mère 1	Mère 2
Flacon vide: 65,8095	63,8965
base: 66,0443	64,0318
CCl4: 110,5631	97,4074
m base: 0,2348	0,1353
m totale : 44,7536	33,5109

D(CCl4 25°C)= 1,58436

d(D)/dT= 0,001931

Echantillon 1

Echantillon 2

Echantillon 3

Echantillon 4

Echantillon 1	Echantillon 2	Echantillon 3	Echantillon 4
24,3	24,2	24,4	24,4
18,0808	18,0507	Flacon vide	19,9517
19,6495	20,9887	+ base	23,0478
20,1522	21,5095	+ acide	23,4445
1,5687	2,9380	m base	3,0961
0,5027	0,5208	m acide	0,3967
1,5857117	1,5859048	densité	1,5855186
4,0332E-03	4,1779E-03	C°a	3,1831E-03
9,5463E-03	1,7877E-02	C°b	1,4501E-02
2,4	4,3	C°b/C°a	4,6
0,3494	0,2202	A corr	0,2033
1,4522E-03	9,1520E-04	Ca	8,4496E-04
6,9653E-03	1,4614E-02	Cb	1,2163E-02
2,5810E-03	3,2627E-03	Cc	2,3382E-03
255,17	243,94	K (mol.L-1)	227,51
2,41	2,39	log K	2,36
64,0%	78,1%	% complexe	73,5%

K moy = 241,61

(log K)moy = 2,38

ΔνOH pFP =

ΔνOH MeOH = 386 cm⁻¹

3 - Détermination des enthalpies de complexation de liaison hydrogène.

L'enthalpie de complexation de liaison H est déterminée à partir de la variation de température de la solution grâce à la loi de van't Hoff (équation 4). La constante d'équilibre

$$\Delta H = -R \frac{d \ln K}{d(1/T)} \quad [4]$$

augmente lors de la diminution de la température et la valeur d'enthalpie correspond à la pente de la droite $\ln K = f(1/T)$, au facteur R près.

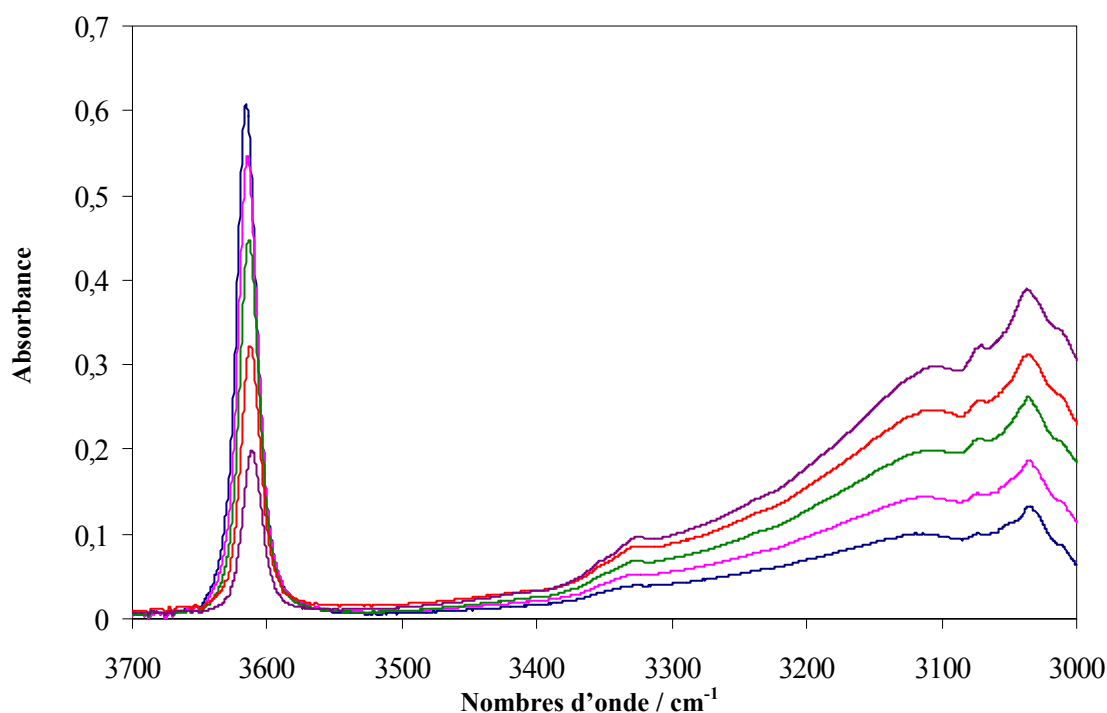
La quantité de complexe formé est, selon la loi de Beer-Lambert, dépendante du coefficient d'absorption molaire $\varepsilon(\text{OH})$. Il est donc nécessaire de déterminer préalablement la loi de variation de ce coefficient pour le pFP dans CCl_4 et C_2Cl_4 en fonction de la température. Dans CCl_4 , nous déterminons :

$$\varepsilon(\text{OH}) = \varepsilon(\text{OH}, 25^\circ\text{C}) - 0,624733 (t - 25) \quad (\text{avec } t \text{ en } ^\circ\text{C}) \quad [5]$$

Dans ce travail, nous avons adapté à l'infrarouge une méthode proposée par Joesten et Drago⁽²⁾ pour l'UV.

Cette méthode extrêmement simple consiste à placer dans une cellule thermorégulée une solution titrée de pFP et d'amine dans CCl_4 . On suit alors, sans aucune autre manipulation de cette solution unique, les variations d'absorbance de la bande $\nu(\text{OH})$ libre du pFP en fonction de la température (fig. 2). Il est également nécessaire de réaliser la mesure avec un écart de température maximum pour diminuer l'incertitude sur l'enthalpie (annexe 2). Nous travaillons par conséquent avec des variations de température de 60°C , de -5°C à 55°C , dans CCl_4 .

La détermination de l'enthalpie de complexation de la 2-(3-fluorophényl)pyrrolidine avec le pFP est illustrée par la figure 2 et la feuille 2 de calcul EXCEL. La transformation des paramètres thermodynamiques relatifs aux concentrations en paramètres relatifs aux fractions molaires est effectuée dans la feuille 3.



2-(3-fluorophényl)pyrrolidine $2,91 \cdot 10^{-2}$ M - pFP $4,1 \cdot 10^{-3}$ M	- 4,4 °C
2-(3-fluorophényl)pyrrolidine $2,86 \cdot 10^{-2}$ M - pFP $4,1 \cdot 10^{-3}$ M	9,7 °C
2-(3-fluorophényl)pyrrolidine $2,81 \cdot 10^{-2}$ M - pFP $4,0 \cdot 10^{-3}$ M	25,5 °C
2-(3-fluorophényl)pyrrolidine $2,76 \cdot 10^{-2}$ M - pFP $3,9 \cdot 10^{-3}$ M	39,9 °C
2-(3-fluorophényl)pyrrolidine $2,70 \cdot 10^{-2}$ M - pFP $3,8 \cdot 10^{-3}$ M	54,6 °C

Fig. 2 - Détermination de l'enthalpie de complexation de liaison H de la 2-(3-fluorophénylpyrrolidine) par le pFP par variation de température de la solution.

4 - Cas des amines gazeuses.

Certains composés étudiés possèdent des températures d'ébullition faibles. L'ammoniac, la méthylamine, la diméthylamine et la triméthylamine ont des températures d'ébullition respectives de -33°C, -6,3°C, 7°C et 3°C. Il est dans ce cas impossible de déterminer les concentrations par pesée.

