

Détermination de constantes d'acidité d'amidines $N-N'$ -substituées. Relations entre les pK_A et les vibrations IR — I. Acétamidines et métacrylamidines

M. HANOCQ*, M. VAN DAMME et R. FUKS

Institut de Pharmacie, Université Libre de Bruxelles, Campus Plaine CP 205/1, Boulevard du Triomphe, 1050 Bruxelles, Belgique

Abstract: Changes in the ultraviolet absorption spectra with pH in aqueous solution were used to determine the pK_A values of amidines. A new mathematical procedure was used to study sparingly soluble compounds. In this technique, all the experimental data are used to solve for the absorbance of the insoluble basic species and for the pK_A value by a 'complex method' of optimization, which is more general than the classical least-squares method. A relationship between a double bond vibration frequency and the acidity constants of these compounds has been demonstrated.

Keywords: *Amidine derivatives; acidity constants; pK_A and infra-red spectroscopy relationships.*

Introduction

L'un d'entre nous a mis au point une méthode originale de synthèse d'amidines $N-N'$ -substituées à partir des nitriles via les sels de nitrilium correspondants [1–5]. Une série d'acétamidines et de métacrylamidines ont été ainsi synthétisées dans le but de rechercher une activité oncostatique éventuelle. Parmi les propriétés physico-chimiques des molécules organiques, le pK_A revêt une importance particulière, tant dans le domaine analytique que dans celui de leur synthèse.

Ce paramètre est en outre d'un intérêt évident pour interpréter le mécanisme de l'activité biologique. C'est pourquoi le présent travail est consacré à la détermination de la constante d'acidité de diverses amidines. Peu d'études ont, à notre connaissance, été consacrées à ce sujet. S. Patai, dans son excellent ouvrage consacré à la chimie des amidines et imidates [6] donne les valeurs de pK_A de certaines amidines; la majorité des résultats sont peu comparables, la plupart des déterminations ayant été effectuées dans des milieux hydro-alcooliques de teneur différente en éthanol et ce, en raison de l'insolubilité des amidines bases dans le milieu réactionnel. Nous nous sommes également heurtés à la même difficulté.

* To whom correspondence should be addressed.

La potentiométrie classique en milieu aqueux est difficilement applicable à la détermination des constantes d'acidité de composés peu solubles. En effet, dans ces conditions, la valeur du pH mesuré est instable et, dès lors, peu précise: elle dépend notamment de la position de l'électrode au calomel au sein du milieu ainsi que de l'homogénéité de la suspension [7]. Pour certains dérivés, nous avons cependant surmonté ce problème en utilisant la méthode de calcul de Hülsoff et Perrin [8]. L'insolubilité de la plupart des amidines bases est telle que la méthode spectrophotométrique classique s'est également révélée inapplicable. Il nous a été cependant possible de pallier cette difficulté en faisant usage d'une méthode originale mise au point antérieurement [9]. Celle-ci a déjà été appliquée avec succès aux molécules présentant plusieurs pK_A qui se chevauchent [10], pour corriger certains effets de changement de solvant [11, 12] ainsi qu'à un dérivé qui s'hydrolyse à partir d'une certaine valeur de pH [13].

Partie Experimentale

Appareillage

Spectrophotomètre Cary 219 avec cellules de quartz de 1 cm; spectrophotomètre IR Perkin-Elmer 125; pH-mètre Radiometer PHM 52, muni d'une échelle étendue (0.001 unité par division) et équipé d'un système d'électrodes verre-calomel. Cellules de dosage potentiométrique thermostatées, fermées par un bouchon percé de quatre orifices permettant l'introduction au sein des solutions à étudier des électrodes indicatrice et de référence, de la pointe de la burette à piston Méthrom type E 274 et d'un courant d'azote; ce dernier est purifié par passage préalable dans une solution d'hydroxyde de baryum et de calcium. Les différents calculs ont été, suivant les cas, effectués sur calculateur Tektronix 4051, sur ordinateur PDP 15 ou sur ordinateur CDC 6600.

