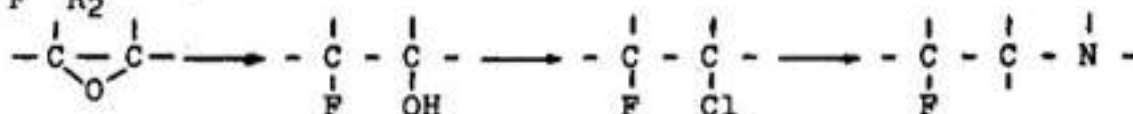


DETERMINATION DES CONSTANTES DE DISSOCIATION  
D'UNE SÉRIE D'AMINES  $\alpha$ -FLUORÉES DANS LES  
MÉLANGES D'EAU ET DE MÉTHOXY-2 ÉTHANOL

Mohamed Mouldi ABDELKAFI et Ahmed BAKLOUTI  
Laboratoire de chimie organique structurale  
Faculté des Sciences - Campus Universitaire  
TUNIS

Dans le but de déterminer les constantes de dissociation apparentes des amines  $\alpha$ -fluorées dans un solvant hydro-organique constitué de méthoxy-2 éthanol (appelé aussi méthylcellosolve et noté M.C.S.) et d'eau, nous avons préparé une série de douze amines  $\alpha$ -fluorées.

L'accès aux amines  $\alpha$ -fluorées du type  $R_1-\underset{\text{F}}{\text{CH}}-\underset{\text{R}_2}{\text{CH}}-\text{N}(\text{R}_3, \text{R}_4)$  se fait selon la voie de synthèse suivante



I- RÉSULTATS EXPERIMENTAUX ET DISCUSSION

Nous avons rassemblé dans le tableau I les valeurs des  $pK_{\text{MCS}}$  apparents (mesurés dans un mélange de 80 % - 20 % en poids de M.C.S. - eau à  $25,0^\circ\text{C} \pm 0,1^\circ\text{C}$ ) des amines  $\alpha$ -fluorées préparées ainsi que les valeurs  $\Delta pK_{\text{MCS}}$  données par la relation :

$$\Delta pK_{\text{MCS}} = pK_{\text{MCS}}^{\circ} - pK_{\text{MCS}}$$

où  $pK_{\text{MCS}}^{\circ}$  représente le pK de l'amine non fluorée et  $pK_{\text{MCS}}$  celui de l'amine  $\alpha$ -fluorée homologue.

1°) Influence structurale

1-1. Influence du fluor

La substitution d'un hydrogène en  $\alpha$  d'une amine simple par un atome (ou groupement) électronégatif, entraîne

(suivant l'intensité de l'effet inductif attracteur de cet atome) une diminution plus ou moins importante de la basicité de cette amine (1). L'examen des valeurs de  $\Delta pK_{MCS}$  données dans le tableau I montre que l'introduction d'un fluor (élément le plus électronégatif de la classification périodique) en  $\alpha$  de la fonction amine se traduit par une diminution du  $pK_{MCS}$  allant de 1 à 1,4 unité suivant la structure de l'amine simple de départ.

SICHER, TICHY et SIPOS observent en travaillant dans les mêmes conditions une diminution ne pouvant excéder 0,90 unité de  $pK_{MCS}$  en passant des amines simples aux hydroxy-2 amines homologues (2). La diminution de la basicité est donc plus importante par l'introduction, en  $\alpha$  de l'amine, du fluor dont l'effet attracteur est plus grand que celui du groupement hydroxyle.