La méthode utilisée est la suivante pour les amines :

- Remplissage du flacon de solvant.
- Si la base est liquide, refroidir une pipette Pasteur au congélateur, à l'abri de l'humidité. Pipeter le liquide et le transvaser directement dans le flacon en veillant à plonger la pipette dans le solvant pour éviter l'évaporation du produit. Dans le cas d'un gaz, faire buller ce gaz dans le solvant.

Feuille 3 - Transformations des paramètres thermodynamiques relatifs aux concentrations en paramètres relatifs aux fractions molaires.

Compound :	2-(3-fluorophényl)pyrrolidine		
Solvent :	CCl ₄	densité	1,58436
		masse molaire	153,823
		coef α	0,001229

van't Hoff data			Equilibrium constants	
DATA	t°C	K	N°	K
	25,1	43,60	1	44,01
	-4,4	178,08	2	44,35
	9,7	85,64	3	44,73
	39,9	26,12	4	44,41
	54,6	15,06		
	25,1	44,39		
	-4,4	176,76		
	9,7	88,14		
	39,9	25,83		
	54,6	15,75		
Transformed data : 1/T and LnK	1/T	Ln K	LnK	log K
	0,003353	3,775	3,78	1,64
	0,003721	5,182	3,79	1,65
	0,003535	4,450	3,80	1,65
	0,003194	3,263	3,79	1,65
	0,003051	2,712		
	0,003353	3,793		
	0,003721	5,175		
	0,003535	4,479		
	0,003194	3,252		
	0,003051	2,757		
slope a, int. b	3630,60	-8,35	K Mean	44,4
sa, sb	37,59	0,13	n data	4
r ² , S _{est}	0,99914	0,0283	std error	0,1
F, f	9330	8	t _{n-1} (0,975)	3,2
ssreg, Sd _i ²	7,470	6,41E-03	Unités : moles par litre	
S _x ² =		5,67E-07	- ΔG° _c (J)	9401
x mean =		3,37E-03	s(ΔG° _c) (J)	8
t _{n-2} (0,975) =		2,306	Unités : moles par litre	
Unités : moles par litre			pK _{HB} =	1,647
- ΔG° _c (J)		9475	s(pK _{HB}) =	0,001
- ΔH° _c (J)		30185	Δv(OH) MeOH =	361 cm ⁻¹
- ΔS° _c (J)		69,5	Δv(OH) pFP =	
s(ΔG° _c) (J)		22,2	Unités : fractions molaires	
s(ΔH° _c) (J)		313	- ΔG° _x (J)	15255,6
s(ΔS° _c) (J)		1,1	- ΔH° _x (J)	31093,1
K ₂₅ (van't Hoff) =		45,7	- ΔS° _x (J)	53,1
pK ₂₅ (van't Hoff) =		1,66	Unités : fractions molaires	
Résultats mixtes : ΔH° (van't Hoff) et ΔG° (pK _{HB})			Unités : moles par litre	
Unités : moles par litre			- ΔG° _c (J)	9401
			- ΔH° _c (J)	30185
			- ΔS° _c (J)	69,7
			Unités : fractions molaires	
			- ΔG° _x (J)	15182,3
			- ΔH° _x (J)	31093,1
			- ΔS° _x (J)	53,4

Aucune pesée n'est effectuée pour cette solution mère de base, donc cette première partie de manipulation n'engendre aucune erreur sur les concentrations des solutions.

- Préparer 3 solutions filles : 2 références ne contenant que de la base, 1 échantillon contenant de la base et du pFP. Une solution référence est utilisée pour déterminer la concentration en base, l'autre référence pour le passage au spectromètre.
- Doser la première solution référence par neutralisation par un excès de HCl titré, dosé en retour par une solution de NaOH titrée. Toute l'amine protonée passe ainsi en milieu aqueux.
- La seconde solution référence et la solution échantillon sont analysées par spectrométrie.
- Les pesées sont effectuées sur la solution référence à doser en retour et sur la solution échantillon. La concentration initiale en base est ainsi calculée selon l'équation [6].

$$C_b^o = \frac{m_{\text{éch}}}{m_{\text{réf}}} C_{\text{réf}} \quad [6]$$

L'ajustement aux concentrations désirées est possible en dosant la solution référence avant de préparer la solution échantillon.

Bibliographie

- (1) E. M. Arnett, L. Joris, E. Mitchell, T. S. S. R. Murty, T. M. Gorrie, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 2365 (1970).
- (2) M. D. Joesten, R. S. Drago, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2037 (1962).

Annexe II - Précision des grandeurs thermodynamiques K , pK , ΔG , ΔH et ΔS .

1 - Constante d'équilibre K (pK) et enthalpie libre ΔG .

Pour la constante d'équilibre, il est possible de faire un calcul d'incertitude car les sources d'erreurs sont bien identifiées et parfaitement quantifiables. En effet, la constante d'équilibre s'écrit :

$$K_c(T) = \frac{C_c}{C_a C_b} = \frac{C_a^o - C_a}{C_a (C_b^o - C_a^o + C_a)}$$

où C_a^o et C_b^o sont mesurées par pesée et C_a par spectrophotométrie. La température de la solution est régulée par effet Peltier.

On peut alors calculer l'incertitude sur K due aux pesées et aux mesures d'absorbance au moyen de la formule :

$$\frac{\Delta K_c}{K_c} = \frac{\Delta C_a^o (C_a C_b^o) + \Delta C_a [C_a^2 + C_a^o (C_b^o - C_a)] + \Delta C_b^o (C_a C_c)}{C_a C_b C_c}$$

Dans le cas de la pipéridine : $\frac{\Delta K_c}{K_c} = 7\%$

De plus, si l'erreur sur la température de la solution est de l'ordre de $\pm 0,2$ °C, on peut calculer que la constante varie de 1% pour un ΔH de -35 kJ mol⁻¹. Nous estimons donc que nos constantes d'équilibre sont assorties d'une erreur relative de $\pm 8\%$. Ceci correspond à une erreur de $\pm 0,04$ sur la grandeur pK_{HB} et de $\pm 0,25$ kJ mol⁻¹ sur les valeurs ΔG° .

2 - Erreur sur l'enthalpie ΔH .

La méthode classique de détermination des enthalpies qui repose sur la mesure de deux constantes d'équilibre K_1 et K_2 à deux températures différentes est extrêmement imprécise quand l'écart de température $T_2 - T_1$ est faible. Wiberg⁽¹⁾ montre en effet que l'erreur δ induite

sur l'enthalpie par une erreur relative α sur la constante d'équilibre est donnée approximativement par la formule :

$$\delta = 2R \frac{T_1 T_2}{T_2 - T_1} \alpha$$

Dans notre domaine habituel de température, de -5°C à $+55^\circ\text{C}$ et avec une erreur relative de 8% sur la constante d'équilibre, on calcule une erreur $\delta = 2,0 \text{ kJ mol}^{-1}$. Cette erreur est évidemment beaucoup trop importante pour permettre une analyse des variations d'enthalpie des amines, car la gamme complète des variations que nous avons observé pour cette famille s'étend sur 13 kJ.

Ce calcul montre en outre que la majorité des données de la littérature qui sont issues de mesure de constante d'équilibre moins précises déterminées sur des intervalles de température de 20 ou 30°C sont pratiquement sans intérêt^(2,3) pour ce type d'étude .