Réactifs

Chlorure de potassium Merck P.A.; bromure de potassium Merck pour spectroscopie; acétonitrile Merck uvasol; solutions 0.1 N d'hydroxyde de sodium et d'acide chlorhydrique; solutions tampons préparées suivant Kolthoff [14].

- (a) pH 6–7.8: dihydrogénophosphate de sodium (NaH_2PO_4 , 2 H_2O) — monohydrogénophosphate de sodium (Na_2HPO_4 , 2 H_2O).
- (b) pH 7.6–9.3: acide chlorhydrique 0.1 M — tétraborate de sodium cristallisé ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$) 0.05 M.
- (c) pH 9.2–11.0: $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ 0.02 M — carbonate de sodium 0.05 M.

Produits étudiés

Les sels des amidines, acétamidines et métacrylamidines, étudiés dans ce travail ont été purifiés par recristallisation dans un mélange éthanol-éther diéthylique déperoxydé. Leur pureté a été vérifiée par chromatographie liquid haute performance [15] ainsi que par l'analyse élémentaire carbone, hydrogène, azote. Les résultats de cette dernière ainsi que la structure et les points de fusion des dérivés sont consignés au tableau 1.

Modes opératoires

Potentiométrie. Cette technique exige une détermination préalable du pK_w apparent du milieu réactionnel: un volume connu d'une solution 0.1 N d'acide chlorhydrique est

titré à l'aide de la solution 0.1 N d'hydroxyde de sodium destinée à la détermination des constantes d'ionisation. Le pK_w ainsi obtenu tient compte des titres exacts des réactifs, de leur degré de carbonatation, ainsi que du dioxyde de carbone dissous dans l'eau.

Il est dès lors possible de corriger les valeurs de pH mesurées au cours du dosage potentiométrique [16, 17].

D'autre part, la prise d'essai, environ 50 mg du sel d'amidinium, introduite dans la cellule de titrage, est dissoute dans 50 ml d'eau tridistillée.

La solution est alors ajustée à une force ionique de 0.15 M avec du chlorure de potassium et le dosage est effectué sous courant d'azote à l'aide d'une solution 0.1 M d'hydroxyde de sodium. Le pH est relevé après addition de chaque réactif et après équilibre du système d'électrode.

Enfin la solubilité des amidines bases est déterminée à pH 12 par saturation d'une certaine quantité de solution à une force ionique de 0.15 M; après filtration classique et passage sur membrane millipore, le dosage est effectué par spectrophotométrie UV.

Spectrophotométrie. Une solution mère, de concentration approximativement 10^{-4} M, est d'abord préparée par dissolution d'une prise d'essai du sel d'amidinium dans l'eau tridistillée. On introduit 5 ml de cette solution dans un ballon jaugé de 50 ml. Après avoir ajouté une quantité de chlorure de potassium calculée à l'aide d'un algorithme antérieurement mis au point [18] de manière à obtenir des solutions dont la force ionique est de 0.15 M, on dilue jusqu'au trait de jauge, soit avec une solution d'acide chlorhydrique, soit avec une solution d'hydroxyde de sodium, soit encore avec l'une des solutions tampons. On mesure l'absorbance de chaque solution à une longueur d'onde précisée dans chaque cas par rapport à un réactif blanc.

Le pK_A de certaines acétamidines (dérivés 1-3) et d'une métacrylamidine (dérivé 6) est calculé classiquement à l'aide de la relation

$$pK_A^M = pH + \log \frac{A_M - A}{A - A_m}$$

où A_M et A_m représentent respectivement les absorbances des espèces protonées et non protonées et A , l'absorbance des mêmes espèces en équilibre, variable selon le pH.

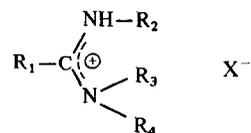
Les pK_A des autres amidines sont calculés selon une technique particulière décrite dans la suite de cette étude.

