

ÉTUDE THERMODYNAMIQUE DE LA PROTONATION DE DÉRIVÉS DIMÉTHYLÉS DE LA PIPÉRAZINE

G. BERTHON, O. ENEA ET K. HOUNGBOSSA

Laboratoire de Thermodynamique Chimique et Electrochimie de l'Université, 40, Avenue du Recteur Pineau, 86022 Poitiers (France)

(Reçu le 21 février 1974)

ABSTRACT

The thermodynamic functions ΔG_n° , ΔH_n° and ΔS_n° of the two steps of proton ionization of N,N'-dimethylpiperazine, 2,6-dimethylpiperazine, 2,5-dimethylpiperazine (*cis*) and 2,5-dimethylpiperazine (*trans*) are determined at 25°C in water and water-ethanol (52%, w/w) solvents, including 0.1 M KNO₃ as ionic strength.

Free energies are calculated from the ionisation constants obtained by pH-metric method; enthalpies are determined from calorimetric measurements.

The comparison of these functions and of the corresponding entropies is discussed in terms of the position of CH₃ groups in each molecule and takes account of previous results relative to piperazine and its monomethyl derivatives.

RÉSUMÉ

Les grandeurs thermodynamiques ΔG_n° , ΔH_n° et ΔS_n° des deux étapes de protonation des N,N'-diméthylpipérazine, 2,6-diméthylpipérazine, 2,5-diméthylpipérazine (*cis*) et 2,5-diméthylpipérazine (*trans*) ont été déterminées à 25°C en milieux aqueux et eau-éthanol à 52% en poids, de force ionique 0,1 M en KNO₃.

Les enthalpies libres ont été calculées à partir des constantes de protonation obtenues par voie pH-métrique; les enthalpies sont issues de mesures calorimétriques directes.

La comparaison de ces grandeurs et des entropies correspondantes est interprétée en termes de position des groupements CH₃ dans chaque molécule, en tenant compte des résultats antérieurs relatifs à la pipérazine et à ses dérivés monométhylés.

INTRODUCTION

Dans le cadre d'un programme général d'études concernant l'influence de la structure d'un certain nombre d'amines hexacycliques sur leurs propriétés coordinatives, nous avons récemment déterminé les grandeurs thermodynamiques de protonation et de complexation à l'argent de quelques dérivés monosubstitués de la pipérazine dans divers solvants¹⁻⁵.

En complément aux résultats déjà obtenus sur la protonation des composés de ce type¹⁻³, nous envisageons ici le calcul des enthalpies libres, enthalpies et entropies standards de formation des deux acides conjugués des dérivés N,N'-diméthylpipérazine*, 2,6-diméthylpipérazine*, 2,5-diméthylpipérazine (*cis*)* et 2,5-diméthylpipérazine (*trans*)* en milieux aqueux et eau-éthanol (à 52 % en poids), dans le but de tenter une généralisation des effets précédemment observés sur les dérivés monométhylés dans ces mêmes solvants.

La détermination des constantes de protonation est effectuée au moyen de la méthode pH-métrique, les enthalpies standards correspondantes provenant de mesures calorimétriques directes.

Les grandeurs thermodynamiques relatives à l'ensemble des dérivés méthylés étudiés sont finalement confrontées et interprétées sur la base de la position des groupements CH₃ dans le cycle de la molécule mère.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Appareillages et produits

Les mesures pH-métriques ont été effectuées au moyen d'un Research pH-meter, Beckman No. 101901, dont la précision absolue de lecture est de 0,001 unité pH, et utilisant des électrodes Beckman à calomel Type No. 4970 et de verre Type No. 39004. La température des cellules a été maintenue constante à 25 ± 0,05 °C par un thermostat à circulation W.T.W. « Thermoboy ».

Les mesures calorimétriques ont également été faites à la température rigoureusement constante de 25 °C, avec un calorimètre CRMT (Setaram) dont le principe de fonctionnement et les caractéristiques techniques ont déjà été décrits dans l'un de nos travaux antérieurs⁶.

Parmi les produits utilisés (l'ensemble étant de qualité pour analyse), toutes les pipérazines étaient de marque Aldrich, le nitrate de potassium de marque Merck et l'acide nitrique, en solutions prêtes à l'emploi, de marque Prolabo.

Les solutions d'amines ont été constamment maintenues sous atmosphère d'azote sec de manière à éviter leur carbonatation.

Les titres des solutions d'acide nitrique ont été vérifiés avant chaque utilisation par dosage avec Na₂B₄O₇ · 10H₂O.