Dans le cas de la méthode de la solution unique (annexe 1), on minimise l'une des deux plus grandes sources d'erreur de la mesure du ΔH qui est l'incertitude sur la constante d'équilibre (la deuxième source d'erreur ne peut être minimisée qu'en augmentant au maximum l'intervalle de température de travail). En effet, si une erreur de manipulation (composés impurs, erreurs sur les concentrations, etc...) conduit, par exemple à une valeur trop élevée de constante d'équilibre, cette dernière sera toujours trop élevée à toutes les températures. On conçoit alors que l'erreur sur la pente de la droite de Van't Hoff soit beaucoup moins sensible à l'erreur sur la constante d'équilibre que dans le cas général.

L'utilisation de cette méthode ne permet plus de calculer directement l'incertitude sur l'enthalpie. Aussi, avons nous estimé l'erreur sur ΔH_c à partir de l'écart-type moyen des pentes des droites de Van't Hoff de nos 75 amines ($0,32 \text{ kJ mol}^{-1}$). Nous avons pondéré cet écart-type par la valeur t du test de Student au niveau de confiance 95% pour un nombre de degrés de liberté correspondant au nombre moyen de points utilisés pour l'ensemble des 75 régressions ($\ln K, 1/T$) soit 8,5 points. Nous obtenons alors une incertitude moyenne de 0,88 kJ sur nos valeurs de ΔH .

3 - Erreur sur l'entropie ΔS .

La propagation des erreurs de ΔH et ΔG sur ΔS peut être calculée au moyen de la relation suivante, T étant fixée à 298,15 K :

$$\frac{\Delta(\Delta S_c)}{\Delta S_c} = \frac{\Delta(\Delta H_c) + \Delta(\Delta G_c)}{\Delta H_c - \Delta G_c}$$

En prenant, comme précédemment, les valeurs moyennes des enthalpies ($\overline{\Delta H_c} = 32,715 \text{ kJ mol}^{-1}$) et des enthalpies libres ($\overline{\Delta G_c} = 10,909 \text{ kJ mol}^{-1}$) des amines, nous obtenons une erreur relative moyenne sur ΔS_c et donc sur ΔS_x .

$$\frac{\Delta(\Delta S_x)}{\Delta S_x} = \frac{\Delta(\Delta S_c)}{\Delta S_c} = 5\%$$

Et puisque la valeur moyenne des entropies des amines est de $56,7 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$: l'erreur moyenne sur les entropies est d'environ $3 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$.

Bibliographie.

- (1) K. Wiberg, dans *Physical Organic Chemistry*, WILEY, New York, 378 (1964).
- (2) T. Gramstad, *Acta Chem. Scand.*, **16**, 807 (1962).
- (3) O. Kasende, Th. Zeegers-Huyskens, *J. Phys. Chem.*, **88**, 2132 (1984).

Annexe III - Valeurs pK_a et GB des bases azotées.

Base		pK_a	pK_{HB}	Base	pK_a	pK_{HB}
Nitriles^a						
Acétonitrile		-10,10 ^(1,2)	0,91	Hétérocycles aromatiques à 5 atomes^b		
Benzonitrile		-10,40 ⁽²⁾	0,80	N-acétylimidazole	3,60 ^(3,8)	1,86
Chloroacétonitrile		-12,80 ⁽²⁾	0,39	N-méthylimidazole	7,12 ⁽⁸⁾	2,71
Imines^b						
Iminobenzylbenzene		7,18 ⁽³⁾	1,79	Oxazole	0,80 ⁽³⁾	1,30
Benzylidenetertiobutylamine		6,70 ⁽⁴⁾	1,28	Isoxazole	1,30 ⁽³⁾	0,81
Amidines^c						
N ¹ ,N ¹ -diméthyl-N ² -phénylformamidine		8,15 ⁽⁵⁾	1,90	Thiazole	2,52 ⁽³⁾	1,37
N ¹ ,N ¹ -diméthyl-N ² -(4-nitrophényl)-formamidine		6,02 ⁽⁶⁾	1,28	1-méthylpyrazole	2,06 ⁽⁸⁾	1,84
N ¹ ,N ¹ -diméthyl-N ² -(4-cyanophényl)-formamidine		6,44 ⁽⁶⁾	1,49 (1,32)	Pyridines^d		
N ¹ ,N ¹ -diméthyl-N ² -(4-acétylphényl)-formamidine		7,02 ⁽⁶⁾	1,84 (1,52)	Pyridine	5,20 ⁽⁹⁾	1,86
N ¹ ,N ¹ -diméthyl-N ² -(4-bromophényl)-formamidine		7,40 ⁽⁶⁾	1,65	3-méthylpyridine	5,67 ⁽⁹⁾	2,00
N ¹ ,N ¹ -diméthyl-N ² -(4-méthylphényl)-formamidine		8,45 ⁽⁵⁾	2,07	4-méthylpyridine	6,03 ⁽⁹⁾	2,07
N ¹ ,N ¹ -diméthyl-N ² -(2-bromophényl)-formamidine		6,71 ⁽⁷⁾	1,37	3-éthylpyridine	5,70 ⁽⁹⁾	2,01
N ¹ ,N ¹ -diméthyl-N ² -(2-méthylphényl)-formamidine		8,27 ⁽⁷⁾	1,63	4-éthylpyridine	6,02 ⁽⁹⁾	2,07
N ¹ ,N ¹ -diméthyl-N ² -(3,5-dichlorobenzyl)-formamidine		9,86 ⁽⁶⁾	2,00	4-tertiobutylpyridine	5,99 ⁽⁹⁾	2,11
N ¹ ,N ¹ -diméthyl-N ² -(3-chlorobenzyl)-formamidine		10,15 ⁽⁶⁾	2,10	3,5-diméthylpyridine	6,14 ⁽⁹⁾	2,21
N ¹ ,N ¹ -diméthyl-N ² -(4-chlorobenzyl)-formamidine		10,32 ⁽⁶⁾	2,12	3,4-diméthylpyridine	6,48 ⁽⁹⁾	2,24
N ¹ ,N ¹ -diméthyl-N ² -benzylformamidine		10,65 ⁽⁶⁾	2,35	3-fluoropyridine	2,97 ⁽⁹⁾	1,35
N ¹ ,N ¹ -diméthyl-N ² -(4-méthylbenzyl)-formamidine		10,91 ⁽⁶⁾	2,36	3-chloropyridine	2,81 ⁽⁹⁾	1,31
N ¹ ,N ¹ -diméthyl-N ² -isobutylformamidine		11,30 ⁽⁶⁾	2,52	4-chloropyridine	3,83 ⁽⁹⁾	1,54
N ¹ ,N ¹ -diméthyl-N ² -propylformamidine		11,46 ⁽⁶⁾	2,59	3-bromopyridine	2,85 ⁽⁹⁾	1,31
N ¹ ,N ¹ ,N ² -tétraméthylguanidine		13,60 ⁽³⁾	3,21	3-iodopyridine	3,25 ⁽⁹⁾	1,37
N ¹ ,N ¹ ,N ² ,N ³ -pentaméthylguanidine		13,80 ⁽³⁾	3,16	3,5-dichloropyridine	0,67 ⁽⁹⁾	0,85
				4-méthoxypyridine	6,58 ⁽⁹⁾	2,13
				3-aminopyridine	6,04 ⁽⁹⁾	2,20
				4-aminopyridine	9,12 ⁽⁹⁾	2,56
				4-N,N-diméthylaminopyridine	9,58 ⁽⁹⁾	2,80