Résultats et Discussion

Etude spectrale en fonction du pH

Comme le laisse prévoir la structure des molécules étudiées, aucune modification spectrale n'est observée entre pH 2 et 6.5. Par contre, pour des pH plus élevés, il apparaît des variations spectrales accompagnées de l'apparition d'un ou deux points isobestiques. La présence de ces derniers laisse donc supposer l'existence d'espèces en équilibre, sensibles aux variations de pH. Les différences nettes entre l'absorbance de la molécule non ionisée et celle des espèces protonées nous a permis de déterminer les constantes d'acidité de la majorité des produits considérés. Les caractéristiques des spectres de solution aqueux des sels d'amidinium sont consignées au tableau 2 qui mentionne également la longueur d'onde à laquelle les mesures d'absorbance ont été effectuées.

Tableau 1
Structure et analyse élémentaire des sels d'amidinium étudiés



Dérivé No	X ⁻	Substituants R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	Cl ⁻	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		H
2	Cl ⁻	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃		H
3	Cl ⁻	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃		H
4	ClO ₄ ⁻	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₄	—
5	Cl ⁻		-C(CH ₃) ₃		H
6	Cl ⁻		-C(CH ₃) ₃		H
7	Cl ⁻		-C(CH ₃) ₃		H
8	ClO ₄ ⁻		-C(CH ₃) ₃	-CH-(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂
9	ClO ₄ ⁻		-C(CH ₃) ₃		H
10	Cl ⁻		-C(CH ₃) ₃		H
11	ClO ₄ ⁻		-C(CH ₃) ₃	-CH ₃	H

Tableau 1
(cont'd)

M _r	Analyse élémentaire Calculé			Trouvé			PF °C
	%C	%H	%N	%C	%H	%N	
281,62	46,91	5,37	9,95	46,9	5,35	9,9	142–143
261,19	55,18	6,95	10,72	55,1	7,0	10,8	138–140
298,82	60,29	7,76	9,38	60,1	7,7	9,4	163–165
283,76	42,33	7,81	14,81	42,3	7,85	14,75	195–197
287,23	58,54	7,02	9,75	58,44	7,09	9,7	153–154
252,79	66,52	8,37	11,08	66,4	8,25	11,0	132–134
287,23	58,54	7,02	9,75	58,5	7,1	9,8	111–112
324,85	51,76	8,99	8,62	51,8	9,05	8,6	243–245
388,85	52,51	6,48	7,20	52,4	6,5	7,2	144–145
287,23	58,54	7,02	9,75	58,5	7,0	9,75	118–120
254,72	42,44	7,52	10,99	42,3	7,45	11,05	221–222

Tableau 2
Caractéristiques spectrales UV des solutions aqueuses des sels d'amidinium étudiés

Dérivé No.	Point isosbestique λ (nm)	Maximum d'absorbance		λ mesures (nm)
		λ (nm)	ϵ	
1	239	249	12.200	260
2	235	223	14.850	260
3	223–261	241	15.166	290
4	247	225	8.200	230
5	228	235	9.845	280
6	228	233	9.460	290
7	212–229	211	20.605	250
8	<210	227	10.090	—
9	223–275	259	15.600	260
10	262	240	10.100	224
11	225	245	9.800	240

Détermination des pK_A par spectrophotométrie

La détermination des pK_A des dérivés 1, 2, 3 et 6 n'a posé aucun problème; les calculs ont été effectués classiquement à l'aide de la relation rappelée dans le mode opératoire. Il n'en pas été de même pour les autres amidines. En effet, en raison de leur insolubilité importante en milieu alcalin, il n'a pas été possible de mesurer les absorbances des espèces basiques, condition cependant nécessaire à la détermination de la constante d'acidité. Afin de pallier cette difficulté, nous avons fait usage d'une méthode originale basée sur la résolution d'un système d'équations à deux inconnues (A_m , pK_A). Pour ce faire, l'expression classique