#### 1-2. Influence des radicaux $R_1$ et $R_2$

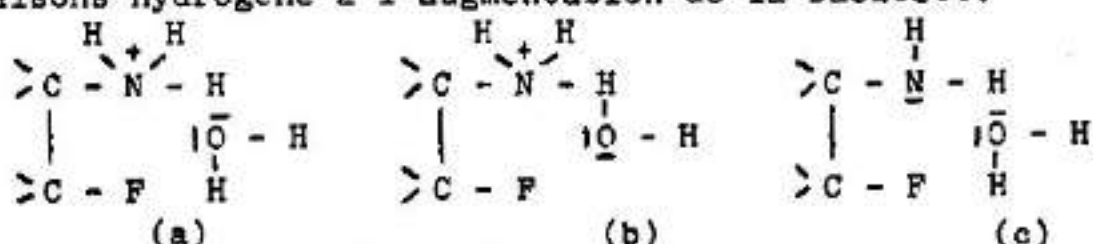
D'après le tableau I, nous constatons que le  $\Delta pK_{MCS}$  varie dans des proportions relativement importantes suivant la structure du composé étudié. Ainsi, suivant la nature de  $R_1$  et  $R_2$ , nous pouvons classer les différents composés étudiés en trois séries comme le montre le tableau II.

a) En comparant les valeurs du  $pK_{MCS}$  des couples de la 1<sup>ère</sup> série ( $R_1 = \text{alkyle}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ) on note une différence  $\Delta pK_{MCS}$  de l'ordre de 1,4<sup>2</sup> unité. Dans la mesure où les groupements alkyles possèdent des effets inducteurs pratiquement équivalents, le  $\Delta pK$  est donc dû à la présence du fluor dont l'effet inductif attracteur est un facteur de diminution de la basicité.

A cet effet, s'ajoute l'existence probable de liaisons hydrogène intermoléculaires et intramoléculaires entre le fluor et l'un des hydrogènes de la fonction amine ; ces liaisons hydrogène constituent au contraire, un facteur d'augmentation de la basicité (2).

La contribution des liaisons hydrogène à la variation des  $pK$  a pu être évaluée, pour des structures rigides, par une équipe autour de SICHER. Elle a constaté en travaillant sur les dérivés cyclohexaniques comportant un groupement tertibutyle, que ces associations constituent un facteur de diminution de l'acidité dans le cas des hydroxy-2

acides et un facteur d'augmentation de la basicité dans le cas des hydroxy-2 amines. Un schéma d'établissement de liaisons hydrogène intermoléculaires a été proposé pour les amino-alcools par cette équipe. Dans le cas des amines  $\alpha$ -fluorées et par analogie avec les amino-alcools, on peut envisager les trois formes (a) de loin la plus importante et (b) et (c) qu'on peut négliger en première approximation, ce qui expliquerait la contribution des liaisons hydrogène à l'augmentation de la basicité.



b) Lorsque  $R_1$  et  $R_2$  représentent des groupements alkyles, l'écart entre les  $pK$  des amines fluorées et leurs homologues non fluorées est plus faible (de l'ordre de 1). La diminution de basicité par l'introduction du fluor est moins importante pour ce type de composés malgré l'existence des effets considérés pour la première série.

c) Dans le cas des dérivés arylaliphatiques ( $R_1 = \emptyset$  et  $R_2 = \text{H}$ ), l'introduction d'un atome de fluor sur le  $1^{\text{er}}$  carbone benzylque ne donne pas une diminution aussi importante que pour la première série (1,15 au lieu de 1,4). L'existence d'une interaction entre le noyau benzénique et le fluor (3) atténue probablement l'effet de ce dernier sur la fonction amine.

### 1-3. Influence de la substitution sur l'azote

Pour mettre en évidence l'influence de l'encombrement stérique, nous avons substitué progressivement les atomes d'hydrogène fixés sur l'azote par des groupements alkyles.