Base	pK_a	pK_{HB}	Base	pK_a	pK_{HB}
4-phénylpyridine	5,35 ⁽⁹⁾	1,96	2-aminopyrimidine	3,54 ⁽³⁾	1,85
3-benzoylpyridine	3,18 ⁽⁹⁾	1,49 (1,41)	Quinazoline	3,49 ⁽³⁾	1,55
3-cyanopyridine	1,35 ⁽⁹⁾	1,00 (0,82)	Phénazine	1,20 (0,90) ⁽³⁾	1,52 (1,22)
4-cyanopyridine	1,86 ⁽⁹⁾	1,05 (0,92)	7,8-benzoquinoline	3,95 ⁽³⁾	1,16
4-acétylpyridine	3,51 ⁽⁹⁾	1,50 (1,41)	Amines aromatiques ^b		
Méthylnicotinate	3,09 ⁽⁹⁾	1,49 (1,45)	Aniline	4,60 ⁽³⁾	0,49
2-N,N-diméthylaminopyridine	6,99 ⁽³⁾	1,61	3-chloroaniline	3,52 ⁽³⁾	0,22
2-aminopyridine	6,71 ⁽³⁾	2,12	4-toluidine	5,08 ⁽³⁾	0,58
2-méthoxyypyridine	3,06 ⁽³⁾	0,99	3-fluoroaniline	3,59 ⁽³⁾	0,20
2-tertiobutylpyridine	5,76 ⁽³⁾	1,42	N-méthylaniline	4,85 ⁽³⁾	0,26
2-isopropylpyridine	5,83 ⁽¹⁰⁾	1,76	N-méthyl-4-toluidine	5,25 ⁽³⁾	0,44
2-éthylpyridine	5,89 ⁽³⁾	1,94	4-chloro-N-méthylaniline	3,90 ⁽³⁾	0,05
2-méthylpyridine	5,96 ⁽³⁾	2,03	N,N-diméthylaniline	5,15 ⁽³⁾	0,38
2-phénylpyridine	4,77 ⁽³⁾	1,43	N,N-diméthyl-3-toluidine	5,34 ⁽³⁾	0,41
2-vinylpyridine	4,92 ⁽³⁾	1,65	N,N-diméthyl-4-toluidine	5,63 ⁽³⁾	0,69
4-vinylpyridine	5,62 ⁽³⁾	1,95	4-bromo-N,N-diméthylaniline	4,23 ⁽³⁾	0,16
2-fluoropyridine	-0,44 ⁽³⁾	0,95	N,N-diéthylaniline	6,57 ⁽³⁾	0,02
2-chloropyridine	0,72 ⁽³⁾	1,05	1-phénylpyrrolidine	4,30 ⁽³⁾	0,16
2-bromopyridine	0,90 ⁽³⁾	1,03	Eponge à proton	12,10 ⁽¹²⁾	-0,99
2-cyanopyridine	-0,26 ⁽³⁾	0,85 (0,48)	1,2,3,4-tétrahydroquinoline	5,03 ⁽³⁾	0,71
Pyridazine	2,30 (2,00) ⁽¹¹⁾	1,95 (1,65)	2,6-diméthylaniline	3,89 ⁽³⁾	0,48
Pyrimidine	1,23 (0,93) ⁽¹¹⁾	1,37 (1,07)	Diphénylamine	0,79 ⁽³⁾	-0,15
Pyrazine	0,67 (0,37) ⁽⁷⁾	1,22 (0,92)	Amines ^e		
2,6-diméthylpyridine	6,72 ⁽³⁾	2,14	Ammoniac	9,24 ⁽¹³⁾	1,74
2,4,6-triméthylpyridine	7,43 ⁽³⁾	2,29	Méthylamine	10,65 ⁽¹³⁾	2,20
Quinoline	4,85 ⁽³⁾	1,89	Ethylamine	10,68 ⁽¹³⁾	2,17
Acridine	5,24 ⁽³⁾	1,95	n-Propylamine	10,57 ⁽¹³⁾	2,20
Isoquinoline	5,40 ⁽³⁾	1,94	Isopropylamine	10,67 ⁽¹³⁾	2,20
Phthalazine	3,47 (3,17) ⁽³⁾	2,27 (1,97)	Butylamine	10,64 ⁽¹³⁾	2,19
Phéthantridine	4,47 ⁽³⁾	1,87	Tertiobutylamine	10,68 ⁽¹³⁾	2,23
1,7-Phénanthroline	4,00 ⁽³⁾	1,87	Cyclopropylamine	9,10 ⁽¹³⁾	1,72

Base	pK_a	pK_{HB}	Base	pK_a	pK_{HB}
Cyclohexylamine	10,58 ⁽¹³⁾	2,29	Tétrahydroisoquinoline	9,41 ⁽³⁾	2,04
Allylamine	9,52 ⁽¹³⁾	1,93	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine	11,07 ⁽³⁾	1,88
Ethylènediamine	9,93 (9,63) ⁽¹³⁾	2,55 (2,25)	N-méthylphénétylamine	10,08 ⁽³⁾	2,14
1,3-diaminopropane	10,47 (10,17) ⁽¹³⁾	2,62 (2,31)	N-méthylallylamine	10,11 ⁽³⁾	2,00
1,4-diaminobutane	10,65 (10,35) ⁽¹³⁾	2,51 (2,21)	N-méthylbenzylamine	9,56 ⁽³⁾	1,82
1,6-diaminohexane	10,93 (10,63) ⁽¹³⁾	2,51 (2,21)	Dibenzylamine	8,52 ⁽³⁾	1,34
Adamantanamine	10,58 ⁽³⁾	2,30	N-méthylaminopropionitrile	8,10 ⁽³⁾	1,50 (1,37)
n-Octylamine	10,61 ⁽³⁾	2,27	2-phénylpyrrolidine	9,60 ⁽³⁾	1,93
n-Hexadécylamine	10,61 ⁽³⁾	2,26	Triméthylamine	9,80 ⁽¹³⁾	2,13
2-méthoxyéthylamine	9,44 ⁽³⁾	2,29 (2,26)	Triéthylamine	10,72 ⁽¹³⁾	1,98
3-méthoxypropylamine	9,92 ⁽³⁾	2,26 (2,22)	Tripropylamine	10,66 ⁽¹³⁾	1,47
Phénétylamine	9,83 ⁽³⁾	2,16	Tributylamine	9,93 ⁽¹³⁾	1,55
Benzylamine	9,34 ⁽³⁾	1,84	N,N-diméthylcyclohexylamine	10,72 ⁽¹³⁾	2,15
Propargylamine	8,15 ⁽³⁾	1,56	N-méthylpyrrolidine	10,46 ⁽¹³⁾	2,19
Aminopropionitrile	7,80 ⁽³⁾	1,42 (1,33)	N-méthylpipéridine	10,08 ⁽¹³⁾	2,11
2,2,2-trifluoroéthylamine	5,61 ⁽³⁾	0,71	Quinuclidine	11,15 ⁽¹³⁾	2,71
Diméthylamine	10,78 ⁽¹³⁾	2,26	N-méthylmorpholine	7,41 ⁽¹³⁾	1,66 (1,55)
Diéthylamine	11,02 ⁽¹³⁾	2,25	Triallylamine	8,28 ⁽¹³⁾	1,34
Diisopropylamine	11,20 ⁽¹³⁾	2,00	Hexaméthylènetétramine	8,07 (7,47) ⁽¹³⁾	1,93 (1,33)
Dibutylamine	11,25 ⁽¹³⁾	2,11	Diazabicyclooctane	8,82 (8,52) ⁽¹³⁾	2,63 (2,33)
N-méthylcyclohexylamine	11,04 ⁽¹³⁾	2,24	N,N-diméthyléthylamine	10,16 ⁽³⁾	2,17
Azétidine	11,29 ⁽¹³⁾	2,59	N,N-diméthylisopropylamine	10,47 ⁽³⁾	2,11
Pyrrolidine	11,31 ⁽¹³⁾	2,59	N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine	9,15 (8,85) ⁽³⁾	2,32 (2,02)
Pipéridine	11,12 ⁽¹³⁾	2,38	N-butylpyrrolidine	10,36 ⁽³⁾	2,04
Hexaméthylèneimine	11,10 ⁽¹³⁾	2,24	N-méthyl-2-phénylpyrrolidine	8,80 ⁽³⁾	1,38
Morpholine	8,49 ⁽¹³⁾	1,86 (1,78)	1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine	11,19 ⁽³⁾	1,23
Diallylamine	9,24 ⁽¹³⁾	1,70	N,N-diméthylallylamine	8,64 ⁽³⁾	1,92
Pipérazine	9,73 (9,43) ⁽¹³⁾	2,42 (2,11)	N,N-diméthylaminopropargylamine	7,45 ⁽³⁾	1,60
N-méthylbutylamine	10,90 ⁽³⁾	2,24	N,N-diméthylbenzylamine	8,91 ⁽³⁾	1,59
N,N'-diméthyléthylènediamine	10,24 (9,94) ⁽³⁾	2,60 (2,29)	Tripropargylamine	3,09 ⁽⁷⁾	0,87 (0,81)
Thiazolidine	6,22 ⁽³⁾	1,17 (1,10)			