$$pK_A^M = pH + \log \frac{A_M - A}{A - A_m} \quad [19]$$

a été mise sous la forme

$$A = \frac{A_M + A_m 10^{pK_A^M - pH}}{1 + 10^{pK_A^M - pH}}$$

où A_M et A_m représentent respectivement les absorbances des espèces protonées et basiques; A est l'absorbance du mélange des espèces dont la composition est variable selon l'acidité du milieu réactionnel. En appliquant la relation précédente aux différentes valeurs d'acidité permettant les mesures d'absorbance on obtient un système d'équations à deux inconnues.

La résolution originale de ce dernier a été effectuée en faisant usage d'une fonction de coût non linéaire, issue du principe du maximum de vraisemblance, minimisée par la méthode de complexe [9].* Cette nouvelle méthode numérique nous a ainsi permis de calculer aisément la valeur exacte de la constante d'acidité. Les résultats obtenus

* Un programme de calcul rédigé en langage Fortran est tenu à disposition du lecteur.

(pK_A^M : pK_A mixte) figurent au tableau 3 qui rassemble également les valeurs thermodynamiques correspondantes. A titre d'exemple, l'ensemble des données expérimentales et les résultats calculés correspondant au dérivé 7 figurent en annexe. On y constate que le programme opérationnel utilisé permet également d'obtenir des informations quant aux corrections à apporter aux mesures afin d'en avoir les valeurs corrigées les plus vraisemblables.

Tableau 3
Constantes d'acidité des acétamidines et métacrylamidines étudiées

Dérivé No.	pK_A expérimental			pK_A calculé (IR)		
	pK_A^M	pK_A^{T*}	s	pK_A^T	$\nu C = N$ (cm^{-1})	$\sigma\text{\S}$
1	8.22	8.12	0.01	8.08†	1.654	
2	9.89	9.79	0.01	9.83†	1.642	
3	9.03	8.93	0.03	8.96†	1.648	
4	11.41	11.31	0.03	11.28†	1.632	
5	8.16	8.06	0.02	8.1‡	1.598	0.373
6	9.64	9.54	0.02	9.6‡	1.592	0
7	8.41	8.31	0.01	8.5‡	1.596	
8	—	—	—	9.8‡	1.591	
9	7.82	7.72	0.04	7.3‡	1.601	0.450
10	8.86	8.76	0.05	9.1‡	1.594	0.227
11	12.11	12.01	0.05	11.8‡	1.583	

$$* pK_A^T = pK_A^M - \frac{0.5115\sqrt{\mu}}{1 + 2.63\sqrt{\mu}} [21].$$

† Calculé à l'aide de la relation (1).

‡ Calculé à l'aide de la relation (2).

§ Constante de substitution de Hammett [25].

Détermination potentiométrique

Rappelons qu'en raison de l'insolubilité des amidines bases dans l'eau, la potentiométrie classique est inapplicable. C'est pourquoi nous avons fait usage de la méthode Hulsoff et Perrin [8]. En tenant compte de la constance de la concentration en base soluble dès que le précipité apparaît, la constante d'acidité stoechiométrique K_A est représentée par l'équation:

$$K_A^C = \frac{[H^+][B]_{\text{sol}}}{C_{\text{BH}^+}^0 - Z}$$

dans laquelle $[B]_{\text{sol}}$ est la solubilité de la base dans le milieu réactionnel; $C_{\text{BH}^+}^0$ est la concentration stoechiométrique initiale du sel d'amidinium; Z est la variable définie par Benet et Goyan [20]:

$$Z : C_b - C_a + [H^+] - [OH^-]$$

où C_b et C_a , $[H^+]$ et $[OH^-]$ représentent respectivement les concentrations stoechiométriques de la base et de l'acide conjugué et les concentrations molaires en ions oxonium et hydroxyde. Cette équation est susceptible d'être utilisée pour déterminer la constante d'acidité K_A^C des amidines étudiées.