Techniques

pH-métrie. Les solutions d'amines, de molarités généralement voisines de 0,2 mol · dm⁻³, ont été neutralisées à 25 °C par des solutions d'acide nitrique de normalités de l'ordre de 0,2 N, en présence de nitrate de potassium à la concentration de 0,1 mol · dm⁻³, identique à celle de nos travaux antérieurs sur ces types de composés¹⁻⁵.

*Dans le corps de la rédaction, nous utiliserons les abréviations : N,N' dmp = N,N'-diméthylpipérazine; 2,6 dmp = 2,6-diméthylpipérazine; 2,5 dmp(*cis*) = 2,5-diméthylpipérazine (*cis*); 2,5 dmp(*trans*) = 2,5-diméthylpipérazine (*trans* 75 %, *cis* 25 %).

Le pH a été mesuré à chaque addition d'acide et les courbes de neutralisation correspondantes tracées pour chaque amine, dans les deux solvants successivement envisagés : eau et mélange eau-éthanol à 52% en poids.

Pour le solvant aqueux, les mesures de pH se réfèrent à un tampon pH = 7 Beckman; pour le solvant aquo-alcoolique, nous avons utilisé un tampon approprié de Bates⁷ $pH_s = 5,40$.

Les volumes d'équivalence ont été obtenus par la méthode de Gran⁸, leur reproductibilité d'une expérience à l'autre étant nettement meilleure que 1%.

Les constantes de protonation, déduites des mesures de pH au voisinage des points de demi-neutralisation d'après la relation d'Henderson², bénéficient ainsi d'une précision absolue de l'ordre de $\pm 0,01$ sur leurs valeurs logarithmiques.

Calorimétrie. Afin d'exclure toute possibilité d'erreurs systématiques dans les mesures de chaleurs, les expériences ont été effectuées avec une cellule de mélange (Setaram à faibles concentrations) assurant, de plus, une température rigoureusement identique aux deux réactifs au moment de leur mise en contact.

Du point de vue pratique, l'amine était initialement disposée dans le corps de la cellule, l'acide nitrique, en volume plus restreint, étant installé dans la nacelle. Le pH de chaque solution d'amine a été mesuré avant et après la mise en contact avec l'acide, de manière d'une part à calculer l'avancement de la réaction de protonation, d'autre part à déduire de chaque mesure de chaleur la part attribuable à la formation de l'eau, en sus de celle revenant à la dilution de HNO_3 dans le milieu considéré.

Les concentrations globales d'amine et d'acide utilisées ont été choisies d'après la courbe de formation de chaque système, de façon que le pH et le nombre moyen de protonation

$$\bar{n} = \frac{\sum_1^N n \prod_1^n K_n [H]^n}{\sum_0^N \prod_1^n K_n [H]^n}$$

où

$$K_n = \frac{[AH_n^{+n}]}{[AH_{(n-1)}^{+(n-1)}] \cdot [H]}$$

aient des variations simultanées importantes au cours de chaque expérience.

Résultats

Les Tableaux 1 et 2 résument les données calorimétriques relatives aux systèmes étudiés, respectivement pour les solvants eau et eau-éthanol. Parmi les symboles utilisés, N représente le nombre de moles d'amine en solution, pH_i et pH_f le pH de la solution avant et après l'addition de l'acide nitrique, Q_c la chaleur mesurée (corrigée des chaleurs de formation de l'eau et de dilution de l'acide), ΔH l'enthalpie moyenne de formation du système.

TABLEAU 1

DONNÉES CALORIMÉTRIQUES EN MILIEU AQUEUX (25°C; KNO₃ 0,1 M)

<i>Amine</i>	<i>N</i> (moles)	<i>pH_i</i>	<i>pH_f</i>	<i>Q_c</i> (cal)	$\overline{\Delta H}$ (cal mol ⁻¹)
N,N' dmp	3,591·10 ⁻⁴	9,753	5,400	2,4318	6771
	3,591·10 ⁻⁴	9,753	5,400	2,4023	6689
	3,608·10 ⁻⁴	9,755	2,458	3,7678	10442
	3,608·10 ⁻⁴	9,755	2,458	3,7187	10306
2,6 dmp	1,393·10 ⁻³	9,620	8,632	5,6235	10409
	1,393·10 ⁻³	9,620	8,816	5,1136	10525
	1,337·10 ⁻³	5,508	2,351	4,4801	3351
	1,337·10 ⁻³	5,508	2,351	4,3720	3270
2,5 dmp(<i>cis</i>)	1,452·10 ⁻³	9,720	8,720	5,6129	3866
	1,452·10 ⁻³	9,720	8,908	5,0220	3459
	1,414·10 ⁻³	5,526	2,357	5,8072	4107
	1,414·10 ⁻³	5,526	2,357	5,6871	4022
2,5 dmp(<i>trans</i>)	1,348·10 ⁻³	9,693	8,841	5,3765	3988
	1,348·10 ⁻³	9,693	8,978	4,7819	3547
	1,346·10 ⁻³	9,697	8,978	4,7840	3549
	1,021·10 ⁻³	5,633	2,342	4,2702	4183
	1,021·10 ⁻³	5,633	2,342	4,3703	4281