^a Valeurs pK_{HB} : réf. 14. ^b Valeurs pK_{HB} non publiées du laboratoire. ^c Valeurs pK_{HB} : réf. 15. ^d Valeurs pK_{HB} : réf. 16. ^e Ce travail ; réf. 17 pour les amines primaires.

Tableau II - Valeurs GB et ΔG_{HIB} de 61 amines. Somme des constantes de polarisabilité $\Sigma\sigma_a$ des substituants.

N°	Base	GB_{corr}^a	ΔG_{HIB}^b	$\Sigma\sigma_a^c$	N°	Base	GB_{corr}^a	ΔG_{HIB}^b	$\Sigma\sigma_a^c$
1	Ammoniac	819,0	15,70	0,00	39	Pipéridine	921,0	19,33	-1,03
2	Adamantanamine	916,3	18,86	-0,95	41	Hexaméthylèneimine	923,5	18,56	-1,08
3	cHexylamine	899,6	18,78	-0,76	38	Pipérazine	913,0	17,81	-1,02
4	nOctylamine	895,0	18,59	-0,59	45	Morpholine	891,2	15,90	-0,49
7	iPropylamine	889,0	18,28	-0,62	44	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine	953,9	16,52	-1,57
10	nButylamine	886,6	18,19	-0,57	54	Diallylamine	916,3	15,51	-1,14
8	nPropylamine	883,9	18,27	-0,54	59	N-Méthylaminoacétonitrile	830,7	9,57	-0,9
11	Éthylamine	878,0	18,01	-0,49	43	2-Phénylpyrrolidine	933,5	16,78	-1,24
12	cPropylamine	869,9	15,54	-0,62	47	2-(3-Fluorophényl)pyrrolidine	917,1	15,20	-1,24
14	Éthylènediamine	910,8	18,54	-0,53	48	2-(3-Trifluorométhylphényl)pyrrolidine	912,7	13,69	-1,24
13	1,3-Diaminopropane	938,3	18,85	-0,58	62	Triméthylamine	918,1	17,94	-1,05
15	1,4-Diaminobutane	952,6	18,26	-0,6	64	Triéthylamine	951,0	17,03	-1,47
16	1,6-Diaminohexane	944,5	18,24	-0,62	67	Tripropylamine	960,1	14,17	-1,62
17	2-Méthoxyéthylamine	894,6	18,56	-0,52	66	Tributylamine	967,6	14,61	-1,71
19	Phénétylamine	902,3	17,97	-0,65	60	N,N-Diméthyléthylamine	929,1	18,16	-1,19
20	Allylamine	875,5	16,75	-0,57	63	N,N-Diméthylisopropylamine	939,6	17,80	-1,32
21	Benzylamine	879,4	16,22	-0,7	61	N,N-Diméthylcyclohexylamine	952,6	18,05	-1,46
22	Propargylamine	853,5	14,58	-0,61	68	N,N-Diisopropyléthylamine	963,5	11,79	-1,73
23	Aminopropionitrile	832,5	13,21	-0,55	70	N,N,N',N'-Tétraméthyléthylènediamine	968,9	17,29	-1,29
24	Trifluoroéthylamine	812,9	9,78	-0,46	77	N-Méthylpipéridine	940,1	17,82	-1,38
9	Méthylamine	864,5	18,21	-0,35	75	N-Méthylpyrrolidine	934,8	18,26	-1,33
29	Diméthylamine	896,5	18,55	-0,7	93	N,N-Diméthylbenzylamine	937,4	14,88	-1,4
25	N-Méthyléthylamine	909,2	18,63	-0,84	91	N,N-Diméthylallylamine	926,8	16,76	-1,27
31	N-Méthylisopropylamine	919,4	18,35	-0,97	98	Tripropargylamine	894,4	10,46	-1,83
26	Diéthylamine	919,4	18,60	-0,98	96	Triallylamine	941,3	13,49	-1,71
32	Dibutylamine	935,3	17,81	-1,14	71	Quinuclidine	952,5	21,23	-1,52
33	Disopropylamine	938,6	17,20	-1,24	72	Diazabicyclooctane	932,9	19,03	-1,51
35	N,N'-Diméthyléthylènediamine	945,2	18,88	-0,91	87	N-Méthyl-2-phénylpyrrolidine	948,5	13,64	-1,59
40	2-Méthylaziridine	892,1	18,81	-0,84	89	N-Méthyl-2-(3-fluorophényl)pyrrolidine	937,6	11,98	-1,59
36	Azétidine	908,6	20,57	-0,84	90	N-Méthyl-2-(3-trifluorométhylphényl)pyrrolidine	927,7	11,04	-1,59
37	Pyrrolidine	915,3	20,47	-0,98					

^a Valeurs NIST⁽¹⁸⁾ (kJ mol⁻¹) éventuellement corrigées statistiquement. ^b Rappel des valeurs d'énergie de Gibbs de complexe de liaison H des amines (kJ mol⁻¹).

^c Déterminées à partir de la référence 19. Approximation pour les cycles : équivalents à deux groupements alkyles.

Tableau III - Valeurs GB et ΔG_{HB} de pyridines et de nitriles.

	Pyridines		Nitriles	
	GB_{corr} ^{a, b}	$-\Delta G_{\text{HB}}$ ^{a, c}	GB_{corr} ^{a, d}	$-\Delta G_{\text{HB}}$ ^{a, e}
3-N,N-diméthylaminopyridine	937,8	19,65	Trichloroacétonitrile	703,9 4,30
3-aminopyridine	898,9	18,34	Acétonitrile	754,1 10,98
3-éthylpyridine	911,1	17,25	Acrylonitrile	758,3 9,78
3-méthylpyridine	910,2	17,20	Propionitrile	768,4 11,26
Méthylnicotinate	886,4	14,06	Butyronitrile	773,8 10,86
3-fluoropyridine	868,8	13,49	Isobutyronitrile	777,6 11,49
3-chloropyridine	872,2	13,26	Benzylcyanide	779,3 10,40
Pyrimidine	856,2	11,89	Cyclopropylcyanide	781,8 11,66
3-cyanopyridine	847,9	10,46	Triméthylacétonitrile	785,1 11,43
Pyridine	898,1	16,40	Benzonitrile	785,5 10,35
4-N,N-diméthylaminopyridine	963,4	21,76	1-adamantanecarbonitrile	805,2 11,49
4-aminopyridine	945,8	20,39	Diméthylcyanamide	825,7 14,69
4-tertiobutylpyridine	921,9	17,82	4-diméthylaminobenzonitrile	860,0 12,92
4-éthylpyridine	915,7	17,60		
4-méthylpyridine	912,7	17,60		
4-méthoxypyridine	927,8	17,94		
4-vinylpyridine	908,1	16,91		
4-acétylpyridine	882,6	13,77		
4-chloropyridine	883,9	14,57		
Pyrazine	846,6	11,03		
2,6-diméthylpyridine	926,1	18,00		
2-N,N-diméthylaminopyridine	942,0	13,77		
2-aminopyridine	934,9	17,88		
2-méthoxypyridine	900,6	11,43		
2-méthylpyridine	914,0	17,37		
2-éthylpyridine	916,9	16,85		
2-éthylpyridine	924,9	15,83		