Dans le tableau III sont rassemblées les valeurs des  $pK_{\text{MCS}}$  de six amines fluorées différemment substituées sur l'azote.

a) Il résulte du tableau III, que la substitution d'un hydrogène de l'amine primaire par un groupement alkyle "inductif donneur" (cas des composés IX, X, XIII et XV), augmente la basicité de l'amine secondaire conformément aux résultats déjà connus pour les amines simples. Cependant, il est à remarquer que le groupement isopropyl a un effet donneur plus marqué que celui du méthyl

( $pK_{XIII} > pK_X$ ), alors que le groupement tertio-butyl, qui devrait avoir un effet donneur encore plus important que ceux des groupements isopropyl et méthyl, conduit à un  $pK$  de 7,82 pour le composé XV inférieur à celui du composé XIII (N-isopropylé : 8,37) et même à celui du composé X (N-méthylé : 8,05) ; ce résultat peut s'expliquer par l'encombrement stérique du groupement tertio-butyle.

b) La substitution du deuxième atome d'hydrogène permettant l'obtention d'une amine tertiaire (composés XI et XIV) entraîne la diminution de la basicité comme dans le cas des amines simples en solution aqueuse. Cette diminution est due à la non accessibilité du doublet de l'azote par les protons.

## 2°) $pK_{MCS}$ et stéréoisomérisie

L'étude des  $pK_{MCS}$  d'un seul couple de stéréoisomères ( $CH_3 - CHF - CHNH_2 - CH_3$  thréo et érythro) ne suffit pas pour tirer des conclusions générales. Nous nous contenterons donc, en attendant d'élargir cette étude à une série variée de couples de stéréoisomères, de présenter les résultats en essayant de les commenter.

Il ressort du tableau I que l'amine  $CH_3 - CHF - CHNH_2 - CH_3$  thréo ( $pK_{MCS} = 8,45$ ) est moins basique que l'isomère érythro ( $pK_{MCS} = 8,67$ ). Ce résultat est semblable à ceux trouvés pour différents couples érythro-thréo d' $\alpha$ -aminoalcools (4) et de  $\beta$ -aminoalcools (5).

Si nous nous limitons aux conformations privilégiées de ce couple, nous obtenons des représentations de NEWMANN de la figure I. La différence de basicité est due non seulement à la différence de structure entre les conformères du thréo et de l'érythro, mais probablement aussi au fait que les pourcentages des différents conformères du thréo ne sont pas les mêmes que ceux de l'érythro. Il est très vraisemblable, compte tenu de l'encombrement stérique, de la possibilité d'établissement d'une liaison hydrogène et du phénomène de solvataion, que la conformation trans (angle dièdre  $H-C - C-H = 180^\circ$ ) (a) du thréo soit plus stable que les gauches (b) et (c). Par contre pour l'érythro, si la forme trans (a') est la moins encombrée stériquement, elle ne permet pas néanmoins l'établissement d'une liaison hydrogène entre le fluor et les hydrogènes de



la fonction amine ; dans ce cas, s'il y a différence de stabilité entre la forme trans (a') et les deux formes gauches (b') et (c'), cette différence n'est pas aussi nette que dans le cas du thréo.

L'étude R.M.N. (6) des constantes de couplage vicinales  $^3J_{HH}$  des chlorhydrates ( $CH_3-CHF-CHNH_3-CH_3, Cl^-$ ) érythro et thréo donne les pourcentages suivants des formes trans :

$$P_T (\text{thréo}) = 66 \% \quad \text{et} \quad P_T (\text{érythro}) = 5 \%$$

Ceci montre que dans le cas des chlorhydrates, la liaison hydrogène intramoléculaire devient suffisamment importante pour faire basculer l'équilibre conformationnel vers la forme trans pour le thréo et les formes gauches (stériquement moins stables) pour le dérivé érythro.

### 3°) Influence de la composition du solvant

La variation du  $pK_{MCS}$  en fonction du pourcentage en méthyl cellosolve dans le solvant mixte hydro-organique utilisé, a été étudiée pour deux séries d'amines  $\alpha$ -fluorées.

Nous nous sommes limités à 80 % en poids en M.C.S. pour les deux raisons suivantes :

- Avoir une constante diélectrique élevée pour laquelle on peut admettre qu'il n'y a pas de formation de paire d'ions.