TABLEAU 2

DONNÉES CALORIMÉTRIQUES EN MILIEU EAU-ÉTHANOL À 52%
(25°C; KNO₃ 0,1 M)

<i>Amine</i>	<i>N</i> (moles)	<i>pH_i</i>	<i>pH_f</i>	<i>Q_c</i> (cal)	$\overline{\Delta H}$ (cal mol ⁻¹)
N,N' dmp	4,1227·10 ⁻⁴	9,160	7,036	2,2481	5453
	4,1227·10 ⁻⁴	9,160	7,036	2,2807	5532
	4,4518·10 ⁻⁴	9,160	2,390	4,9202	11052
	4,4518·10 ⁻⁴	9,160	2,390	4,8556	10907
2,6 dmp	1,395·10 ⁻³	9,333	8,672	5,6119	4024
	1,395·10 ⁻³	9,333	8,532	6,4947	4657
	7,015·10 ⁻⁴	4,410	2,398	1,0080	1437
	7,015·10 ⁻⁴	4,410	2,398	1,0087	1438
	4,698·10 ⁻⁴	9,275	2,403	6,5382	13917
2,5 dmp(<i>cis</i>)	1,5088·10 ⁻³	9,465	9,108	3,6122	2394
	1,5088·10 ⁻³	9,465	9,108	3,5775	2371
	6,4033·10 ⁻⁴	5,616	2,775	4,2595	6652
	6,4033·10 ⁻⁴	5,616	2,775	4,3472	6789
2,5 dmp(<i>trans</i>)	1,3914·10 ⁻⁴	9,408	8,780	5,3987	3880
	1,3914·10 ⁻⁴	9,408	8,780	5,4515	3918
	6,163·10 ⁻⁴	5,562	2,402	3,9597	6425
	6,163·10 ⁻⁴	5,562	2,402	4,0398	6555

Les Tableaux 3 et 4 rassemblent les grandeurs thermodynamiques obtenues, conjointement à celles relatives à la pipérazine et à ses dérivés monométhylés, déterminées antérieurement^{1,2,9}.

TABLEAU 3

GRANDEURS THERMODYNAMIQUES DE PROTONATION EN MILIEU AQUEUX (25°C; KNO₃ 0,1 M)

<i>Amlne</i>	p^2	Nmp^2	$N,N' dmp$	$2 mp^2$	$2,6 dmp$	$2,5 dmp(cis)$	$2,5 dmp(trans)$
$-\Delta G_1^0$ (kcal mol ⁻¹)	13,35	12,42	11,24	13,11	13,21	13,46	13,22
$-\Delta G_{1,2}^0$ (kcal mol ⁻¹)	7,87	6,75	5,70	7,68	7,51	7,41	7,48
$-\Delta G_2^0$ (kcal mol ⁻¹)	21,22	19,17	16,94	20,79	20,72	20,87	20,70
$-\Delta H_1^0$ (kcal mol ⁻¹)	10,4±0,3	8,4±0,3	6,66±0,04	10,0±0,3	10,47±0,06	10,75±0,06	10,37±0,05
$-\Delta H_{1,2}^0$ (kcal mol ⁻¹)	6,9	4,0	3,96	6,7	6,65	7,40	7,32
$-\Delta H_2^0$ (kcal mol ⁻¹)	17,3±0,3	12,4±0,3	10,62±0,07	16,7±0,3	17,12±0,08	18,15±0,08	17,69±0,08
ΔS_1^0 (cal mol ⁻¹ deg ⁻¹)	9,9	13,5	15,36	10,4	9,20	9,06	9,55
$\Delta S_{1,2}^0$ (cal mol ⁻¹ deg ⁻¹)	3,3	9,2	5,84	3,3	2,89	0,06	0,57
ΔS_2^0 (cal mol ⁻¹ deg ⁻¹)	13,2	22,7	21,20	13,7	12,09	9,12	10,12