^a kJ mol⁻¹. ^b Réf. 20. ^c $-\Delta G_{\text{HB}} = 5,708 \text{ p}K_{\text{HB}} + 5,781$; Valeurs $\text{p}K_{\text{HB}}$: réf. 16. ^d R. W. Taft, Communication personnelle. ^e $-\Delta G_{\text{HB}} = 5,708 \text{ p}K_{\text{HB}} + 5,781$; Valeurs $\text{p}K_{\text{HB}}$: réf. 14.

Bibliographie

- (1) A. Bagno, G. Scorrano, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4577 (1988).
- (2) J. Grundnes, P. Klaboe "The Chemistry of the cyano group" ed. Z. Rappoport, Interscience, New-York (1970).
- (3) D. D. Perrin, Dissociation constants of organic bases in aqueous solution, London Butterworths (1965).
- (4) E. H. Cordes, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2843 (1963).
- (5) J. Vaes, A. F. Foubert, T. Zeegers-Huyskens, *Can. J. Chem.*, **53**, 604 (1975).
- (6) E. D. Raczinska, communication privée.
- (7) E. Dolecka, E. D. Raczinska, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 257 (1988).
- (8) J. Catalan, J. L. M. Abboud, J. Elguero, *Adv. Heter. Chem.*, **41**, 187 (1987).
- (9) M. Sawada, M. Ichihara, Y. Yukawa, T. Nakachi, Y. Tsuno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 2055 (1980).
- (10) H. C. Brown, X. R. Mihm, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1723 (1955).
- (11) O. Kasende, Th. Zeegers-Huyskens, *J. Phys. Chem.*, **88**, 2132 (1984).
- (12) R. W. Alder, *Chem. Rev.*, **89**, 1215 (1989).
- (13) F. M. Jones, E. M. Arnett, *Progress in Physical Organic Chemistry*, **11**, 263 (1974).
- (14) M. Berthelot, M. Helbert, C. Laurence, J. Y. Le Questel, *J. Phys. Org. Chem.*, **6**, 302, (1993).
- (15) E. D. Raczynska, C. Laurence, P. Nicolet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1491 (1988).
- (16) M. Berthelot, C. Laurence, M. Safar, F. Besseau, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 283 (1998).
- (17) J. Graton, C. Laurence, M. Berthelot, J. Y. Le Questel, F. Besseau, E. D. Raczynska, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 997 (1999).
- (18) E. P. Hunter, S. G. Lias, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **27**, 413 (1998).
NIST WebBook, <http://webbook.nist.gov>.
- (19) C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.*, **91**, 165 (1991).
- (20) J. L. M. Abboud, J. Catalan, J. Elguero, R. W. Taft, *J. Org. Chem.*, **53**, 1137 (1988).

Annexe IV - Modélisation moléculaire.

1 - Matériel.

Les calculs théoriques ont été effectués avec le logiciel Spartan, version 4.0, implanté sur une station Silicon Graphics (INDY 4600 SC, 133 MHz, sous environnement IRIX (version 5.4)) et avec le logiciel Gaussian 94 sur un PC bi-pentium II 300 MHz sous Linux. Certains calculs ont également été effectués avec le logiciel Gaussian 98 installé sur les calculateurs de l'IDRIS (Institut du Développement et des Ressources en Informatique Scientifique).

Le logiciel Molden permet la visualisation des résultats de calcul issus de Gaussian.

2 - Méthodes et niveaux de calcul.

Dans la première partie de ce travail, la détermination du potentiel électrostatique pour l'échantillon de 100 amines a été effectué en *ab initio* HF / 6-31G**. Le calcul de variation d'énergie électronique de l'équilibre de complexation d'une molécule d'eau avec 12 amines a été réalisé par la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité en B3LYP / 6-311+G**.

Dans la seconde partie, les méthodes HF / 6-31G** et B3LYP / 6-31G** ont été utilisées pour le calcul du potentiel électrostatique d'une série de pyrrolidines et de pyridines.

Les équilibres de complexation d'une molécule d'eau sur les pyridines, la nicotine et la nornicotine ont été effectués en HF / 6-31G**. Les géométries des complexes de liaison H sont optimisées et une analyse de fréquence est effectuée pour vérifier que le complexe se trouve bien au niveau d'un minimum d'énergie et non au niveau d'un état de transition.

L'enthalpie de complexation de liaison hydrogène correspond à la différence entre l'énergie du complexe et la somme des énergies des monomères après avoir évalué les énergies vibrationnelles du point zéro et les corrections thermiques (équations [1]-[3]). ΔE° est

$$\Delta E = E(\text{complexe}) - [E(\text{base}) + E(\text{H}_2\text{O})] \quad [1]$$

$$\Delta E^\circ = \Delta E_{\text{el}} + \Delta E_{\text{ZPVE}} + \Delta E_{\text{vib, therm}} + \Delta E_{\text{trans}} + \Delta E_{\text{rot}} \quad [2]$$

$$\Delta H^\circ = \Delta E^\circ - RT \quad [3]$$

l'énergie d'interaction totale incluant les variations des différentes composantes énergétiques : électronique ΔE_{el} , vibrationnelle du point zéro ΔE_{ZPVE} , et thermique. L'énergie thermique à 298,15 K et 1 atm comprend les énergies de translation, ΔE_{trans} , rotation, ΔE_{rot} , et vibration, $\Delta E_{\text{vib, therm}}$. Un facteur correctif de 0,9135⁽¹⁾ est appliqué aux fréquences de vibration pour corriger l'anharmonicité vibrationnelle et la surestimation des constantes de force au niveau SCF.

L'estimation de l'enthalpie libre de complexation est alors obtenue par les équations [4] et [5].

$$\Delta S^\circ = \Delta S_{\text{trans}} + \Delta S_{\text{rot}} + \Delta S_{\text{vib}} \quad [4]$$

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ \quad [5]$$

Le calcul de la basicité en phase gazeuse est fait en HF / 6-31G** et B3LYP / 6-31G**. Le facteur correctif des fréquences de vibration est de 0,9804⁽²⁾ pour la seconde méthode.

Bibliographie

- (1) J. A. Pople, A. P. Scott, M. W. Wong, L. Radom, *Isr. J. Chem.*, **33**, 345 (1993).
- (2) J. B. Foresman, A. Frisch, dans *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, Seconde édition, Gaussian, Inc. Pittsburgh, PA, 65 (1996).

Annexe V - Purification et séchage des solvants, acides et bases.

1 - Solvants.

- **Tétrachlorométhane.**

Par définition, l'échelle de basicité de liaison H, pK_{HB} est déterminée dans le tétrachlorométhane, CCl_4 . Sa grande transparence dans l'IR entre 4000 et 2000 cm^{-1} permet donc les mesures d'énergie de Gibbs de liaison H, pK_{HB} , d'enthalpie de complexation de liaison H, ΔH , ainsi que l'échelle spectroscopique $\Delta\nu(OH)$ dans d'excellentes conditions de dilution.