- Avoir une valeur assez précise du  $pK$  compte tenu de la précision avec laquelle on détermine le point d'équivalence.

L'examen des résultats du tableau IV et des courbes de la figure 2 conduit aux observations générales suivantes :

- a) On constate que la valeur du  $pK_{MCS}$  diminue avec l'augmentation du pourcentage du constituant organique du solvant, ou encore, que les amines  $\alpha$ -fluorées étudiées sont plus basiques dans l'eau que dans un solvant mixte (hydro-organique).

b) Pour la classe d'amines primaires (composés I, II, III, IV, V, IX et XVI de la figure 2), cette diminution est plus importante quand le groupement alkyle fluoré est attaché à l'azote par l'intermédiaire d'un carbone primaire (I, II, III, IV et IX), que lorsqu'il est attaché par l'intermédiaire d'un carbone secondaire (XVI). C'est pourquoi on observe, quand le milieu s'enrichit en solvant organique, une inversion de basicité du composé XVI d'une part et des composés II, III et IV d'autre part.

c) Notons enfin que les courbes  $pK_{MCS} = f(\% \text{ en M.C.S.})$  ou  $pK_{MCS} = f(1/\epsilon)$ ,  $\epsilon$  étant la constante diélectrique du milieu, sont parfaitement exploitables pour extrapoler à une teneur nulle en constituant organique du solvant, afin de déterminer la valeur du  $pK$  de l'amine  $\alpha$ -fluorée dans l'eau.

## II- PARTIE EXPERIMENTALE

### A. Préparation des produits

Les points de fusion indiqués sont déterminés à l'aide d'un appareil Thomas. Les spectres R.M.N. du proton ont été enregistrés sur un appareil JEOL C - HL 60 (en solution dans le tétrachlorure de carbone avec le T.M.S. comme référence interne) et les spectres I.R. sur un spectrophotomètre PERKIN ELMER 257 en utilisant le tétrachlorure de carbone comme solvant. Les fluoro-2 amines II, III, IV, V, VI, IX, X, XI et XII du tableau I sont déjà connues (6). Toutes les analyses sont "conformes".

#### Fluoro-1 propylamine-2 VII

A partir de 1,9g (2/100 de mole) de chloro-2 fluoro-2 propane on obtient 0,72g (Rdt = 32 %) de fluoro-2 amine VII.  $F = 173 - 174^{\circ}C$ .

#### Fluoro-2 butylamine-2 VIII

A partir de 2,2g (2/100 de mole) de chloro-2 fluoro-2 butane on obtient 1,32g (Rdt = 52 %) d'amine  $\alpha$ -fluorée VIII  $F = 194 - 195^{\circ}C$ .

#### N-isopropyl phényl-2 fluoro-2 éthylamine XIII

A partir de 4,7g (3/100 de mole) de phényl-2 fluoro-2 chloroéthane sur un excès d'isopropylamine on

obtient 2,2g (Rdt = 34 %) de chlorhydrate d'amine XIII.  
F = 182 - 183°C.

N, N-diisopropylphényl-2 fluoro-2 éthylamine XIV

A partir de 3,2g (2/100 de mole) de phényl-2 fluoro-2 chloroéthane et un excès de diisopropylamine on obtient 1,6g (Rdt = 32 %) de fluoro-2 amine XIV F = 207-208°C.

N-tertiobutyl phényl-2 fluoro-2 éthylamine XV

A partir de 3,2g (2/100 de mole) de phényl-2 fluoro-2 chloroéthane et un excès de tertibutylamine on obtient 1,7g (Rdt = 37 %) de chlorhydrate d'amine XV.  
F = 185 - 186°C.

#### B. Détermination des pK

Nous avons utilisé pour nos mesures un ensemble de titration automatique " Radiometer " comportant :

- Un pH-mètre type TTT 2 équipé d'un système d'électrodes verre-calomel ;
- une autoburette AB<sub>12</sub> destinée à la microtitration ainsi que des cellules de dosage thermorégulées.
- Un enregistreur potentiométrique type SBR 3 adaptable au pH-mètre utilisé.