Toutefois, pour éviter les effets de dilution, il est préférable de remplacer $[H^+]$, C^o et Z respectivement par $[H^+]$ ($v_o + v_b$), p/PM et $Z(v_o + v_b)$.

Dans ces expressions, v_o est le volume initial, v_b est le volume de réactif titrant ajouté et p/PM est le rapport de la prise d'essai p (en mg) et du poids moléculaire PM , exprimé en grammes. L'avant dernière relation devient alors:

$$[H^+] (v_o + v_b) = \frac{K_A^C \cdot p}{[B]_{sol} PM} - \frac{K_A^C}{[B]_{sol}} \cdot Z (v_o + v_b).$$

Le principe de la méthode consiste donc à déterminer d'abord la solubilité de la base par une méthode spectrophotométrique; la valeur de la constante d'acidité sera alors calculée au moyen des coefficients de la régression de $[H^+]$ ($v_o + v_b$) sur $Z (v_o + v_b)$ suivant la dernière équation.*

L'application de cette technique au calcul de la constante d'acidité de certaines amidines (constante d'acidité de concentration: pK_A^C [19] fournit les résultats figurant au tableau 4. Ces derniers, moins précis que ceux obtenus par spectrophotométrie UV, démontrent le manque de sensibilité de la méthode de Hulsoff et Perrin. Ces résultats confirment d'ailleurs nos précédentes constatations [17].

Tableau 4
Détermination potentiométrique du pK_A^C en présence de base précipitée

Dérivé No.	[B] sol M	Paramètres statistiques de la régression			pK_A^C		
		n	r (‡)	F (§)	pK_A^C	s	pK_A^{T*}
5	7.432×10^{-6}	16	0.9996	18.752	8.18	0.09	8.17
6	1.356×10^{-5}	14	0.9244	2.546	9.5	0.2	9.47
7	1.510×10^{-5}	17	0.9992	9.203	8.39	0.09	8.38

* $pK_A^C + pK_A^M - \frac{0.509\sqrt{\mu}}{1 + 2.96\sqrt{\mu}}$ [21].

† Nombre d'essai.

‡ Coefficient de corrélation.

§ Test F .

Etude spectrale infrarouge

L'étude spectrale IR des dérivés sous forme de sels et sous forme basique a été réalisée respectivement sur deux milieux dispersants, le premier en solution des ions amidinium dans l'acétonitrile (40–50 mg/10 ml), le second en dispersion de la base dans le bromure de potassium (1–2% m/m). Les résultats expérimentaux sont rassemblés au tableau 5.

Les vibrations de valence $C = N$ de différents types d'amidine sont généralement comprises entre 1660 et 1580 cm^{-1} [6], elles sont sensibles aux associations moléculaires, en particulier chez les amidines N, N' -disubstituées. Il est donc nécessaire de comparer les résultats expérimentaux avec prudence et dans des conditions strictement identiques.

La même région spectrale révèle la présence de plusieurs bandes (environ 1645, 1615 et 1595 cm^{-1}) bien que dans certains, cas les spectres ne présentent qu'une seule bande asymétrique. Afin d'interpréter la présence de ces vibrations, plusieurs hypothèses ont

Tableau 5
Fréquences d'absorption en infrarouge (moyenne de trois enregistrements)

Dérivé No.	Sels d'amidinium*			Bases librest†			νNH (cm ⁻¹)
	νC = N (cm ⁻¹)			νC = N (cm ⁻¹)			
1	1654i	1584i	1562f	1618i	1585i	—	3240i
2	1642i	1586i	—	1619i	—	—	3387i
3	1648i	1605i	1598i	1640i	1597i	—	3382i
4	1632i	—	—	1621i	—	—	—
5	1643f	1620i	1598i	1648i	1614i	1586i	3418i
6	1642f	1614i	1592i	1642i	1612i	1593i	3405i
7	1640f	1619i	1596f	1643i	1616i	1585i	3401i
8	—	—	1591i	1638f	1603i	—	—
9	1642f	1622m	1601i	1633i	1585i	—	3380i
10	1643f	1617f	1594f	1640i	1619i	1597i	3402i
11	1644i	—	1583m	1655i	1630i	—	3440i

* En solution dans l'acétonitrile.