Le tétrachlorométhane, de qualité AnalaR 99,8% (BDH) ou pur pour synthèse (SDS), est distillé sur une colonne à plateaux sous pression atmosphérique à 77°C. Il est alors stocké en boîte à gants et séché sur tamis moléculaire 4Å.

- **Tétrachloroéthylène.**

La substitution du CCl_4 par C_2Cl_4 s'avère nécessaire pour certaines amines qui précipitent dans CCl_4 . Ces bases semblent en effet beaucoup plus stables dans le tétrachloroéthylène.

Le tétrachloroéthylène, de qualité spectroscopique 99+% (ACROS), est stocké sur tamis moléculaire 4Å et passé sur une colonne d'alumine basique avant manipulation.

Ces deux solvants permettent l'utilisation de cellule de mesure de plusieurs centimètres de trajet optique.

2 - Acides de liaison H.

- **parafluorophénol (pFP).**

C'est l'acide de référence pour la détermination de l'échelle de basicité de liaison H, pK_{HB} . Le produit Aldrich, 99% est purifié par sublimation sous vide, à 40°C. Il est conservé en boîte à gants.

- **méthanol.**

Beaucoup moins acide que le pFP, le méthanol permet d'établir l'échelle spectroscopique $\Delta\nu(OH)$ car la bande de complexe n'est perturbée ni par les bandes $\nu(C-H)$ du méthanol, ni par celles de la base.

Le produit Merck pour spectroscopie à 99,9% est stocké sur tamis moléculaire 3Å.

3 - Bases de liaison H.

La grande majorité des amines commerciales est de pureté supérieure à 97%. La purification consiste essentiellement à sécher la base et à supprimer les impuretés d'oxydation. Les tableaux I à III rassemblent les méthodes de purification et de séchage effectués.

La pureté des liquides est contrôlée par chromatographie en phase gazeuse sur colonne SE 30 apolaire ou Carbowax 20 M polaire. La pureté des solides est testée par chromatographie sur couche mince avec des plaques du type RP 8F_{254s} (Merck).

- **Ammoniac.**

Passage sur LiOH en sortie de bouteille.

- **Amines Primaires.**

Dans le tableau I sont rassemblés les composés ayant fait l'objet d'un simple séchage sur tamis moléculaire 4Å, et dans le tableau II les composés ayant subi une purification supplémentaire.

Tableau I - Amines primaires dont la purification n'a consisté qu'en un séjour sur tamis 4Å.

4	<i>n</i> -Octylamine	11	Éthylamine	18	3-méthoxypropylamine
6	<i>t</i> -Butylamine	12	<i>c</i> -Propylamine	21	Benzylamine
7	<i>i</i> -Propylamine	13	1,3-diaminopropane	22	Propargylamine
8	<i>n</i> -Propylamine	14	Éthylènediamine		
10	<i>n</i> -Butylamine	15	1,4-diaminobutane		

Tableau II - Purification et séchage des autres amines primaires.

N°	Base	Méthode de purification	Séchage
2	Adamantanamine	Sublimation à 50°C sous 130 Pa	
3	<i>c</i> -Hexylamine	Distillation à 134°C	
5	<i>n</i> -Hexadécylamine	Recristallisation fractionnée	Ligne à vide P ₂ O ₅
16	1,6-diaminohexane	Recristallisation éther de pétrole / CH ₂ Cl ₂ (5%)	
17	2-méthoxyéthylamine	Al ₂ O ₃ basique	
19	Phénétylamine	Al ₂ O ₃ basique	
20	Allylamine		ligne à vide sous 13Pa
23	Aminopropionitrile		ligne à vide sous 13Pa

La méthylamine (gazeuse) et la 2,2,2-trifluoroéthylamine n'ont pas fait l'objet de purification ou de séchage particuliers.

• **Amines Secondaires.**

La diméthylamine n'a subi aucune purification avant utilisation. Le tableau III rassemble les amines secondaires ayant seulement fait l'objet d'un séchage. Le tableau IV contient les composés purifiés.

Tableau III - Amines secondaires ayant subi seulement un séchage et un éventuel distillation en ligne à vide pour supprimer les impuretés colorées.

N°	Base	Séchage
25	N-méthyléthylamine	Tamis 4Å
26	Diéthylamine	Na, distillation en ligne à vide
27	N-méthylcyclohexylamine	Distillation en ligne à vide en présence de P ₂ O ₅
30	N-méthyltertiobutylamine	Distillation en ligne à vide en présence de P ₂ O ₅ , tamis 4Å
31	N-méthylisopropylamine	Distillation en ligne à vide en présence de P ₂ O ₅
32	Dibutylamine	Distillation en ligne à vide en présence de P ₂ O ₅
35	N,N'-diméthyléthylène-diamine	Distillation en ligne à vide en présence de P ₂ O ₅
36	Azétidine	Distillation en ligne à vide
39	Pipéridine	Distillation en ligne à vide
40	2-méthylaziridine	Distillation en ligne à vide
44	2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridine	Distillation en ligne à vide en présence de P ₂ O ₅
45	Morpholine	Distillation en ligne à vide en présence de P ₂ O ₅
49	Thiazolidine	Distillation en ligne à vide, tamis 4Å
50	Bis-(2-méthoxyéthyl)amine	Distillation en ligne à vide en présence de P ₂ O ₅
51	N-méthylphénylamine	Distillation en ligne à vide, tamis 4Å
52	N-méthylallylamine	Distillation en ligne à vide en présence de P ₂ O ₅ , tamis 4Å
53	N-méthylbenzylamine	Distillation en ligne à vide en présence de P ₂ O ₅ , tamis 4Å
54	Diallylamine	Distillation en ligne à vide, tamis 4Å
57	Dibenzylamine	Na, distillation en ligne à vide

Tableau IV - Purification et séchage des amines secondaires.

N°	Base	Méthode de purification	Séchage
28	N-méthylbutylamine	Distillation en colonne Podbielniak	Tamis 4Å
33	Diisopropylamine	Al ₂ O ₃ basique	Tamis 4Å
34	1,1,1,3,3,3-hexaméthyl-disilazane	Distillation en colonne Podbielniak	
37	Pyrrolidine	Al ₂ O ₃ basique	
38	Pipérazine	Sublimation sous vide poussé, 12 Pa	
41	Hexaméthylènimine	Al ₂ O ₃ basique	
42	Tétrahydroisoquinoline	Al ₂ O ₃ basique	ligne à vide, tamis 4Å
55	N-méthylpropargylamine	Al ₂ O ₃ basique	ligne à vide, P ₂ O ₅ , tamis 4Å
56	N-méthylaminopropionitrile	Al ₂ O ₃ basique	ligne à vide, tamis 4Å
58	Dichloroéthylamine	Neutralisation du chlorhydrate, extraction au CCl ₄ , distillation en ligne à vide	
59	N-méthylaminoacétonitrile	Neutralisation du chlorhydrate, extraction au CH ₂ Cl ₂ , distillation en ligne à vide	P ₂ O ₅

- Amines Tertiaires.**

La triméthylamine, la N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine et la 4-phénylquinuclidine n'ont pas subi de purification. Le tableau V rassemble les amines tertiaires ayant seulement fait l'objet d'un séchage. Le tableau VI contient les composés purifiés.

Tableau V - Amines tertiaires ayant subi seulement un séchage et un éventuel distillation en ligne à vide pour supprimer les impuretés colorées.