TABLEAU 4
GRANDEURS THERMODYNAMIQUES DE PROTONATION EN MILIEU EAU-ÉTHANOL À 52% (25°C; KNO₃ 0,1 M)

Amiase	p^1	Nmp^9	$N,N' \text{ dmp}$	2 mp^1	$2,6 \text{ dmp}$	$2,5 \text{ dmp(cis)}$	$2,5 \text{ dmp(trans)}$
$-\Delta G_1^0$ (kcal mol ⁻¹)	12,60	11,50	10,48	12,22	12,38	12,60	12,39
$-\Delta G_{1,2}^0$ (kcal mol ⁻¹)	7,10	5,61	4,89	6,98	6,81	6,70	6,70
$-\Delta G_2^0$ (kcal mol ⁻¹)	19,70	17,11	15,37	19,20	19,19	19,30	19,09
$-\Delta H_1^0$ (kcal mol ⁻¹)	10,5 ± 0,3	9,12 ± 0,02	7,02 ± 0,05	10,4 ± 0,3	11,06 ± 0,06	11,82 ± 0,06	11,26 ± 0,05
$-\Delta H_{1,2}^0$ (kcal mol ⁻¹)	7,0	5,91	4,90	6,4	6,99	8,07	7,92
$-\Delta H_2^0$ (kcal mol ⁻¹)	17,5 ± 0,3	15,03 ± 0,11	11,92 ± 0,08	16,8 ± 0,3	18,05 ± 0,07	19,89 ± 0,08	19,18 ± 0,08
ΔS_1^0 (cal mol ⁻¹ deg ⁻¹)	7,0	7,98	11,60	6,1	4,43	2,63	3,81
$\Delta S_{1,2}^0$ (cal mol ⁻¹ deg ⁻¹)	0,0	-1,00	-0,02	1,9	-0,62	-4,63	-4,14
ΔS_2^0 (cal mol ⁻¹ deg ⁻¹)	7,0	6,98	11,58	8,0	3,81	-2,00	-0,33

DISCUSSION

Il est tout d'abord utile de rappeler brièvement que les effets électriques des groupements substituants sur le site réactionnel d'une molécule se répercutent exclusivement sur l'enthalpie de la réaction considérée, tandis que les effets d'ordre stérique et de solvant sont responsables de variations simultanées de l'enthalpie et de l'entropie correspondante¹⁰.

Examinons ensuite successivement le comportement des dérivés N (ou N')-méthylés, puis des dérivés 2 (ou 5, ou 6)-méthylés dans l'eau, avant de discuter l'influence de la composition du solvant sur l'ensemble des grandeurs thermodynamiques obtenues.

Dérivés du type N-méthylé

Pour l'enthalpie ΔH_1° de la première étape de protonation, l'accroissement de sa valeur algébrique de la pipérazine à la Nmp s'accroît encore pour la N,N' dmp. Les effets électriques provoqués par les groupements CH_3 , qui devraient logiquement faciliter la protonation et abaisser ΔH_1° , sont donc très largement dépassés par ceux que provoquent les phénomènes de solvation déjà évoqués antérieurement^{1,2,11}.

Lors de l'approche de l'ion H_3O^+ , l'ordre des molécules d'eau qui l'entourent est en effet perturbé par l'« écran » que constitue le groupement CH_3 vis-à-vis de l'atome d'azote. Cette désolvation (endothermique) provoque un accroissement algébrique de l'enthalpie de protonation.

L'ordre de classement observé des entropies ΔS_1° correspondantes $p < \text{Nmp} < \text{N,N}' \text{ dmp}$ peut alors être considéré comme logique, puisque la désolvation ainsi décrite doit effectivement entraîner un accroissement entropique. En ce qui concerne le passage de la première forme protonée à la deuxième, l'effet sur $\Delta H_{1,2}^\circ$ des deux groupements méthyles dans la N,N' dmp est sensiblement identique à celui d'un seul dans la Nmp. La désolvation serait donc moins importante dans la deuxième étape de protonation.

L'entropie $\Delta S_{1,2}^\circ$, qui diminue de la Nmp à la N,N' dmp, confirme cette interprétation, l'ion N,N' dmp H_2^{++} , de structure symétrique, étant ainsi plus « ordonné » que l'ion Nmp H_2^{++} .

Dans ce cas, l'effet de désolvation, semblable a priori à celui qui accompagne la première protonation, serait donc dépassé en importance par « l'organisation » du solvant autour des deux substituants CH_3 dans le bilan réactionnel global de la formation de l'ion N,N' dmp H_2^{++} . Ceci confirmerait l'hypothèse antérieure d'une attraction préférentielle des molécules d'eau par le groupement méthyle¹².