† Dispersion dans KBr.

i: bande intense.

m: bande d'intensité moyenne.

f: bande faible.

été émises. La première, faisant appel à l'isométrie *cis-trans* par rapport à la double liaison C = N a été écartée [6]. La deuxième suppose l'existence de rotamères par rapport au lien C-N bien que ce dernier ait un caractère partiel de double liaison [22]. Quant à Prevorsek [23-24], il propose de rechercher l'explication dans l'équilibre tautomère suivant



Actuellement rien ne permet d'infirmer ou de confirmer l'une des deux dernières hypothèses. Il est évident que l'étude IR des isoméries des dérivés amidinium est rendue encore plus difficile, la délocalisation électronique étant totale: la barrière de rotation autour du lien C - N est augmentée alors que l'énergie d'activation de l'isomérie *cis-trans* est diminuée, si bien que les deux mécanismes d'isomérisation ne sont certainement plus distinguables. Quoiqu'il en soit, nous avons tenté d'établir les corrélations possibles entre les pK_A et les différentes bandes de vibration.

C'est ainsi qu'à partir des données rassemblées au tableau 3 relatives à certaines fréquences de vibration des sels d'amidinium nous avons établi les équations linéaires suivantes:

$$(1) \text{pK}_A^T = -0.1454 \nu_{\text{C}=\text{N}} + 248.5 \text{ (acétamidines)}$$

$$(n = 4; r = 0.99924; F = 2634; S_{\text{pK}_A} = 0.05)$$

$$(2) \text{pK}_A^T = -0.2489 \nu C = N + 405.8 \text{ (métacrylamidines)}$$

$$(n = 6; r = 0.97088; F = 133; S_{\text{pK}_A} = 0.2).$$

Comme le montre le tableau 3, il a été respectivement fait usage pour l'établissement des relations (1) et (2) des fréquences de vibration les plus élevées (acétamidines) et les plus basses (métacrylamidines).

La dernière relation nous a permis de calculer le pK_A d'un dérivé (8) dont l'insolubilité de la base dans le milieu réactionnel a rendu toute détermination expérimentale impossible, quelle que soit la méthode utilisée. L'intérêt de l'établissement de telles relations apparaît donc pleinement. Le tableau 3 mentionne également la valeur recalculée des constantes d'acidité des autres dérivés.

Signalons enfin qu'aucune des fréquences de vibration des amidines bases relevées en dispersion dans le bromure de potassium (tableau 5) ne nous a permis d'établir de relation linéaire vraisemblablement en raison d'une imprécision plus grande dans le relevé des fréquences (bandes plus larges) et du milieu dispersant plus associant.

Nous avons également établi l'équation linéaire entre le pK_A de certaines métacrylamidines et les constantes de substitution de Hammett [25]:

$$(3) \text{pK}_A^T = -4.06 \sigma + 9.59$$

$$(n = 4; r = 0.99337; F = 300; S_{\text{pK}_A} = 0.08).$$

Elle montre indirectement que la précision des constantes d'acidité déterminées par la méthode spectrophotométrique est excellente.

Conclusions

La méthode spectrophotométrique originale de détermination de pK_A que nous proposons s'adapte parfaitement au cas des acétamidines et métacrylamidines. Au sein de ces deux séries, le relevé de certaines fréquences de vibration infrarouge de liaisons influencées directement par l'ionisation permet un calcul aisé et rapide de la constante d'acidité à partir de relations linéaires $\nu\text{IR}-\text{pK}_A^T$.