Avant chaque mesure, l'appareillage a été contrôlé en déterminant le pK<sub>MCS</sub> de l'atropine utilisée comme substance témoin. La titration a été effectuée dans les conditions définies par SIMON et Coll. (9) à force ionique égale à 0,101. L'hydroxyde de tétraméthylammonium 0,1 N est utilisé pour le dosage des chlorhydrates d'amines α-fluorées et l'acide chlorhydrique 0,1 N pour celui des amines libres.

Les pK<sub>MCS</sub> apparents correspondants à cette force ionique ont été déterminés graphiquement à partir des courbes de titration (au moins une quinzaine pour chaque composé) et les valeurs obtenues ne sont affectées d'aucune correction d'activité. En employant la méthode statistique décrite par LACROIX (10) il est possible d'obtenir la valeur du pK<sub>MCS</sub> apparent avec une précision de ± 0,01.

TABLEAU - I -

$pK_{MCS}$  apparents d'une série d'amines  $\alpha$ -fluorées  
mesurés dans le mélange M.C.S.-eau (80% - 20% en poids) à  $25,8^{\circ}C \pm 0,1^{\circ}C$

N°	AMINE $\alpha$ -FLUORÉE $R_1 - CHF - \underset{R_2}{\underset{ }{CH}} - N (R_3 R_4)$		$\Delta pK_{MCS} =$ $pK_{MCS}^{\circ} - pK_{MCS}$
I	$CH_2F - CH_2 - NH_2$	8,42	1,42
II	$CH_3CHF - CH_2 - NH_2$	8,13	1,24
III	$CH_3 - CH_2 - CHF - CH_2 - NH_2$	8,09	1,46
IV	$CH_3 - (CH_2)_3 - CHF - CH_2 - NH_2$	8,07	1,49
V	$CH_3 - CHF - CH (CH_3) - NH_2$ "T"	8,45	1,17
VI	$CH_3 - CHF - CH (CH_3) - NH_2$ "E"	8,67	0,95
VII	$CH_2F - CH (CH_3) NH_2$	8,51	1,01
VIII	$CH_2F - CH (C_2H_5) NH_2$	8,56	1,07
IX	$C_6H_5 - CHF - CH_2 - NH_2$	7,63	1,17
X	$C_6H_5 - CHF - CH_2 - NHCH_3$	8,05	1,12
XI	$C_6H_5 - CHF - CH_2 - N (CH_3)_2$	6,80	1,13
XII	$C_6H_5 - CHF - CH (CH_3) - NHCH_3$	8,21	1,16



TABLEAU - II -

Différence entre les  $pK_{MCS}$  des amines  $\alpha$ -fluorées  
 du type  $R_1 - \underset{\substack{| \\ R_2}}{CHF-CH-N(R_3, R_4)}$  et leurs homologues  
 non fluorées en fonction des radicaux  $R_1$  et  $R_2$

	$R_1$	$R_2$	$\Delta pK$	COMPOSE DU TABLEAU I
1ère série	H ou alkyle	H	$\approx 1,4$	I-I'; II-II'; III-III'; IV-IV'
2ème série	H ou alkyle	alkyle	$\approx 1$	V-V'; VI-VI'; VII-VII'; VIII-VIII'
3ème série	Phényle	H	$\approx 1,15$	IX-IX'; X-X'; XI-XI'

TABLEAU - III -

$pK_{MCS}$  apparents (M.C.S.-eau à 80 % - 20 % en poids)