N°	Base	Séchage
61	N,N-diméthylcyclohexylamine	Distillation en ligne à vide en présence de P ₂ O ₅ , tamis 4Å
64	Triéthylamine	Tamis 4Å
66	Tributylamine	Tamis 4Å
67	Tripropylamine	Tamis 4Å
69	N,N,N',N'-tétraméthylhexane-1,6-diamine	Distillation en ligne à vide, tamis 4Å
74	Tropane	Distillation en ligne à vide
76	N,N'-diméthylpipérazine	Distillation en ligne à vide en présence de P ₂ O ₅ , tamis 4Å
77	N-méthylpipéridine	Distillation en ligne à vide, tamis 4Å

82	N-méthyltétrahydro-isoquinoline	Distillation en ligne à vide, tamis 4Å
85	N-méthylmorpholine	Distillation en ligne à vide en présence de P ₂ O ₅ , tamis 4Å
91	N,N-diméthylallylamine	Distillation en ligne à vide
92	N,N-diméthylpropargyl-amine	Distillation en ligne à vide en présence de P ₂ O ₅ , tamis 4Å
95	N,N-diméthylamino-propionitrile	Distillation en ligne à vide
97	N,N-diméthylamino-acétonitrile	Distillation en ligne à vide

Tableau VI - Purification et séchage des amines tertiaires.

N°	Base	Méthode de purification	Séchage
60	N,N-diméthyléthylamine	Al ₂ O ₃ basique	Tamis 4Å
65	Trioctylamine	Al ₂ O ₃ basique	
68	N,N-diisopropyléthylamine	Al ₂ O ₃ basique	
71	Quinuclidine	Sublimation sous vide poussé, 12 Pa	P ₂ O ₅
72	DABCO	Sublimation sous vide, 130 Pa	
75	N-méthylpyrrolidine	Al ₂ O ₃ basique, distillation en ligne à vide	P ₂ O ₅ , tamis 4Å
78	1,3,5-triméthylhexahydro-triazine	Al ₂ O ₃ basique	
79	N-butylpyrrolidine	Al ₂ O ₃ basique	ligne à vide, tamis 4Å
80	3-chloroquinuclidine	Neutralisation du chlorhydrate, sublimation	
81	HMTA	Sublimation à 80°C sous vide poussé, 12 Pa	
83	3-chlorométhyl-N-méthyl-pipéridine	Neutralisation du chlorhydrate, extraction au CH ₂ Cl ₂ , distillation en ligne à vide	Tamis 4Å
84	4-chloro-N-méthylpipéridine	Neutralisation du chlorhydrate, extraction au CH ₂ Cl ₂ , distillation en ligne à vide	Tamis 4Å
86	1-(2-chloroéthyl)pyrrolidine	Neutralisation du chlorhydrate, extraction au CH ₂ Cl ₂ , distillation en ligne à vide	
88	1,2,2,6,6-pentaméthyl-pipéridine	Al ₂ O ₃ basique	
93	N,N-diméthylbenzylamine	Al ₂ O ₃ basique, distillation en ligne à vide	Tamis 4Å
94	N,N-diméthylamino-propylchloride	Neutralisation du chlorhydrate, extraction au CH ₂ Cl ₂ , distillation en ligne à vide	P ₂ O ₅

96	Triallylamine	Al ₂ O ₃ basique, distillation en ligne à vide
98	Tripropargylamine	Al ₂ O ₃ basique, distillation en ligne à vide
99	Tribenzylamine	Al ₂ O ₃ basique

- **Nicotine et molécules modèles.**

La nicotine est chromatographiée sur alumine basique. Elle est ensuite distillée en ligne à vide sous un vide de 12 Pa.

La nornicotine et les six molécules modèles ont été synthétisées au Laboratoire de Synthèse Organique de Nantes UMR 6513 par l'équipe de Jacques Lebreton. Elles ont été séchées et distillées en ligne à vide en présence de P₂O₅ avant toute mesure.

Résumé.

La principale propriété des amines est leur basicité. Nous avons donc mesuré un type de basicité des amines non encore réellement étudié à ce jour, leur basicité de liaison H. Nous l'avons fait par la détermination des paramètres thermodynamiques, ΔG , ΔH et ΔS , de la réaction de formation de liaison H entre le 4-fluorophénol, et une centaine d'amines. Nous avons également déterminé l'échelle spectroscopique de basicité de liaison H, $\Delta\nu(\text{OH})$ et montrons que chacune des échelles ΔG , ΔH et $\Delta\nu(\text{OH})$ apporte sa contribution à la connaissance de la basicité des amines.

L'étude de différents descripteurs empiriques (effets de substituants) et théoriques (potentiel électrostatique, variation d'énergie électronique par complexation) de la basicité de liaison H est réalisée. La lipophilie d'environ 150 bases azotées est modélisée avec succès à partir de seulement deux paramètres structuraux : le volume molaire et l'énergie de Gibbs de liaison H. Nous montrons également que l'échelle de basicité de liaison H est différente des échelles de basicité de Brønsted pK_a en solution aqueuse ou GB en phase gazeuse.

Dans ce contexte nous avons étudié l'aptitude de la nicotine et la nornicotine à former des liaisons H et à se protoner en phase gazeuse. En effet la nicotine possède une riche activité biologique et son pharmacophore est constitué d'un azote amino protoné et d'un azote pyridinique accepteur de liaison H.

Nous montrons que l'azote sp^3 est un second site accepteur de liaison H, pour la nicotine et la nornicotine, expliquant la lipophilie de ces bases. Le site de protonation de la nornicotine en phase gazeuse est l'azote sp^2 , très favorisé par une liaison intramoléculaire $\text{CH}\cdots\text{N}$. Par contre les basicités protoniques des deux azotes de la nicotine semblent très peu différentes.

Mots - clés : Basicité - Liaison Hydrogène - Amines - Nicotines - Protonation - Spectrométrie IRTF - Calculs théoriques - Lipophilie.

Basicity of Amines and Nicotines : Hydrogen Bond and Protonation

Abstract

The most characteristic property of amines is their ability to behave as bases. We have then measured a type of basicity that has never been really studied at that time, their hydrogen bonding basicity. We have determined the thermodynamic parameters, ΔG , ΔH and ΔS , of the hydrogen bond complexation of 4-fluorophenol with about a hundred amines. We have also determined the spectroscopic scale of hydrogen bond basicity, $\Delta\nu(\text{OH})$ and showed that each of the three scales makes its contribution to the knowledge of the basicity of amines.

The study of different empirical (substituent effects) and theoretical (electrostatic potential, electronic energy variation by complexation) parameters of hydrogen bonding basicity is investigated. The lipophilicity of about 100 nitrogen bases is successfully predicted with only two structural parameters : the molar volume and the Gibbs energy of hydrogen bonding. We show moreover that the hydrogen bond basicity scale is very different of the scales of Brønsted basicity pK_a in aqueous solutions or GB in the gas phase.

In a second part, we study the ability of nicotine and nornicotine to form hydrogen bonds and to protonate in the gas phase with the aim of analysing the potential interactions between these molecules and their receptors. Indeed, nicotine has two competitive basic sites : an amino nitrogen and a pyridine nitrogen.

We show that, for nicotine and nornicotine, the amino nitrogen is a secondary hydrogen bond acceptor site which is at the origin of the lipophilicity of these bases. In gas phase, the protonation site of nornicotine is the pyridine nitrogen, favoured by an intramolecular hydrogen bond $\text{CH}\cdots\text{N}$. Nevertheless, the proton basicities of the two nicotine nitrogens seem to be very similar.