Remerciements: Nous remercions vivement Mademoiselle Gisèle Lefebvre pour sa collaboration technique efficace. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude au Ministère du Budget et au Ministère de l'Emploi et du Travail pour l'aide qu'ils nous ont apportée (contrat CST 7362).

Bibliographie

- [1] R. Fuks, *Tetrahedron* **29**, 2147-2151 (1973).
- [2] R. Fuks, *Eur. Polym. J.* **9**, 835-845 (1973).
- [3] M. Strebelle et R. Fuks, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **87**, 717-720 (1978).
- [4] M. Van Den Bril et R. Fuks, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **89**, 433-439 (1980).
- [5] R. Fuks, B. Caillaux, M. Van Den Bril et M. Hanocq, *Synth. Com.* **13**, 265-268 (1983).
- [6] S. Patai, (Ed.), *The Chemistry of Amidines and Imidates*. John Wiley, London (1975).
- [7] R. G. Bates, *Determination of pH. Theory and Practice*. John Wiley, London (1973).
- [8] A. Hulshoff et J. H. Perrin, *Pharm. Acta Helv.* **51**, 65-76 (1976).
- [9] R. Hanus, M. Hanocq, M. Van Damme et L. Molle, *Anal. Chim. Acta* **90**, 167-172 (1977).
- [10] M. Hanocq, M. Van Damme, R. Hanus et L. Molle, *Analisis* **5**, 380-384 (1977).
- [11] M. Hanocq, M. Van Damme et L. Molle, *Analisis* **10**, 140-144 (1982).

- [12] M. Hanocq, M. Van Damme et L. Molle, *Pharm. Acta Helv.* **57**, 37–42 (1982).
 [13] M. Hanocq, M. Van Damme et L. Molle, *J. Pharm. Belg.* **33**, 251–255 (1978).
 [14] I. M. Kolthoff, *Säure-Basen Indikatoren*. Springer, Berlin (1932).
 [15] M. Hanocq, R. Fuks et G. Lefebvre, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1**, 211–218 (1983).
 [16] M. Hanocq, *Labo-Pharma, Problèmes et Techniques*, No. 272, 29–37 (1978).
 [17] M. Van Damme, M. Hanocq et L. Molle, *Analisis* **7**, 499–504 (1979).
 [18] M. Van Damme, M. Hanocq et L. Mole, *J. Pharm. Belg.* **34**, 5–12 (1979).
 [19] A. Albert et E. P. Serjeant, *The Determination of Ionization Constants*. Chapman & Hall, London (1971).
 [20] L. Z. Benet et J. E. Goyan, *J. Pharm. Sci.* **56**, 665–671 (1967).
 [21] R. H. Levy et M. Rowland, *J. Pharm. Pharmacol.* **24**, 841–847 (1972).
 [22] D. N. Shigorin et Y. K. Syrkin, *Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R. Ser. Fiz.* **9**, 225–227 (1945) d'après *Chem. Abstr.* **40**, 1831 (1946).
 [23] D. C. Prevorsek, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 788–792 (1958).
 [24] D. C. Prevorsek, *J. Phys. Chem.* **66**, 769–775 (1962).
 [25] C. G. Swain et E. C. Lupton Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4328–4330 (1968).

[Received 22 May 1982]

Annexe

Données expérimentales et résultats calculés du derive 7

Nombre de mesures: 6

	A expérim.	A corrigée	pH expérim.	pH corrigé
1	0.400	0.400	8.396	8.396
2	0.417	0.419	8.260	8.261
3	0.460	0.456	8.019	8.018
4	0.502	0.503	7.694	7.695
5	0.537	0.539	7.346	7.347
6	0.564	0.564	6.926	6.926

Absorbance du sel d'amidinium (A_M): 0.582.

écart type sur A: 0.002.

écart type sur pH: 0.005.

Résultat et intervalle d'erreur à sigma près:

A_m : 0.310 0.314 0.318

pK_A : 8.422 8.411 8.400