à  $25^{\circ}C \pm 0,1^{\circ}C$  d'une série d'amines  $\alpha$ -fluorées du

type  $C_6H_5CHF - CH_2 - N(R_3R_4)$

AMINE $\alpha$ -FLUOREE		$pK_{MCS}$
$C_6H_5 - CHF - CH_2 - NH_2$	(IX)	7,63
$C_6H_5 - CHF - CH_2 - N \begin{matrix} H \\ \diagdown \\ CH_3 \end{matrix}$	(X)	8,05
$C_6H_5 - CHF - CH_2 - N \begin{matrix} CH_3 \\ \diagdown \\ CH_3 \end{matrix}$	(XI)	6,80
$C_6H_5 - CHF - CH_2 - N \begin{matrix} H \\ \diagdown \\ iPr \end{matrix}$	(XIII)	8,37
$C_6H_5 - CHF - CH_2 - N \begin{matrix} iPr \\ \diagdown \\ iPr \end{matrix}$	(XIV)	7,52
$C_6H_5 - CHF - CH_2 - N \begin{matrix} H \\ \diagdown \\ tBu \end{matrix}$	(XV)	7,82

TABLEAU - IV -

$pK_{MCS}$  apparent (à 25°, ± 0,1°C) d'une série d'amines  $\alpha$ -fluorées en fonction du % en M.C.S. dans le mélange mixte M.C.S.-eau

AMINE $\alpha$ -FLUOREE	$pK_{MCS}$									
	% en poids en méthylcellosolve									
	10	20	30	40	50	60	70	80	0	
									a	b
H-CHF-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	9,01	8,95	8,89	8,82	8,74	8,64	8,54	8,42	9,08	9,10
CH <sub>3</sub> -CHF-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	8,89	8,81	8,73	8,63	8,52	8,41	8,28	8,13	8,96	8,98
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CHF-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	8,74	8,67	8,61	8,52	8,46	8,35	8,23	8,09	8,80	8,82
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CHF-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	8,71	8,63	8,55	8,46	8,37	8,28	8,19	8,07	8,87	8,84
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CHF-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	8,13	8,09	8,05	7,99	7,94	7,83	7,76	7,63	8,18	8,19
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CHF-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	8,25	8,25	8,23	8,21	8,19	8,15	8,11	8,05	8,26	8,25
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CHF-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	7,71	7,63	7,55	7,46	7,35	7,23	7,06	6,80	7,79	7,82
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CHF-CHCH <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	8,59	8,56	8,51	8,46	8,41	8,36	8,29	8,21	8,64	8,66
Constantes diélectrique $\epsilon(7,8)$	73,68	68,90	63,93	58,49	52,81	45,46	40,10	32,25	78,54	
1/ $\epsilon$	0,0135	0,0145	0,0156	0,017	0,0189	0,022	0,025	0,031	0,0127	