Le phénomène ne va cependant pas jusqu'à compenser totalement la désolvation du centre réactionnel puisque $\Delta S_{1,2}^\circ$ de la N,N' dmp, bien qu'inférieur à $\Delta S_{1,2}^\circ$ de la Nmp, est encore supérieur au terme correspondant de la pipérazine.

Dérivés du type 2-méthylé

On enregistre peu d'influence des groupements substituants sur les enthalpies

des deux étapes de protonation et l'on ne retrouve pas ici de variations enthalpique et entropique compensées dans l'expression de l'enthalpie libre, comme dans le cas des pipéridines^{11,13}. Ceci provient sans doute du fait de l'existence d'une forme « bateau » pour le premier acide conjugué des pipérazines.

La 2,5 dmp(*cis*) a cependant les enthalpies de réaction les plus basses, ce qui semblerait indiquer que pour cette molécule, l'effet inductif du groupement CH₃ favorisant la liaison avec H⁺ est le moins « contré » par les effets dûs au solvant.

L'examen des entropies de réaction correspondantes confirme cette interprétation, puisque les entropies les plus basses sont observées pour la 2,5 dmp(*cis*), ce qui signifie que les acides conjugués de cette amine sont bien les plus solvatés.

Le fait que l'on observe des grandeurs thermodynamiques différentes entre la 2,5 dmp(*cis*) et la 2,5 dmp(*trans*) prouve d'ailleurs que la structure de ces composés a une grande influence sur leurs équilibres de protonation et confirme que les phénomènes de solvation sont prépondérants dans les réactions de coordination de ce type de composés^{3,11}.

Influence de la composition du solvant

Pour l'ensemble des systèmes étudiés, l'introduction d'éthanol dans le solvant provoque un accroissement algébrique des enthalpies libres (diminution des constantes de protonation K_a), mais un abaissement des enthalpies, car les termes entropiques diminuent de façon importante.

Ces observations sont semblables à celles de Bates et al. lors de l'étude de la protonation de la pipérazine dans les mélanges eau-méthanol¹⁴.

Les influences des substituants sont par contre sensiblement identiques dans les deux milieux.

Le phénomène le plus notable, d'un solvant à l'autre, consistant donc en la variation générale des entropies de protonation, peut être interprété de la manière suivante. Les interactions électrostatiques entre les ions simples et les molécules de solvant dipolaire ont une influence certaine sur les entropies de réaction, l'orientation des molécules de solvant au voisinage des ions ayant pour effet de provoquer l'abaissement de ces dernières.

L'éthanol étant nettement moins polaire que l'eau, il est donc logique d'observer une diminution importante des entropies de réaction dans le solvant eau-éthanol ici considéré.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 G. Berthon, O. Enea et K. Hounghbossa, *C.R. Acad. Sci., C*, 273 (1971) 1140.
- 2 O. Enea, K. Hounghbossa et G. Berthon, *Electrochim. Acta*, 17 (1972) 1585.
- 3 O. Enea et G. Berthon, *Electrochim. Acta*, 18 (1973) 579.
- 4 K. Hounghbossa, G. Berthon et O. Enea, *Thermochim. Acta*, 6 (1973) 215.
- 5 O. Enea, K. Hounghbossa et G. Berthon, *Thermochim. Acta*, 6 (1973) 309.
- 6 G. Berthon et O. Enea, *Thermochim. Acta*, 6 (1973) 57.
- 7 R. G. Bates, *Determination of pH: Theory and Practice*, Wiley, New York, 1964.
- 8 D. Dyrssen, D. Jagner et F. Wengelin, *Computer Calculation of Ionic Equilibria and Titration Procedures*, Wiley, London, 1968.

- 9 O. Enea, *Thèse*, CNRS A.O. No. 7470.
- 10 K. J. Laidler, *Trans. Faraday Soc.*, 55 (1959) 1725.
- 11 M. J. Blais, O. Enea et G. Berthon, *Thermochim. Acta*, 8 (1974) 433.
- 12 S. Cabani, G. Conti et L. Lepori, *Trans. Faraday Soc.*, 67 (1971) 1933.
- 13 G. Berthon, *167th Nat. Meet. Amer. Chem. Soc., Los Angeles, March 31–April 5, 1974*.
- 14 M. Paabo et R. G. Bates, *J. Res. Nat. Bur. Stand.*, 74A (1970) 667.