a) Par extrapolation à partir de la courbe  $pK_{MCS} = f(\% \text{ MCS})$

b) Par extrapolation à partir de la courbe  $pK_{MCS} = f(1/\epsilon)$

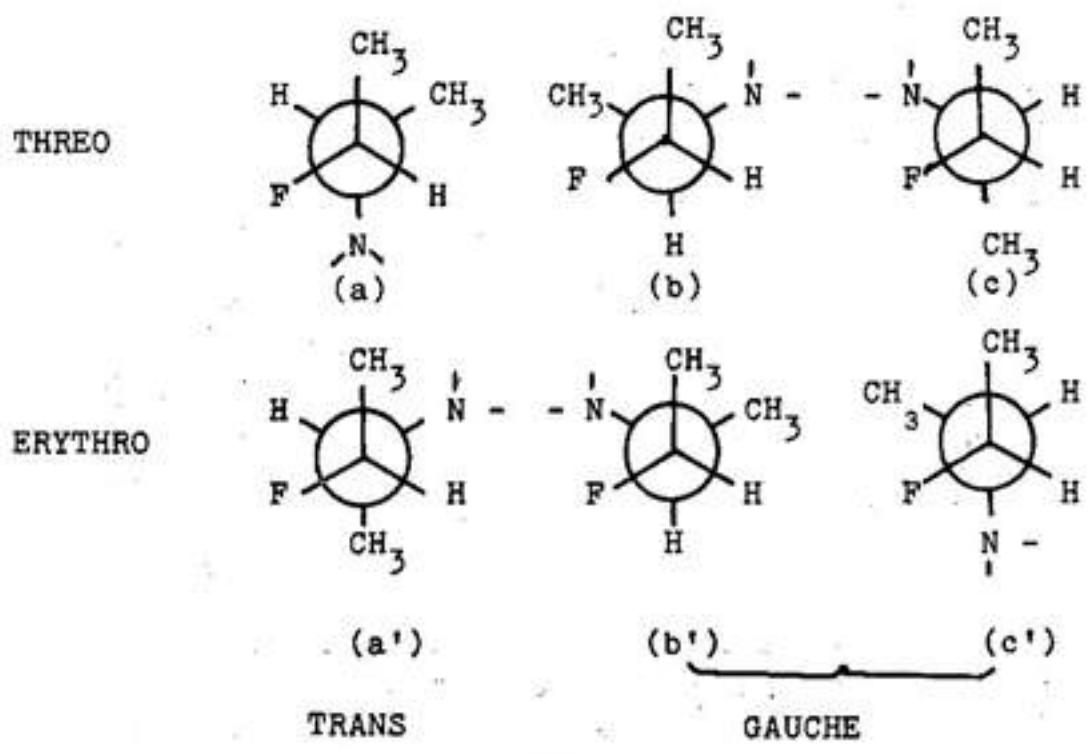


Figure - 1 -

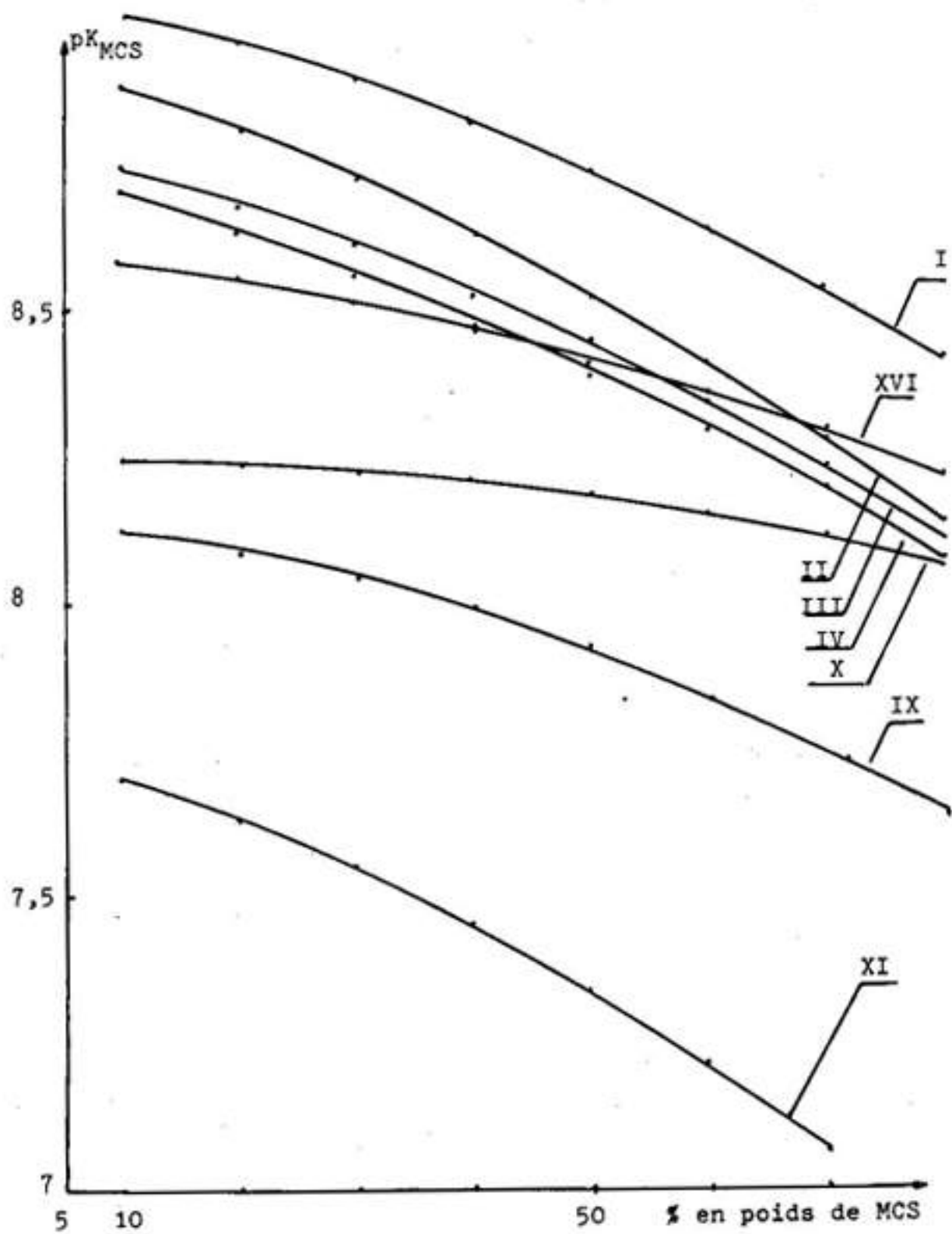


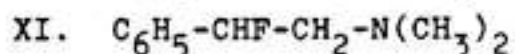
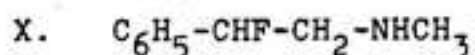
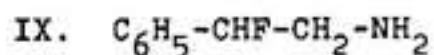
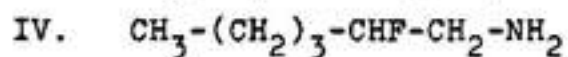
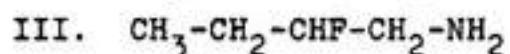
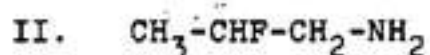
Figure - 2 -



LEGENDE DES FIGURES

FIGURE 1 Conformations privilégiées du couple  $\text{CH}_3 - \text{CHF} - \text{CHNH}_2 - \text{CH}_3$  thréo et érythro schématisées selon les représentations de Newmann.

FIGURE 2 Variation des  $\text{pK}_{\text{MCS}}$  d'amines  $\alpha$ -fluorées en fonction de la teneur du milieu en M.C.S. à  $t = 25^\circ,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$



BIBLIOGRAPHIE

- 1 . D. D. PERRIN et J. CLARK, Quaterly Rev., 1964, 18, 295.
- 2 . J. SICHER, M. TICHY, F. SIPOS, M. SVOBODA et J. JONAS. Coll. Czech. Chem. Comm. 1964, 29, 1661.
- 3 . D. HOLTZ, Chem. Rev. 1971, 71, 139.
- 4 . V. PRELOG, O. HAFLIGER, Helv., 1950, 33, 2021.
- 5 . J. SICHER, M. PANKOVA, J. JONAS et M. SVOBODA Coll. Czech. Chem. Comm. 1959, 24, 2727.
- 6 . A. BAKLOUTI, Thèse és-Sciences Physiques, Orsay, 1969.
- 7 . R. REYNAUD, Bull. Soc. Chim., 1963, 4597.
- 8 . W. SIMON, D. MEUCHE et E. HEILBRONNER, Helv., 1956, 39, 290.
- 9 . W. SIMON, G. H. LISSY, A. MORIKOPFER et E. HEILBRONNER : Scheinbare Dissoziation Konstanten, Juris Verlag Zürich, 1959.
10. Y. LACROIX, Bull. Soc. Chim., 1963, 892.